



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS
EN PACIENTES INGRESADOS A UNA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CON
ASISTENCIA DE TERAPIAS DE REEMPLAZO
RENAL CONTINUA EN UN HOSPITAL DE
ALTA COMPLEJIDAD DE LA CIUDAD DE
BOGOTÁ**

Harold Leonardo Suárez Rojas

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, D.C, Colombia

2020

EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES INGRESADOS A UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CON ASISTENCIA DE TERAPIAS DE REEMPLAZO RENAL CONTINUA EN UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ

Harold Leonardo Suárez Rojas

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Magister en Ciencias de la Farmacología

Director (a):

José Julián López G. QF MSc PhD

Línea de Investigación:

Farmacoepidemiología

Grupo de Investigación:

Red para el uso Adecuado de Medicamentos (RAM)

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá, D.C, Colombia

2020

Dedicatoria

Dedico este trabajo principalmente a Dios por darme la vida, a mi esposa Alejandra por su cariño y comprensión, por impulsarme a seguir creciendo como profesional, a mis hijas María Paz y María Juliana por la paciencia para con su padre, a mis padres por el apoyo incondicional durante toda mi vida a pesar de las adversidades, a mis hermanas Angélica y Karen por sus consejos y apoyo incondicional.

A mi profesor José Julián por su apoyo y guía durante el desarrollo del trabajo, por su paciencia y su disposición.

Gracias a todos.

Agradecimientos

A todos aquellos que de una u otra manera contribuyeron con su granito de arena en el desarrollo del trabajo, a mis amigos de la universidad Karen, Angel y Eliana, a mis compañeros de trabajo que me supieron apoyar y darme ánimo en las dificultades que se presentaran, a la Fundación Clínica Shaio mi segundo hogar, por su apoyo material y humano.

A mi familia, Alejandra, María Paz, María Juliana, a mis padres Oscar y Mercedes, a mis hermanas Angelica y Karen, a mis sobrinos, a mis tíos Pedro y Benjamín por enseñarme el valor del trabajo, y a todos aquellos que me acompañaron en este proceso.

Resumen

Introducción: El uso y prescripción adecuada de antibióticos en pacientes críticos en shock séptico y soportados con terapia de reemplazo renal continua (TRRC) es complejo.

Objetivo: Evaluar el uso de antibióticos en pacientes con falla renal aguda soportados con terapia de reemplazo renal continúa comparado con una guía de práctica clínica nacional o internacional.

Materiales y métodos: Estudio observacional descriptivo de corte longitudinal con recolección retrospectiva de la información, de pacientes con necesidad de TRRC en un hospital de alta complejidad de la ciudad de Bogotá en un periodo comprendido entre abril de 2017 y abril de 2018

Resultados: Se obtuvo información de 50 pacientes que recibieron alguno de los tipos de TRRC durante su estancia en UCI. Los antibióticos que más se usaron fueron las penicilinas 32%, cefalosporinas 20% y carbapenémicos 46%. El ajuste de la dosis de antibióticos una vez instaurada la TRRC se realizó en el 42% de los pacientes. El fallo en la prescripción se presentó en mayor medida en la prescripción de meropenem 75,8% de los pacientes, seguido de la fosfomicina 10,3%, piperacilina tazobactam 6,8%. En el 79,3% de los casos, la falla en la prescripción médica estuvo asociado a que no se ajustó la dosis de antibiótico previamente instaurado en presencia de IRA.

Conclusiones: Primera descripción del uso de antibióticos en pacientes sometidos a TRRC, que muestra una diferencia en las dosis prescritas de antibióticos y las recomendaciones de la evidencia actual, impulsando la ejecución de estudios prospectivos que permitan estandarizar una guía de dosificación de antibióticos en este tipo de pacientes.

Palabras clave: Sepsis, insuficiencia renal, antibióticos, terapia de reemplazo renal continuo.

Abstract

Introduction: The adequate use and prescription of antibiotics on critical patients into septic shock and supported with continuous renal replacement therapy (CRRT) is complex.

Objective: To evaluate the use of antibiotics on patients with acute kidney failure and supported with continuous renal replacement therapy, in comparison with a national or international clinical practice guideline.

Materials and methods: Longitudinal, observational and descriptive study with retrospective collection of the information, from patients in need of CRRT in a highly complex hospital in Bogotá city, on a period from April 2017 and April 2018.

Results: The information was obtained from 50 patients who received some of the types of CRRT during their stay in the ICU. The most used antibiotics were the penicillin 32%, cephalosporin 20% and, carbapenem 46%. The adjustment of the dosage of the antibiotics, once the CRRT was established, was performed in 42% of the patients. The failure in the prescription was presented, in greatest extend, in the prescription of meropenem in 75,8% of the patients, followed by fosfomicin 10,3% and piperacillin-tazobactam 6,8%. In 79,3% of the cases, the failure on the medical prescription was due to it was not adjusted the dosage of the antibiotics previously established in the presence of AKI.

Conclusions: First description in the use of antibiotics in patients undergoing CRRT, which manifests a difference in prescribed antibiotics dosage and the recommendations of the current evidence, driving the realization of prospective studies that allow to standardize a guide of antibiotics dosage on this type of patients.

Keywords: Sepsis, Kidney failure, antibiotics, continuous renal replacement therapy

Contenido

Resumen	IX
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XV
Introducción	1
1. Planteamiento del problema	1
2. Justificación.....	5
3. Objetivos	7
3.1 Objetivo general	7
3.2 Objetivos Específicos.....	7
4. Marco teórico	9
4.1 Sepsis.....	9
4.1.1 Definición	9
4.1.2 Criterios clínicos de diagnóstico.....	10
4.1.3 Shock séptico	10
4.1.4 Etiología.....	12
4.1.5 Falla orgánica en sepsis.....	12
4.2 Falla renal aguda.....	13
4.2.1 Definición	13
4.2.2 Clasificación.....	13
4.2.3 Manejo de la falla renal	15
4.2.4 Indicaciones de terapia de reemplazo renal	18
4.3 Tipos de terapia de reemplazo renal	19
4.3.1 Principios biofísicos de las terapias de reemplazo renal.....	19
4.3.2 Técnicas utilizadas en la terapia de reemplazo renal continua y componentes	20
4.3.3 Componentes del circuito extracorpóreo	21
4.3.4 Maquina extracorpórea (Figura 4.2).....	22
4.4 Terapia antibiótica en terapias de reemplazo renal continuas.....	23
4.4.1 Factores farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antibióticos en TRRC	24
5. METODOLOGÍA	27
5.1 Diseño	27
5.2 Periodo de estudio	27
5.3 Unidad de análisis	27
5.4 Población.....	27

5.5	Criterios de selección.....	28
5.6	Criterios de exclusión.....	28
5.7	Calculo y selección de la muestra	28
5.8	Variables.....	28
5.9	Técnicas y procedimientos para la recolección de la información.....	30
5.10	Aspectos estadísticos	30
5.11	Aspectos éticos	30
6.	Resultados	33
6.1	Características sociodemográficas y clínicas de la población	33
6.2	Descripción de las terapias de reemplazo renal continua.....	37
6.3	Antibióticos utilizados en falla renal y TRRC.....	38
6.4	Uso de antibióticos una vez iniciada la terapia de reemplazo renal continua	41
6.4.1	Dosis y prescripción de antibióticos en falla renal y TRRC	43
7.	Discusión.....	47
8.	Conclusiones y recomendaciones	57
8.1	Conclusiones.....	57
8.2	Recomendaciones	58
9.	Bibliografía.....	59

Lista de figuras

Figura 4.1 Tipos de terapias de reemplazo renal continuo	19
Figura 6.1 Antibióticos utilizados antes del inicio de TRRC	40
Figura 6.2 Antibióticos utilizados durante TRRC	42
Figura 6.3 Antibióticos antes y después TRRC	43

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 4.1 Escala SOFA.....	11
Tabla 4.2 Clasificación RIFLE.....	14
Tabla 4.3 Clasificación AKIN	15
Tabla 4.4 Clasificación KDIGO	16
Tabla 6.1 Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes	34
Tabla 6.2 Diagnósticos infecciosos.....	35
Tabla 6.3 Uso de antibióticos en UCI	39
Tabla 6.4 Ajuste de antibióticos en falla Renal	41
Tabla 6.5 Dosis, duración, modalidad y tiempo hasta el inicio de la TRRC.....	37
Tabla 6.6 Dosis de antibióticos utilizados antes del inicio y durante el uso de TRRC	44
Tabla 6.7 Dosis de antibióticos ajustados adecuadamente	45

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
ACCP	American College of Chest Physicians
ADQI	Acute Disease Quality Initiative
AINES	Antinflamatorios no esteroideos
AKIN	Acute Kidney Injury
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation
ATS	American Thoracic Society
AUC	Concentración bajo la curva
BUN	Nitrógeno Ureico
C_{max}	Concentración máxima
C_{rs}	Creatinina sérica
FDA	Food Drug Administration
FiO₂	Fracción inspirada de oxígeno
g	Gramo
H	Hora
HD	Hemodiálisis
HDFVVC	Hemodiafiltración venovenosa continua
HDVVC	Hemodiálisis venovenosa continua
HFVVC	Hemofiltración venovenosa continua
IRA	Insuficiencia renal aguda
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
mEq	Miniequivalentes
MIC	Concentración mínima inhibitoria
PaCO₂	Presión arterial de dióxido de carbono
PAM	Presión arterial de oxígeno
PaO₂	Presión arterial de oxígeno
PaO₂/FiO₂	Presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno
pH	Potencial de hidrógeno
RIFLE	Risk Injury Failure Loss End Stage
SaO₂	Saturación de oxígeno
SCCM	Society of critical care medicine
SCUF	Ultrafiltración lenta continua
SIS	Surgical Infection Society
SOFA	Sepsis related Organ Failure Assessment
TFG	Tasa de filtración glomerular
TRR	Terapia de reemplazo renal
TRRC	Terapia de reemplazo renal continua
UCI	Unidad de cuidados intensivos

Introducción

1. Planteamiento del problema

La sepsis severa y el shock séptico constituyen una alteración fisiológica extremadamente compleja que resulta de la interacción de una infección inicial, la respuesta del huésped y las subsecuentes intervenciones médicas (1). A nivel mundial es una de las causas más frecuentes de mortalidad, siendo la principal causa de muerte por infección a pesar de los avances en la medicina de las últimas décadas, incluidas las vacunas, los antibióticos y la atención de urgencia en las unidades de cuidados intensivos (UCI), con tasas de mortalidad hospitalaria entre 30 y 60% (2).

Actualmente, la sepsis ha aumentado dramáticamente a un ritmo anual de 8-13% en la última década, con una mortalidad mayor que el cáncer de colon y de mama, juntos (2). La sepsis es la causa de más de 1.400 muertes al día y de más de 18 millones de muertes por año (3). Existen diferentes razones que llevan a que el pronóstico de supervivencia sea bajo y haya altas tasas de mortalidad, como lo es la edad avanzada, la aparición de gérmenes multirresistentes, comorbilidades asociadas y el desarrollo de falla multiorgánica que conllevan a que el manejo de este tipo de pacientes sea complejo. De ahí surge la recomendación de que en este grupo de pacientes reciban un régimen antibiótico adecuado lo antes posible, sin embargo, se debe tener en cuenta que la indicación de antibióticos sea correcta en cuanto a dosis, intervalo de administración y antibiótico, de acuerdo con los patrones locales de resistencia y prevalencia del microorganismo (4).

Dentro de las complicaciones asociadas a la sepsis, se encuentra la aparición de falla renal aguda, la cual ha demostrado un incremento en la mortalidad en el paciente críticamente enfermo y además conlleva a que los factores mencionados anteriormente sobre el uso de antibióticos sean tomados con mayor cautela y se realice un análisis individualizado del tipo de antibiótico a utilizar y su dosis, para mantener un rango terapéutico adecuado en el paciente. Asimismo, el uso de terapias extracorpóreas de sustitución renal ha llevado a que la prescripción de antibióticos se torne más compleja, ya que se ha demostrado que la utilización de estas técnicas conduce a una modificación de diferentes parámetros farmacocinéticos de muchos medicamentos, alterando tanto el volumen de distribución como la eliminación del medicamento (5).

Por otro lado, en cuanto al uso de antibióticos, varios autores han advertido el alto riesgo de prescripción de dosis infra terapéuticas en este grupo de pacientes (6,7), debido a la aparición de disfunción orgánica, la fluctuación de balance hídrico en el paciente y las configuraciones aplicadas a la máquina de TRRC, que incluye el tipo de hemofiltro, el modo de reemplazo de fluidos (predilución o postdilución) y las propiedades fisicoquímicas del medicamento en sí (8–11), asimismo existe poca información acerca del ajuste en la dosificación de antibióticos debido a la gran heterogeneidad de pacientes que ingresan a las unidades de cuidados intensivos (12).

Actualmente existen guías de dosificación de medicamentos en TRRC que en algunas ocasiones desconocen los médicos, ya sea porque no son informados de cuál es el protocolo o guía de la institución donde se desempeña o bien por falta de información al respecto. Esto es importante debido a que el uso de terapia antibiótica temprana y apropiada se ha relacionado con mejores resultados en pacientes críticamente enfermos (13). Por otro lado, diferentes investigaciones han demostrado que el ajuste adecuado de los antibióticos en pacientes sometidos a TRRC mejoran la sobrevida en este grupo de pacientes e invitan al desarrollo de nuevas investigaciones que pretendan dilucidar cuáles son las mejores dosis de antibióticos sometidos a TRRC en cuanto a concentración efectiva en sangre y farmacocinética del mismo, aun cuando la FOOD DRUG ADMINISTRATION (FDA) no exige ensayos farmacocinéticos en el uso antibióticos en pacientes sometidos a TRRC (14).

Por lo tanto, surge la necesidad de conocer cuáles son las dosis de antibiótico utilizadas actualmente en pacientes que se encuentran en estado crítico y que además se encuentran bajo soporte de terapia de remplazo renal continuo, aportando información relevante sobre el tratamiento actual comparado con una guía práctica clínica.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los antibióticos, dosis y tiempo de tratamiento utilizados en pacientes bajo TRRC, en una unidad de cuidados intensivos de una institución prestadora de salud de alta complejidad de la ciudad de Bogotá.

2. Justificación

El uso de antibióticos alrededor del mundo ha llevado a disminuir en un alto grado la mortalidad asociado a enfermedades infecciosas en el último siglo, sin embargo, a pesar de los esfuerzos desarrollados en investigación en el tratamiento de estas entidades patológicas, no se ha logrado disminuir la prevalencia y la aparición de nuevas complicaciones asociadas a procesos infecciosos en el ser humano, incrementando así la morbimortalidad y la calidad de vida de las personas (15).

En la actualidad, el uso indiscriminado de antibióticos, tanto en la comunidad como en las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS), se asocia al aumento de costos en la atención y en la aparición de microorganismos multirresistentes con todas las complicaciones asociadas a su presencia (13,15), entre ellas la sepsis, complicación que lleva a una descompensación hemodinámica y multiorgánica del paciente que puede conducir incluso a la muerte (16). Se han desarrollado guías de manejo temprano para el manejo de la sepsis (17), en el cual recomiendan que el paciente sea ingresado a una unidad de cuidados intensivos donde se pueda evaluar continuamente las condiciones hemodinámicas del paciente y brindar un manejo oportuno de la infección, iniciando el tratamiento tan pronto como sea posible después de la confirmación de la sepsis en el plazo máximo de una hora. Se ha demostrado que cada hora de retraso en la administración del antibiótico puede asociarse a un aumento de la morbimortalidad en el paciente críticamente enfermo, entre las que se destaca la lesión renal aguda y lesión pulmonar aguda (18). Estas complicaciones conducen a un aumento de la estancia en unidades de cuidados intensivos y uso de terapias extracorpóreas para mantener la estabilidad del paciente (17) aumentando los costos en atención hospitalaria, y aún más la probabilidad de mortalidad (19).

Una vez instaurada la falla renal en sepsis se sugiere el uso de tratamiento renal sustitutivo continuo (CRRT) o intermitente (17), permitiendo la purificación de la sangre y mantenimiento hemodinámico del paciente (11), sin embargo, los usos de este tipo de terapias dificultan el uso y prescripción de antibióticos de una manera adecuada, teniendo en cuenta que diferentes parámetros farmacocinéticos se verían afectados por el uso de este tipo de terapias. Los antibióticos que tienen un gran volumen de distribución $< 0,5$ l/kg, independientemente de su peso molecular puede llevar a eliminación de cantidades importantes del fármaco (9,20) y esto sumado al alto nivel de complejidad de pacientes que se maneja en las unidades de cuidados intensivos, pueden conllevar a un mal uso de los antibióticos en pacientes con falla renal, lo cual podría afectar negativamente la respuesta clínica de los pacientes(14).

Por lo tanto, se hace necesario conocer cuáles son los perfiles farmacocinéticos de los antibióticos que están siendo utilizados en pacientes ingresados a las unidades de cuidados intensivos, con falla renal aguda y bajo soporte de terapia de reemplazo renal continuo, contribuyendo en la generación de información sobre el manejo actual de la terapia antibiótica de este tipo de pacientes, lo que permitiría contrastarla con una guía de práctica clínica, y así fomentar una práctica más segura y eficiente, elevar los estándares de seguridad en la atención en salud, y disminuir riesgo de dosis sub o supra terapéuticas de antibióticos que pueden condicionar la recuperación del paciente, puesto que la función renal casi siempre se recuperará total o parcialmente (21). Finalmente contribuiría como fundamento para investigaciones posteriores.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Evaluar el uso de antibióticos en pacientes con falla renal aguda soportados con terapia de reemplazo renal continúa comparado con una guía de práctica clínica nacional o internacional.

3.2 Objetivos Específicos

1. Identificar los antibióticos utilizados en pacientes que desarrollaron falla renal aguda en una unidad de cuidados intensivos y con necesidad de terapia de reemplazo renal continua y los diagnósticos infecciosos.
2. Caracterizar las dosis y tiempos de tratamiento de los antibióticos.
3. Identificar interacciones, contraindicaciones y situaciones clínicas que modifican la farmacocinética.

4. Marco teórico

4.1 Sepsis

4.1.1 Definición

El termino sepsis es relativamente nuevo, surge a partir del concepto de respuesta inflamatoria sistémica (22), el cual nació del primer consenso del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine en 1992, en cual se estableció como la respuesta a una variedad de manifestaciones clínicas severas y que se manifiesta como la presencia de dos o más de los siguientes hallazgos: (1) temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$; (2) frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto; (3) frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg; y (4) recuento de leucocitos $> 12\ 000$ cel/ μl , <4000 cel/ μl , o $>10\%$ de formas inmaduras, y sepsis como la respuesta inflamatoria sistémica asociada a una infección (23).

Posteriormente en nuevo consenso de expertos en el año 2001, conformado por el grupo de expertos del Society of Critical Care Medicine (SCCM), la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), la American College of Chest Physicians (ACCP), la American Thoracic Society (ATS), y la Surgical Infection Society (SIS) (24), no deciden hacer cambios a la definición pero si adicionan algunos parámetros que ayudan a su diagnóstico apropiado en los que se encuentra la aparición de fiebre o hipotermia, taquipnea, alteración del estado mental, un balance muy positivo en el paciente; finalmente para el año 2016 se realiza un tercer consenso en el que 19 expertos en patobiología de la sepsis, definió la sepsis como "una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección" (25) definición que se mantiene actualmente entre el personal de salud e investigadores.

4.1.2 Criterios clínicos de diagnóstico

Se ha establecido como base de diagnóstico la aplicación de la evaluación secuencial de falla orgánica SOFA (Secuencial Organ Failure Assessment por sus siglas en inglés) el cual demostró una adecuada precisión para predecir la mortalidad intrahospitalaria cuando se aplica a pacientes con sepsis grave con evidencia de hipoperfusión en el momento de la presentación de la sepsis (26). Estos datos sugieren que el uso de la puntuación SOFA es un método aceptable para la estratificación del riesgo y el pronóstico de pacientes con disfunción orgánica y sepsis grave con evidencia de hipoperfusión.

El puntaje de Evaluación Secuencial de Falla Orgánica (SOFA) es un puntaje simple y objetivo que permite calcular tanto el número como la gravedad de la disfunción orgánica en seis sistemas de órganos (respiratorio, coagulación, hepático, cardiovascular, renal y neurológico) (Tabla 4.1) (26).

4.1.3 Shock séptico

El shock séptico se define como un subconjunto de la sepsis en el que anomalías circulatorias, celulares y metabólicas particularmente profundas se asocian con un mayor riesgo de mortalidad que con la sepsis sola. Los pacientes con shock séptico pueden ser clínicamente identificados por un requerimiento de vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mmHg o más y un nivel de lactato sérico mayor de 2 mmol / l (> 18 mg / dl) en ausencia de hipovolemia.

Tabla 4.1 Escala SOFA (26)

Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)					
Criterio	0	1	2	3	4
Respiración PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221– 301	<300 142– 220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirrubina (mg/dL)	<1,2	1,2– 1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina a <5 o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1- 15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina a > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13– 14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o Flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2– 1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; a). PaO₂/FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no está disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; b). Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

4.1.4 Etiología

La sepsis es un síndrome formado por factores patógenos y factores del huésped (p. Ej., Sexo, raza y otros determinantes genéticos, edad, comorbilidades, ambiente) con características que evolucionan con el tiempo. Lo que diferencia la sepsis de la infección es una respuesta aberrante o desregulada del hospedador y la presencia de una disfunción orgánica (26).

Los sitios más frecuentes de infección son los pulmones (40%), intraabdominal (30%), tracto urinario (10%), infección de tejidos blandos (5%) e infección de un catéter intravascular (5%). La bacteriemia aparece en el 40-60% de los pacientes con shock séptico(17). En un 10-30% de los pacientes los microorganismos causales no pueden ser aislados, posiblemente debido a la exposición previa a los antibióticos(27) .

4.1.5 Falla orgánica en sepsis

La falla multiorgánica se define como la disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos, que son incapaces de mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico. El término disfunción implica un proceso continuo y dinámico en la pérdida de la función de un órgano (20), y se ha descrito que es una de las complicaciones asociadas a la presencia de una respuesta inflamatoria del paciente.

Los órganos más susceptibles al riesgo de entrar en disfunción, en pacientes críticamente enfermos, se encuentran: respiratorio, renal, cardiovascular, neurológico, hepático y hematológico (28) . Cada uno incrementa el riesgo de mortalidad en el paciente. Para efectos de este trabajo nos enfocaremos en la disfunción renal en el paciente críticamente enfermo.

4.2 Falla renal aguda

4.2.1 Definición

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome caracterizado por una súbita pérdida de la función renal (horas a días) con la consiguiente acumulación de productos de desecho nitrogenado, alteraciones hidroelectrolíticas, caída del ritmo diurético (presente o no) y alteraciones del ácido-base (29).

4.2.2 Clasificación

Se han definido varios métodos para clasificar la insuficiencia renal aguda, entre los que se destacan es la clasificación RIFLE (tabla 4.2), correspondiente a las palabras inglesas riesgo (Risk), daño (Injury), fallo (Failure), pérdida prolongada de la función renal (Loss) y fin irreversible de la función renal- (End), que se basan en los cambios en los valores de creatinina sérica junto con la producción urinaria para determinar el estadio de la disfunción renal. Estos criterios también se basan en otras dos etapas, definidas como resultados clínicos, que corresponden a una enfermedad más grave y un peor pronóstico (Pérdida y etapa final). Los criterios de RIFLE se han evaluado exhaustivamente para su aplicación en el control de pacientes críticamente enfermos. Como resultado, algunos estudios han demostrado que estos criterios tienen una gran relevancia para diagnosticar, clasificar y evaluar la progresión de la enfermedad renal y para predecir la muerte en este grupo de pacientes. Esta clasificación fue desarrollada por la 2da conferencia de consenso de la Adequate Dialysis Quality Initiative (ADKI) celebrada en Vicenza en el año 2.002 (30).

Tabla 4.2 Clasificación RIFLE (21)

Categoría RIFLE		Crterios FG	Crterios FU
Inglés	Español		
Risk	Riesgo	↑ Cre x 1,5	↓ FG>25% <0,5 ml/kg/h x 6 hs
Injury	Lesión	↑ Cre x 2	↓ FG>50% <0,5 ml/kg/h x 12 hs
Failure	Fallo	↑ Cre x 3↑ Cre > 4 + agudo>0,5	↓ FG>75% <0,3 ml/kg/h x 24 hs Anuria x 12 hs
Loss	Pérdida prolongada FR	Pérdida FR > 4 semanas	
ESRD	Pérdida irreversible FR	Fin irreversible FR (> 3 meses)	

Otra clasificación implementada para el diagnóstico de la insuficiencia renal aguda es la clasificación AKIN. Los criterios de AKIN (Tabla 4.3) consideran una nueva definición teniendo en cuenta cambios en los valores de creatinina sérica y estableciendo un período de 48 horas para determinar el cambio en la creatinina sin necesidad de correlacionar primero con un valor de referencia. Además, se tuvo en cuenta la necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR). Una gran ventaja de los criterios de AKIN es no utilizar la creatinina de referencia del individuo. Para comparar los valores de este biomarcador según AKIN, se necesitan dos medidas: una inicial (que corresponde a la línea base utilizada por RIFLE) y otra obtenida después de 48 horas. Los pacientes con una alteración primaria en la creatinina sérica > 0.3mg / dL o un aumento ≥150-199% en la primera medición se clasifican como con una lesión en etapa 1 (que corresponde a la etapa de riesgo de RIFLE). Cuando el aumento de la creatinina sérica es del 200-299%, en comparación con la primera medición, el paciente se clasifica como estadio 2 (correspondiente a la etapa de Lesión del RIFLE). Finalmente, los pacientes con un aumento de ≥300% sobre la creatinina inicial o una creatinina sérica ≥4.0mg / dL con un aumento abrupto de al menos 0.5mg / dL o el inicio de terapias de sustitución renal (lo que corresponde a la etapa de Fracaso del RIFLE) (31).

Tabla 4.3 Clasificación AKIN (21)

Estadio AKI	Creatinina Sérica	Flujo Urinario
Estadio 1	1,5-1,9 veces el valor de creatinina basal o incremento igual o superior a 0,3 mg/dl (26,4 µmol/L)	< 0,5 ml/kg/hora durante 6-12 horas
Estadio 2	2-2,9 veces el valor de creatinina basal	< 0,5 ml/kg/hora durante más de 12 horas
Estadio 3	3 veces el valor de creatinina basal o valor de creatinina sérica igual o superior a 4 mg/dl (353,5 µmol/L) o Inicio de tratamiento sustitutivo renal o En pacientes menores de 18 años descenso del filtrado glomerular por debajo de 35 ml/min/1,73 m ²	< 0,3 ml/kg/hora durante más de 24 horas o anuria durante 12 horas

Recientemente, el grupo de trabajo sobre lesión renal aguda, propuso un nuevo metodología de clasificación de la lesión renal aguda la clasificación KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (Tabla 4.4), que cubre los criterios de AKIN y RIFLE, la cual tiene en cuenta los cambios en la creatinina en 48 horas o una disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG) durante 7 días (32).

4.2.3 Manejo de la falla renal

Actualmente se han planteado diversos manejos para la insuficiencia renal aguda, la cual dependerá de su presentación en cada paciente y su etiología. De acuerdo con el consenso realizado en el 2016 por Acute Disease Quality Initiative (ADQI), recomiendan el inicio temprano de terapias de reemplazo renal continuo, para desarrollar mejores prácticas clínicas y estándares de atención (33), sin dejar de tratar la causa subyacente que está llevando a la falla renal aguda en el paciente críticamente enfermo.

Tabla 4.4 Clasificación KDIGO (34)

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
Filtrado glomerular			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)					
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

El manejo se debe abordar integralmente evitando el progreso de la falla renal. El manejo de IRA se basa en identificar los principales factores de riesgo de cada paciente, corrigiendo las causas de su origen, manteniendo los parámetros hemodinámicos y de perfusión, evitando factores que generen nefrotoxicidad y evaluar es uso de una terapia renal sustituyente si es necesario (34).

La sociedad internacional de nefrología está promoviendo la iniciativa Oby25, que tiene como objetivo eliminar las muertes prevenibles por IRA en países de bajos recursos en base a cinco pilares fundamentales para la prevención y tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal aguda (35):

- 1) Identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar IRA
- 2) Pruebas diagnósticas para confirmar IRA
- 3) Implementar intervenciones para corregir factores reversibles
- 4) Reconocer qué pacientes necesitan terapia de reemplazo renal
- 5) Referir para cuidados nefrológicos

Tomando en cuenta los pilares previamente descritos se recomienda:

- Limitar el uso de agentes nefrotóxicos durante el curso de enfermedades agudas (aminoglucósidos, anfotericina B, AINES, entre otros).
- Reducir el empleo de medios de contraste para evitar lesión renal aguda secundaria a estos, que se define como un aumento de la creatinina sérica (Crs) de 0.5 mg/dl o un aumento del 25% del valor basal evaluado a las 48 h después de la administración de medio de contraste.
- Si se utiliza medio de contraste se sugiere: Uso de solución salina al 0.9% a una velocidad de infusión de 1.0 a 1.5 ml/kg/h durante al menos 6 horas antes y después de la administración de medio de contraste con el fin de mejorar el flujo sanguíneo renal que disminuye tras la administración de este.
- Algunos estudios sugieren la hidratación con solución salina con bicarbonato a 3 ml/kg/h 27 durante 1 hora antes y 1 mg/kg/h durante 6 h después del procedimiento.
- Suspender uso de AINE's y diuréticos 24 horas antes del procedimiento y en el caso de uso de metformina suspenderla previo a realizarse.
- El uso de antioxidantes sigue siendo controversial, tales como la N-acetilcisteína y el ácido ascórbico que actualmente se ha reportado efecto nefroprotector, pero ninguno ha sido confirmado como tal.
- No se recomienda el uso de diuréticos (como furosemida y manitol), vasodilatadores o estatinas.
- Optimización hemodinámica con adecuada hidratación y mantenimiento de una presión de perfusión adecuada, por medio de cristaloides.
- Se sugiere el uso de soluciones como solución Hartmann o lactato ringer, para el manejo de pacientes en estado séptico, ya que la utilización de solución salina al 0.9% se asocia con hipercloremia, acidosis metabólica y mayor riesgo de lesión renal aguda.
- Realizar mediciones diarias de creatinina sérica y gasto urinario.
- Controlar los niveles de glucemia, con el uso de insulina con el objetivo de mantener la glucemia entre 110 a 149 mg/dl.

4.2.4 Indicaciones de terapia de reemplazo renal

Según el grupo Acute Disease Quality Initiative (ADQI) el objetivo de estas terapias extracorpóreas es prevenir y controlar las complicaciones asociadas a la insuficiencia renal aguda, manteniendo la homeostasis metabólica y sobre todo regular la sobrecarga hídrica en el paciente críticamente enfermo. Es importante que la terapia de reemplazo renal debe iniciarse antes que las complicaciones sean graves y pongan en peligro la vida del paciente (36), en la siguiente tabla 4.5 se presentan los criterios para inicio de una terapia de sustitución renal.

Tabla 4.5 Clasificación ADQI

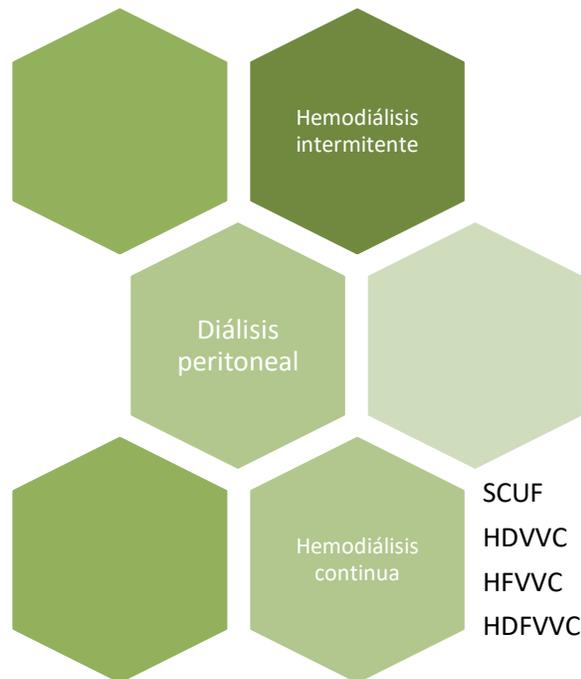
Clasificación de ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative)	
Oliguria o anuria menor de 200 mL en 12 horas	
Acidosis metabólica grave con pH menor de 7.1	
BUN igual o mayor de 80 mg/dL	
Hiperpotasemia igual o mayor de 6.5 mEq/L refractaria a tratamiento Signos clínicos de toxicidad urémica	
Hiponatremia o hipernatremia grave con Na menor de 115 o mayor de 160 mEq/L Anasarca	
Falla orgánica múltiple que incluye a la insuficiencia renal	
Interpretación	
Un criterio positivo	Valorar TRR
Dos criterios positivos	Realizar TRR
Tres o más criterios positivos	TRR de emergencia

pH: potencial de hidrogeniones
BUN: Nitrógeno de Urea en Sangre
mEq: mili-Equivalentes
TRR: Terapia de Reemplazo Renal
Fuente: (León, 2014). Modificado IGSS 2016.

4.3 Tipos de terapia de remplazo renal

En la figura 4.1 se resumen los diferentes tipos de terapia de remplazo renal existentes para efectos de este proyecto se enfatiza en las terapias de remplazo renal continuo.

Figura 4.1 Tipos de terapias de reemplazo renal continuo



SCUF: Ultrafiltración lenta continua, HDVVC: hemodiálisis venovenosa continua, HFVVC: hemofiltración venovenosa continua, HDFVVC: Hemodiafiltración venovenosa continua.

4.3.1 Principios biofísicos de las terapias de remplazo renal

Los principios de las terapias de remplazo renal continuas son específicamente dos, la difusión y convección.

- **Trasporte por difusión**

Consiste en el transporte pasivo de solutos a través de la membrana del dializador y se produce por la diferencia de concentración entre ambos compartimientos, es decir entre la membrana interna i externa del dializador.

- **Trasporte por convección o ultrafiltración**

Consiste en el paso simultáneo a través de la membrana de diálisis del solvente (agua plasmática) acompañado de solutos, bajo el efecto de un gradiente de presión hidrostática

4.3.2 **Técnicas utilizadas en la terapia de reemplazo renal continua y componentes**

A continuación, se definen las diferentes técnicas utilizadas en la terapia continua de reemplazo renal (19):

- **Ultrafiltración lenta continua (SCUF):** el objetivo principal de este tipo de terapia es eliminar el líquido utilizando un gradiente de presión hidráulica transmembranas en sustitución de volumen. Se utiliza en pacientes con sobrecarga de líquido refractaria a los diuréticos, con o sin disfunción renal.

- **Hemofiltración venovenosa continua (CVVH):** la sangre pasa a través de una membrana altamente permeable, impulsada por una bomba peristáltica. Requiere un circuito extracorpóreo originado en una vena central, terminando de igual manera en una vía central. El proceso de purificación sanguínea es llevado a cabo mediante convección. El fluido perdido es reemplazado en parte o completamente con soluciones que mantienen la homeostasis hidroelectrolítica.

- **Hemodiálisis venovenosa continua (CVVHD):** a diferencia de la previa, la remoción de solutos es por difusión. Dicha difusión se logra bombeando líquido libre de toxinas, que contiene electrolitos, en contracorriente al flujo sanguíneo. Conforme el líquido pasa (dializante) a través de la sangre, las moléculas a las cuales la membrana es permeable, se mueven del plasma al dializante, éste último es finalmente desechado.

- **Hemodiafiltración venovenosa continua (CVVHDF):** combina las dos técnicas anteriores, tanto convección como difusión.
- **Predilución:** Es la administración de líquido de reemplazo a la sangre del paciente antes del hemofiltro. Es menos eficiente debido a que el filtrado contiene pocos solutos.
- **Postdilución:** administración de líquido de reemplazo a la sangre del paciente, posterior al hemofiltro.
- **Líquido de reemplazo:** contiene tanto electrolitos como amortiguadores que sustituyen las pérdidas del agua plasmática durante la hemofiltración o hemodiafiltración.
- **Dializante:** líquido que contiene electrolitos y amortiguadores, provoca un gradiente de concentración a través de la membrana, lo cual facilita la difusión de solutos. Puede ser utilizado tanto como dializante como líquido de reemplazo.
- **Efluente:** es el término que se refiere a la pérdida de fluido generada por la TRRC. Dicho líquido puede ser ultrafiltrado en HVVC, requerir dializante en HDVVC o una combinación de ambas en HDFVVC.

Aún no existe un consenso en cuanto a la elección de la modalidad de TRRC. Sin embargo, la mayoría de los especialistas prefieren terapias convectivas (hemofiltración o hemodiafiltración) venovenosas continuas debido a que estas modalidades en teoría pueden reducir los efectos de la respuesta inflamatoria sistémica al remover las citocinas mediante convección (19).

4.3.3 Componentes del circuito extracorpóreo

La TRRC requiere un acceso vascular, generalmente un catéter venoso central de doble lumen colocado en la vena yugular interna o en la vena femoral, un circuito de circulación extracorpóreo y un hemofiltro, una bomba de sangre y otra bomba de efluente. Dependiendo del tipo de terapia continua renal, se requerirá una bomba tanto para el dializante como para el líquido de reemplazo o ambas. En la hemofiltración venovenosa continua, los solutos y el plasma atraviesan una membrana semipermeable por

convección. Simultáneamente, el líquido de reemplazo es infundido a la sangre mediante una bomba de reinyección. El líquido de reemplazo puede infundirse antes o después del hemofiltro. En la hemodiálisis venovenosa continua, los solutos y el plasma son removidos a través de una membrana semipermeable dentro del hemofiltro principalmente por difusión con una participación mínima de convección por la ultrafiltración. La dirección del dializante en cualquiera de las terapias va en sentido contrario al de la sangre (a contracorriente). En hemodiafiltración venovenosa continua, los solutos y el líquido plasmático son extraídos por difusión, convección y ultrafiltración. En la figura 4.1 se muestran las diferentes modalidades de la TRRC.

Los hemofiltros con los que cuenta el circuito son dispositivos que permiten el paso a líquidos y solutos a través de su membrana, están hechos fundamentalmente de membranas semisintéticas como polisulfona, poliamida y poliacronitrilo. Tienen una alta permeabilidad debido a su elevado coeficiente de ultrafiltración y muy baja resistencia al paso de sangre. Inducen niveles bajos de adhesión molecular. Mientras la sangre fluye dentro de las fibras, el agua es extraída por ultrafiltración; como consecuencia, la concentración de proteínas se incrementa con la presión oncótica, por lo que hay un punto dentro del filtro donde a una determinada presión oncótica se iguala la presión hidrostática de la sangre y la filtración cesa. Las soluciones usadas en las TCRR deben ser elegidas para restablecer el equilibrio ácido-base y mantener concentraciones normales de electrolitos. Las soluciones de reemplazo y dializantes deben contener glucosa y electrolitos (sodio, potasio, calcio y magnesio), deben ajustarse a las condiciones de cada paciente (uso de soluciones con cero potasio en casos de hiperkalemia). El líquido de sustitución utiliza lactato o bicarbonato como amortiguador (19).

4.3.4 Maquina extracorpórea (Figura 4.2)

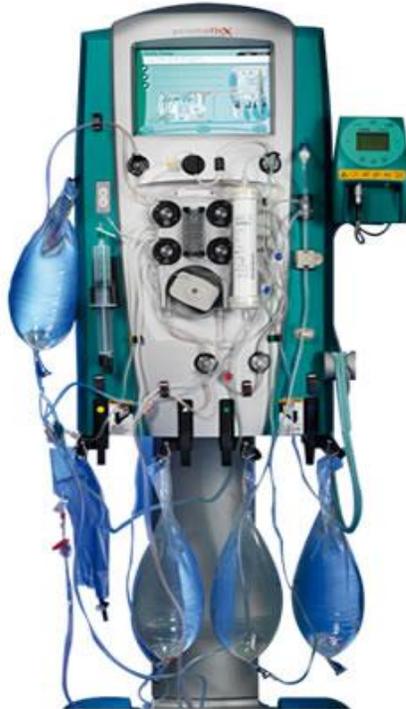
PRISMAFLEX® – TERAPIAS DE REEMPLAZO RENAL CONTINUO (TRRC)

Es una terapia de purificación sanguínea extracorpórea cuyo objetivo es el de sustituir la función renal afectada durante 24 horas al día por un periodo prolongado. Permite:

- Intercambio terapéutico de plasma (plasmaféresis)
- Hemoperfusión
- Terapia de soporte hepático

Es un solo sistema para todas las terapias de CRRT, incluyendo SCUF, HVVC, HDVVC, y HDFVVC.

Figura 4.2 Antibióticos utilizados antes del inicio de TRRC



Tomada de: www.baxter.com.co Prismaflex®

4.4 **Terapia antibiótica en terapias de remplazo renal continuas**

En los pacientes sépticos existe mayor alteración fisiológica, disfunción orgánica más grave y mayor mortalidad en comparación con aquellos pacientes que no están sépticos (37). Es por ello que se debe brindar una adecuada prescripción de antibióticos para lograr una mayor eficacia clínica, maximizando la muerte bacteriana y minimizando el riesgo de toxicidad (38). A diferencia de muchos otros medicamentos, donde la dosis puede titularse individualmente para que sea eficaz, la dosis óptima de antibacterianos se basa

actualmente en consideraciones teóricas y los datos se derivan en gran parte de pacientes no críticos. Para administrar apropiadamente los antibióticos a los pacientes críticamente enfermos con insuficiencia renal aguda, se necesita conocer muy bien si este grupo de fármacos son dializables o no (39,40).

Los principales problemas relacionados con la dosificación de antibacterianos en pacientes críticamente enfermos con lesión renal aguda son que la farmacocinética de los antibacterianos puede verse alterada tanto por la insuficiencia renal aguda como por la enfermedad crítica y se ve afectada por la terapia de reemplazo renal. La terapia de reemplazo renal continua en pacientes críticos no es una entidad homogénea, sino que existe una considerable variación en el modo y la dosis que se utiliza en cada paciente, por ende es necesario tener en cuenta la relación entre la farmacocinética y la farmacodinámica de los antibacterianos de manera individual (39).

4.4.1 Factores farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antibióticos en TRRC

Después de la administración de un fármaco, la caída inicial en la concentración se debe a la distribución del fármaco a través de los diversos compartimentos corporales. La extensión de esta distribución se refleja en el volumen de distribución. A partir de entonces, la caída en la concentración depende predominantemente del aclaramiento. La sepsis es un proceso complejo que comúnmente se inicia con endotoxinas. Se caracteriza por la activación de múltiples mediadores endógenos, como citocinas, interleucinas, factor activador de plaquetas, eicosanoides, componentes del complemento y cininas. La disfunción endotelial vascular ocurre directa o indirectamente, lo que resulta en un aumento de la permeabilidad capilar. Junto con la mala distribución del flujo sanguíneo, se produce el síndrome de fuga capilar. Se esperaría que la fuga de líquido del compartimento intravascular al espacio intersticial aumentara el volumen de distribución y redujera la concentración sérica de fármacos hidrofílicos como los betalactámicos y aminoglucósidos

(39). Se ha demostrado que los estados de enfermedad que son comunes entre los enfermos graves, como la uremia, la cirrosis, el síndrome nefrótico, la epilepsia, la hepatitis y las quemaduras graves, disminuyen la unión del fármaco a las proteínas (39). Además, el pH sistémico, la heparina, los ácidos grasos libres y los medicamentos como el salicilato y la sulfonamida, pueden actuar como desplazadores competitivos para la unión a fármacos (41). Mientras que el volumen de distribución determina la dosis inicial o de carga, las dosis posteriores se determinan por la eliminación total del fármaco. En pacientes con insuficiencia renal aguda, el aclaramiento total es la suma de la terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) y la depuración sin TRRC (principalmente eliminación renal y hepática residual) (32).

En general, los fármacos con un gran volumen de distribución son mal eliminados por las terapias de reemplazo renal continuo, ya que la concentración plasmática del fármaco es baja en relación con la cantidad de fármaco en el cuerpo. Esto ha llevado a la recomendación de que la dosificación suplementaria de estos medicamentos sea innecesaria (42). Sin embargo, si el motivo del aumento de volumen de distribución es la disminución de la unión a proteínas, la eliminación por TRRC (y los riñones) se verá afectada por un aumento en la fracción libre del fármaco. En general, los medicamentos con un alto volumen de distribución (1 litro / kg) y alta unión a proteínas (80%) son mal eliminados por TRRC (32). En conclusión, el volumen de distribución de antibióticos en los pacientes críticamente enfermos puede verse incrementado debido a: una mayor administración de soluciones cristaloides (terapia objetivo temprana), concentraciones reducidas de albúmina sérica (fracción aumentada de la concentración de antibióticos libres en la sangre), disminución de la afinidad de los anticuerpos por la unión a proteínas plasmáticas y aumento síndrome de permeabilidad capilar a proteínas(40) .

Finalmente, la relación entre los puntos finales farmacocinéticos y los resultados farmacodinámicos varía entre las clases de antibacterianos. La comprensión de estas relaciones es importante para determinar los regímenes de dosificación con el fin de maximizar la eficacia, minimizar el desarrollo de la resistencia y minimizar el riesgo de toxicidad (32). En términos generales, los antibacterianos se dividen en tres grupos: El primer grupo consiste en antibióticos cuyo efecto antibacteriano depende de la

concentración del medicamento en plasma (antibióticos "dependientes de la concentración"), el segundo grupo consiste en antibióticos cuyo efecto antibacteriano depende de la duración de la exposición al antibiótico (antibióticos "dependientes del tiempo"), y el tercer grupo consiste en antibióticos cuyo efecto antibacteriano depende de la concentración plasmática del fármaco, pero también de la duración de la exposición al antibiótico (antibióticos "dependientes de la concentración" y "dependientes del tiempo") (9,39,40,43) .El primer grupo de antibióticos incluye: aminoglucósidos, daptomicina y fluoroquinolonas. El efecto antibacteriano de estos antibióticos se logra solo cuando se alcanza la concentración máxima de antibióticos en plasma. El principal parámetro farmacodinámico para evaluar la eficacia de estos antibióticos es medir la concentración máxima de antibióticos en plasma (C_{max}) y la relación entre la concentración máxima de antibióticos en plasma y las concentraciones mínimas de antibióticos inhibidores (C_{max} / MIC). El parámetro principal para evaluar la eficacia de los antibióticos del segundo grupo es la determinación del porcentaje de $T > MIC$. Este grupo de antibióticos incluye antibióticos betalactámicos (40,43). El tercer grupo consiste en antibióticos cuyo efecto antibacteriano depende de la concentración, pero también del tiempo de exposición al antibiótico (40,43). El efecto antibacteriano se evalúa midiendo la proporción del área bajo la curva de concentración-tiempo durante 24 horas y la concentración mínima de antibiótico inhibidor (AUC_{0-24} / MIC). Este grupo de antibióticos incluye:tigeciclina, linezolid y antibióticos glucopéptidos como la vancomicina (40,43).

5. METODOLOGÍA

5.1 Diseño

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte longitudinal con recolección retrospectiva de la información, en hombres y mujeres (>18 años) que ingresaron al servicio de unidad de cuidados intensivos con necesidad de asistencia de terapia de reemplazo renal continua en un hospital de alta complejidad de la ciudad de Bogotá.

Para el desarrollo de este estudio se tomó como base la guía de terapéutica antimicrobiana desarrollada por Mensa y colaboradores en el 2018 (61).

5.2 Periodo de estudio

Este estudio fue realizado en un periodo de 13 meses, comprendido desde 1 de abril de 2017 al 30 de abril de 2018

5.3 Unidad de análisis

Historias clínicas con prescripción de antibióticos en pacientes bajo terapia de reemplazo renal continua.

5.4 Población

Pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos con falla renal aguda y necesidad de terapia de reemplazo renal continua y que tuvieron dentro de su prescripción médica necesidad de antibióticos en el periodo comprendido entre abril de 2017 y abril de 2018

5.5 Criterios de selección

Todos los pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos con falla renal aguda, sometidos a terapia de reemplazo renal continuo y que tuvieron dentro su prescripción médica necesidad de antibióticos en el periodo comprendido entre abril de 2017 y abril de 2018

5.6 Criterios de exclusión

Ninguno

5.7 Calculo y selección de la muestra

Se tomaron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

5.8 Variables

Tabla 5.1 Variables

Variable	Tipo	Escala	Descripción
Variables Clínicas			
Creatinina basal mg/dl, creatinina al inicio TRRC, Creatinina Final TRRC	Cuantitativa Continua	Numérica	Niveles séricos en plasma
Tipos de terapia sustitutiva renal utilizada.	Cualitativa nominal	HFVVC, HDFVVC, SCUF, HDVVC	Hace referencia al tipo de terapia utilizada durante su estancia en UCI

Estadio de lesión renal aguda	Cualitativa ordinal	AKIN 1, 2, o 3	Hace referencia al grado de lesión renal en que se encuentra el paciente al momento de inicio de la TRRC
Débito urinario (%)	Cualitativa ordinal	Anuria (<100 ml/24 h) Oliguria (<400 ml/24 h) Conservada	Cantidad de orina producida por el paciente en 24/h
Variables Farmacológicas			
Tipo de antibiótico bajo TRRC	Cualitativo nominal	Nombre Antibiótico	Hace referencia al nombre de Antibiótico utilizado durante la TRRC
Dosis de antibiótico utilizado	Cuantitativa continua	mg, g, UI	Cantidad de medicamento administrado al momento TRRC
Cambio de Terapia Antibiótica	Cualitativa ordinal	Si: No:	Otro antibiótico fue utilizado
Prescriptor	Cualitativa nominal	Intensivista, Infectólogo	Profesional que prescribe el medicamento
Desenlace	Cualitativa ordinal	Recuperación de la función renal, Falla renal, muerte.	Respuesta al tratamiento instaurado

5.9 Técnicas y procedimientos para la recolección de la información

La información fue recolectada a partir de la historia clínica de los pacientes directamente por investigador principal. La recolección se realizó de la siguiente manera: Se realizó un seguimiento y rastreo de los consumos de sets de Prismaflex ST-150 en la fecha establecida para el estudio. Una vez definido el consumo y el número de ingreso de cada paciente se procedió a revisar cada una de las historias y definir qué pacientes cumplían los criterios de selección. Posteriormente se inició la recolección de datos demográficos, clínicos y paraclínicos previamente establecidos en las variables del estudio, los cuales fueron registrados en una base de datos en el programa Excel office 365 para finalmente realizar el análisis de los datos recolectados.

5.10 Aspectos estadísticos

Se recogieron diversos datos relacionados con la demografía, las características clínicas, la microbiología, el tipo de TRRC y el resultado clínico. El análisis de datos se realizó con el programa Excel® office 365. Las variables continuas, ordinales y nominales se expresaron como frecuencias absolutas y relativas.

5.11 Aspectos éticos

Todos los procedimientos de la investigación se realizaron teniendo en cuenta los principios bioéticos establecidos en la Declaración de Helsinki y la resolución 8430 de 1993 emitida por el Ministerio de Salud. Según resolución 008430 de 1993 de acuerdo con lo especificado en el artículo 11 del capítulo I, el presente estudio fue una investigación sin riesgo en la que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio. El método de obtención de la información fue a través de la historia clínica de los pacientes, y no se accedió a la información personal del paciente.

Se obtuvo aprobación por parte del Comité de Ética e investigaciones de la Fundación Aboud Shaio en la sesión del miércoles 14 de agosto de 2019 – Acta 284.

El formato de recolección de datos incluyó toma de información de variables que se encuentran en la base de datos del programa microsoft Excel 2019, evoluciones de historia clínica, notas de enfermería y exámenes de laboratorio. La información recolectada solo será usada con fines académicos e investigativos.

6. Resultados

6.1 Características sociodemográficas y clínicas de la población

Un total de 50 pacientes recibieron alguno de los tipos de terapia de remplazo renal continua durante su estancia en UCI, de los cuales 34 (68%) fueron del sexo masculino y 16 (32%) femenino, con un promedio de edad 66,5 años (DE 13,1 años).

La insuficiencia renal aguda estuvo presente en toda la población estudiada, de los cuales el (6%) pacientes tenían algún grado de insuficiencia renal crónica previa. La insuficiencia renal agudizada e insuficiencia renal crónica agudizada, estuvo asociada a factores desencadenantes como la sepsis en (n=47; 94%), azoemia (n=50; 100%), anuria (n=38; 76%), oliguria (n=12; 24%) anasarca (n=35; 70%), acidemia (n=2; 4%) hiperkalemia (n=1; 2%).

La insuficiencia renal aguda se catalogó mediante la clasificación AKIN, en donde 1 paciente (2%) fue AKIN 1, 2 pacientes (4%) AKIN 2 y 47 pacientes (94%) con clasificación AKIN 3. La insuficiencia renal se asoció a shock, de los cuales 22 pacientes (44%) fueron de origen séptico, 13 pacientes (26%) de origen isquémica, en 7 pacientes (14%) fue de origen mixto isquémica-séptica, 5 pacientes (10%) de origen isquémica-toxica, 1 paciente (2%) de origen isquémica-séptica-toxica, 1 paciente (2%) de origen toxica y 1 paciente (2%) de origen traumático.

En la tabla 6.1 se presentan las medianas y promedios de las características demográficas y clínicas de los pacientes ingresados a la Unidad de cuidados intensivos con uso de terapia de remplazo renal continua en una unidad de cuidados intensivos de la ciudad de Bogotá.

Tabla 6.1 6.1 Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes

Características demográficas y clínicas	n° (%)
Sexo	
Masculino	34 (68%)
Femenino	16(32%)
Grupo de edad	
Adulto joven (18-35)	2 (4%)
Adulto maduro (36-59)	11 (22%)
Adulto mayor (>60)	37 (74%)
Peso (mediana, Rango intercuartílico; Kg)	65,9, (59-75)
Talla (mediana, Rango intercuartílico; cm)	165, (159-169)
Comorbilidades asociadas	
Insuficiencia cardiaca	12 (24%)
Enfermedad coronaria	10 (20%)
Hipertensión Arterial	25 (50%)
Diabetes Mellitus	15 (28%)
Hipotiroidismo	5 (10%)
Cáncer	6 (12%)
Cardiovasculares	18 (36%)
Gastrointestinales	8 (16%)
Neurológicas	5 (10%)
Renal	5 (10%)
Pulmonar	4 (8%)
Ninguno	1 (2%)
Apache II (mediana, rango intercuartílico)	21 (15-25)
Paraclínicos	
Hemoleucograma	
Leucocitos conteo total (mediana, rango intercuartílico)	9 (6,1-11,8)
Hematocrito(%) (media ± DE)	39,4 ± 8,0
Hemoglobina (mg/dL) (mediana, Rango intercuartílico)	13,2 (11,2-15,1)
Plaquetas conteo total (mediana, Rango intercuartílico)	180000 (122000-254500)

Electrolitos	
Sodio	137 (134-142)
Potasio (mEq/L) (mediana, Rango intercuartílico)	4,5 (4,1-4,7)
Función renal	
Creatinina (mediana, Rango intercuartílico;mg/dL)	1,3 (1,1-2,3)
BUN (mediana, Rango intercuartílico)	30,5 (23,2-46,2)
TFG por Cockcroft-Gault Inicio (ml/min) (mediana, Rango intercuartílico)	19,9 (15,5-27,7)
Gases arteriales	
PH (mediana, Rango intercuartílico)	7,4 (7,3-7,44)

En el 100% de los pacientes la causa de ingreso a UCI fue la presencia o presunción de un diagnóstico infeccioso que condicionaba como primera posibilidad la aparición de sepsis. El (28%) (n= 50) de los diagnósticos infecciosos fue la neumonía, seguido de infecciones del tracto urinario (12%) , las infecciones hematológicas y la peritonitis cada una con una proporción de 10% del total de pacientes, infecciones en tejidos blandos (8%), endocarditis (6%), traqueítis y meningitis cada una con (4%), y un (18% n=50) de los casos no se pudo determinar foco ni microorganismos que condicionaron la elevación de reactantes de fase aguda y de respuesta inflamatoria sistémica.

En la tabla 6.2 se muestran los principales diagnósticos infecciosos con sus principales microorganismos patógenos durante la estancia hospitalaria, tiempos de manejo antibiótico, aparición de sepsis y soporte vasopresor e inotrópico en una unidad de cuidados intensivos de la ciudad de Bogotá.

Tabla 6.2 Diagnósticos infecciosos

Diagnósticos infecciosos	Agentes infecciosos (n)
Tracto respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Enterobacter aerogenes</i> (2) ✓ <i>Enterobacter cloacae</i> (2) ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> (1) ✓ <i>Candida glabrata</i> (1) ✓ <i>Burkholderia cepacia</i> (1) ✓ <i>Penicillium spp</i>(1)

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (2) ✓ <i>Serratia marcescens</i> (1) ✓ <i>Enterobacter faecalis</i> (1) ✓ <i>Escherichia coli</i> (1) ✓ <i>Klebsiella oxytoca BLEE</i> (1) ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente (1) ✓ <i>Rhinovirus</i> (1) ✓ <i>Pneumocystis jirovecii</i> (1)
Tracto urinario	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1) ✓ <i>Escherichia coli</i> (1) ✓ <i>Streptococcus anginosus</i> (1) ✓ <i>Proteus mirabilis</i> (1) ✓ <i>Escherichia coli BLEA</i> (1) ✓ No determinado (1)
Tracto gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Escherichia coli</i> (2) ✓ <i>Klebsiella pneumoniae KPC</i> ✓ <i>Klebsiella pneumoniae Amp c</i> ✓ No determinado (1)
Hematológico (5)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> (1) ✓ <i>Escherichia coli</i> (1) ✓ <i>Klebsiella pneumoniae KPC</i> (1) ✓ <i>Proteus mirabilis</i> (1) ✓ <i>Candida albicans</i> (1) ✓ <i>Candida parapsilosis</i> (1)
Tejidos blandos	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Aeromona hydrophila</i> (1) ✓ <i>Pseudomona aeruginosa</i> (1) ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> (2)
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Criptococcus spp</i> (1) ✓ <i>Pseudomona aeruginosa</i> (1)
Endocarditis	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Escherichia coli</i> (1) ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> (1) ✓ <i>Escherichia Coli BLEA</i> (1)

No determinado	✓ <i>No determinado (8)</i>
Tiempo de manejo antibiótico (mediana, Rango intercuartílico; días)	7 (4-10)
Días hospitalizados en UCI (mediana, Rango intercuartílico)	17 (10-27)*
Soporte inotrópico y vasopresor (n)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Noradrenalina (18) ✓ Vasopresina (1) ✓ Nora/vaso (16) ✓ Nora/vaso/dobuta (13) ✓ Ninguno (2)

*Un paciente duro 300 días hospitalización en UCI.

6.2 Descripción de las terapias de remplazo renal continua

En el uso de terapias de remplazo renal continuo durante la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos se llevó acabo en todos los pacientes seleccionados, la modalidad que más se uso fue la hemodiafiltración venovenosa continua en un 74% (n=50) de los pacientes, seguida de la hemofiltración venovenosa continua 22% de los pacientes, y finalmente la modalidad de SCUF en el 2% de los pacientes y hemodiálisis venovenosa continua en el 2% de los pacientes. La dosis prescrita de TRRC se presentó con una mediana de 30 cc/kg/hora, solo el 2% de los pacientes recibieron una dosis inferior a 25 cc/Kg/h. el desenlace principal demostró una elevada mortalidad global en el 62% de los pacientes críticos que fueron llevado a TRRC. A continuación, se presentan los datos en la tabla 6.3.

Tabla 6.3 Dosis, duración, modalidad y tiempo hasta el inicio de la TRRC.

Desenlaces en 50 pacientes tratados con terapia de reemplazo renal continua en una unidad de cuidados intensivos de la ciudad de Bogotá, 2017-2018

Total=50	
Terapia de remplazo renal continuo	
Dosis Utilizada (cc/kg/hora) (mediana)	30cc/kg/h

Dosis entre 20 - 35 cc/kg/hora	50 (100%)
Duración TRRC (días) (mediana, Rango intercuartílico)	4 (3-5)
Modalidad TRRC utilizada	
SCUF	1 (2%)
Hemodiálisis venovenosa continua	1 (2%)
Hemofiltración venovenosa continua	11 (22%)
Hemodiafiltración venovenosa continua	37 (74%)
Tiempo hasta el inicio de la TRRC*	
Pacientes con inicio de TRRC en las primeras 24 horas	6 (12%)
Pacientes con inicio de TRRC entre 24 y 72 horas	28 (56%)
Pacientes con inicio de TRRC posterior a 72 horas	16 (32%)
Desenlaces presentados en el paciente	
Mortalidad global	31 (62%)

*una vez instaurada la falla renal aguda

6.3 Antibióticos utilizados en falla renal y TRRC

En el 98% de los pacientes hubo la necesidad de utilizar antibióticos antes y durante el uso de terapia de reemplazo renal continua, las prescripciones realizadas fueron antibióticos de uso sistémico (grupo J en la clasificación ATC). Los grupos de antibióticos que más se usaron antes del inicio de la TRRC fueron las penicilinas (n=16, 32%) (subgrupoJ01C), cefalosporinas (n=10, 20%) (subgrupoJ01D), carbapenémicos (n=23, 46%) (subgrupoJ01DH). En la tabla 6.4 se describen los demás esquemas de tratamiento utilizados previo al inicio

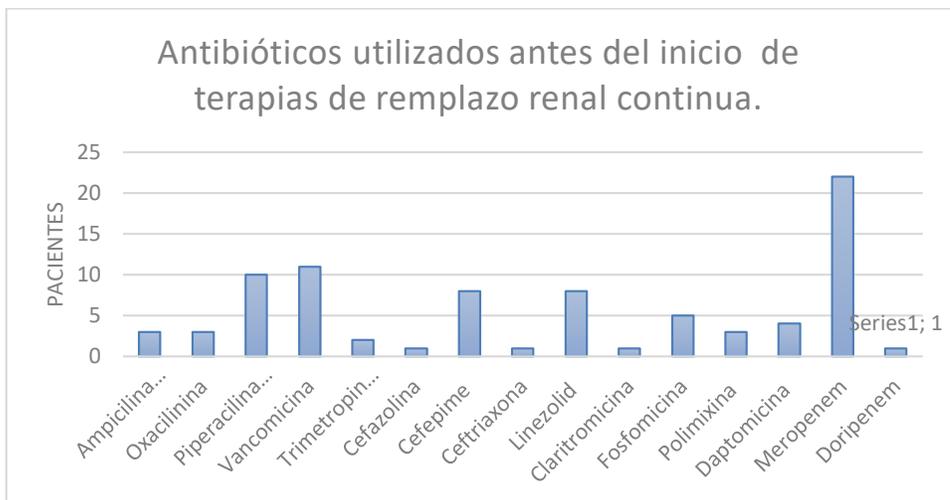
de la terapia de reemplazo renal continua.

Tabla 6.4 Uso de antibióticos en UCI

Clasificación ACT	Antibióticos (n)
J01C (Penicilinas)	Piperacilina tazobactam (10) Ampicilina Sulbactam (3) Oxacilina (3)
J01D (Cefalosporinas)	Cefazolina (1) Ceftriaxona (1) Cefepime (8)
J01DH (Derivados de carbapenem)	Doripenem (1) Meropenem (22)
J01XA (Glucopéptidos antibacterianos)	Vancomicina (11)
J01XX (Otros antibacterianos)	Linezolid (8) Daptomicina (4) Fosfomicina (5)
J01XB (Polimixinas)	Polimixina B (2)
J01EE (Combinaciones de sulfonamidas y trimetoprima, incluyendo derivados)	Trimetropin sulfametoxazol (2)
J01MA (Fluoroquinolonas)	Ciprofloxacino (1)
J01FA (Macrólidos)	Claritromicina (1)

En la figura 6.1 muestra los diferentes esquemas de tratamiento prescritos previo al inicio de terapia de remplazo renal continua en pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos de la ciudad de Bogotá.

Figura 6.1 Antibióticos utilizados antes del inicio de TRRC



En cuanto a la prescripción médica, 21 (42%) pacientes recibieron monoterapia antibiótica, 22 (44%) pacientes recibieron combinación de dos antibióticos, 6 (12%) paciente recibieron terapia combinada de tres antibióticos y hubo 1 (2%) paciente que no tuvo necesidad de antibiótico antes del inicio de TRRC. La formulación del inicio de la terapia antibiótica fue realizada en un 48% de los pacientes del estudio por el médico infectólogo, y en un 52% de la población estudiada por el médico intensivista de turno, teniendo en cuenta que posteriormente fueron avaladas por el grupo de infectología. Una vez era diagnosticada la insuficiencia renal aguda, el ajuste de la terapia antibiótica de acuerdo con la función renal y tasa de filtración glomerular por parte del equipo médico se realizó en 58% de los pacientes conforme a la experiencia clínica del prescriptor en cuanto dosis y/o principio activo, a continuación, se presentan las dosis prescritas de los antibióticos y su ajuste una vez se instaura la falla renal aguda.

Tabla 6.5 Ajuste de antibióticos en falla Renal

Antibiótico	Dosis en inicio de falla renal	Dosis ajustada a falla renal
Ampicilina sulbactam	3gr/6horas	3gr/12h
Piperacilina tazobactam	4,5gr/6horas	4,5gr/12h
Vancomicina*	1gr/12h	500mg/12 h
Cefazolina	2gr/8horas	1gr/8horas
Cefepime	2gr/8h	1gr/12h
Ceftriazona	2gr/12h	1gr/24h
Fosfomicina	4gr/12h	4gr/12h
Meropenem	2gr/8h	1gr/12h
Doripenem	500mg/8h	500mg/24h

* Ajustado según niveles de vancomicina en sangre.

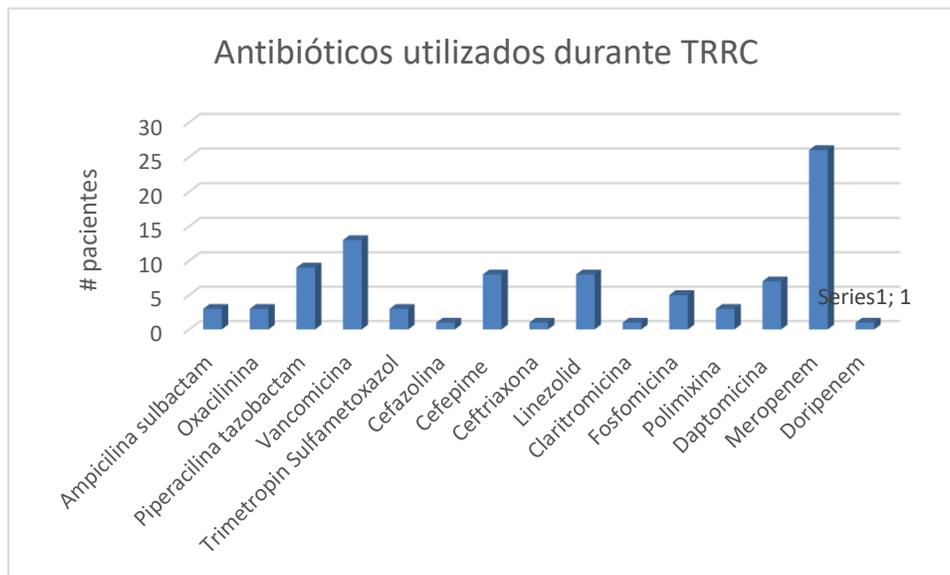
En los pacientes en que no se les realizó un ajuste de la terapia antibiótica (42%) (n=21), se pudo evidenciar que un 71,4% los casos no se realizó el ajuste debido a que en ese momento se iniciaba la terapia de remplazo renal continua, en un 19% de los pacientes aun mantenían algún grado de filtración glomerular y en 9,6% de los casos no se evaluó el ajuste antibiótico durante la aparición de la insuficiencia renal aguda. En 33,3% (n=21) de los pacientes no se ajustó el meropenem, 47,6% fue con el uso de piperacilina tazobactam, un 9,5% con cefepime, 4,7% con el uso de vancomicina (antibiótico al cual se le atribuye una de las causas de presentación de falla renal aguda en un paciente), y 4,7% con fosfomicina.

6.4 Uso de antibióticos una vez iniciada la terapia de remplazo renal continua

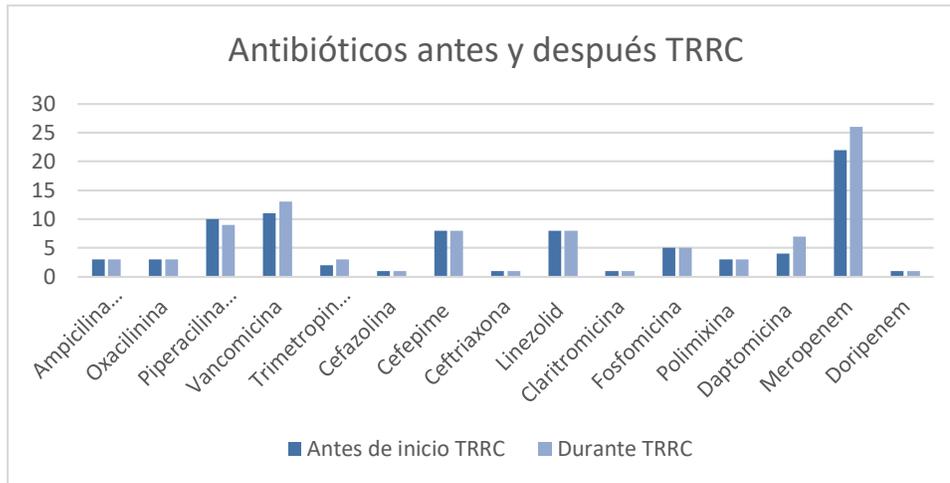
El 98% de los pacientes estuvieron con algún tipo de antibiótico antes del inicio de la terapia de remplazo renal continua, el 2% de los pacientes se inició tratamiento durante la terapia de remplazo renal. Un total de 95 antibióticos fueron prescritos por el personal médico en todos los pacientes, los grupos de antibióticos que más se usaron durante la

TRRC se describen a continuación: penicilinas (n=14, 28%), cefalosporinas (n=10, 20%), carbapenémicos (n=27, 54%), glucopéptidos (n=12, 24%), oxazolidinonas (n=9, 18%), fosfonatos (n=6, 12%), polipéptidos (n=3, 6%), lipopéptidos cíclicos (n=7 (14%), antagonistas del folato (n=4 8%), fluoroquinolonas (n=2, 4%), macrólidos (n=1, 2%). En la figura 6.2 muestra los diferentes esquemas de tratamiento prescritos durante la terapia de reemplazo renal continua en pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos de la ciudad de Bogotá.

Figura 6.2 Antibióticos utilizados durante TRRC



En la figura 6.3 se presenta una comparación de los antibióticos utilizados antes y después del uso de terapias de reemplazo renal continuo en los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos de la ciudad de Bogotá. En esta grafica se puede observar que hubo un incremento en el uso de antibióticos de amplio espectro como en el caso del meropenem y la vancomicina (22-26 y 11-13 prescripciones respectivamente), lo cual estaría representado en una disminución de la prescripción de la piperacilina tazobactam.

Figura 6.3 Antibióticos antes y después TRRC

6.4.1 Dosis y prescripción de antibióticos en falla renal y TRRC

Teniendo en cuenta la prescripción médica, se utilizaron antibióticos en monoterapia en 19 (38%) pacientes, un 6% menos que antes de iniciar la terapia antimicrobiana, además se presenta adición de medicamentos antifúngicos en 10,5% de los pacientes (caspofungina 1 (5,2%) paciente y anidulafungina 1 (5,2%)). En tratamiento combinado de dos antibióticos 20(40%) pacientes y al igual que en monoterapia en esta combinación también se adicionaron manejo antifúngico en 33% de los pacientes (caspofungina 5 (25%) pacientes y fluconazol 1 (5%) paciente). En terapia combinada de tres o más antibióticos 11 (22%) pacientes, en el que se destacan 2 pacientes que estuvieron con manejo pleno antimicrobiano, antifúngico y antiviral, de los cuales 1 de ellos no fue posible determinar el microorganismo que desencadenó la respuesta inflamatoria en el paciente quien finalmente falleció. La combinación de antibióticos que más se presentó fue Meropenem-vancomicina con un 12% de los pacientes, seguido de meropenem-linezolid y meropenem-daptomicina cada uno con el 10% y en una menor proporción meropenem-fosfomicina con un 6%.

Una vez iniciada la terapia de remplazo renal continua se evaluó el ajuste de antibióticos a la terapia dialítica donde se encontró que en el 58% de los pacientes no se realizó el ajuste que recomiendan las guías de manejo antibiótico. El fallo en la prescripción se presentó en mayor medida en el uso de meropenem con un 75.8% (n=22) de los pacientes, seguido de la fosfomicina (n=3, 10,3%), piperacilina tazobactam (n=2, 6,8%), cefepime, vancomicina y ampicilina sulbactam cada una con un 3,4% de los pacientes,

respectivamente. En el 79,3% de los casos, la falla en la prescripción médica estuvo asociado a que no se ajustó la dosis de antibiótico previamente instaurado en presencia de insuficiencia renal aguda, un 17,2% se presentó debido a que cambiaron las dosis en insuficiencia renal aguda pero no en función de las recomendaciones clínicas de los pacientes y un 3,4% de los pacientes se dio inicio de la terapia antibiótica en TRRC. En un 62% de los pacientes no disminuyeron las dosis y 37,9% no se aumentaron las dosis de acuerdo con las recomendaciones clínicas actuales.

En la tabla 6.6 se describe en más detalle las dosis de antibióticos utilizados antes del inicio y durante el uso de la terapia de reemplazo renal continua en los pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos de la ciudad de Bogotá, asociados a su desenlace.

Tabla 6.6 Dosis de antibióticos utilizados antes del inicio y durante el uso de TRRC

Antibiótico	Dosis previa al inicio de TRRC	Dosis con TRRC	Desenlace (n)
Meropenem	2gr/8h (13pacientes)	2gr/8h	Vive (5) Fallece (8)
Meropenem	1gr/12h (2pacientes)	1gr/12h	Vive (1) Fallece (1)
Meropenem	1gr/8h (1 paciente)	1gr/12h	Fallece
Meropenem	500mg/24h(1 paciente)	2gr/8horas	Fallece
Meropenem	2gr/12h (1paciente)	2gr/12h	Fallece
Meropenem	Ninguno (1 paciente)	2gr/8h	Fallece
Meropenem	1gr/24h (1 paciente)	1gr/24h	Fallece
Meropenem	Piperacilina taz. 4,5g/6h (1p)	2gr/8h	Vive
Meropenem	Piperacilina taz. 4,5g/6h (1p)	1gr/12h	Vive
Piperacilina tazobactam.	2,25gr/8h (1p)	2,25/12h	Vive
Piperacilina tazobactam.	2,25gr/8h (1p)	2,25/8h	Fallece
Fosfomicina	4gr/8h (1p)	4g/8h	Fallece
Fosfomicina	4gr/8h (1p)	4gr/12h	Vive
Vancomicina	500mg/24h (1p)	500mg/24h	Fallece
Cefepime	1gr/8h (1p)	2gr/8h	Fallece

Ampicilina sulb.	3gr/12h (1p)	3gr/6h	Fallece
-----------------------------	--------------	--------	---------

Con relación al ajuste de antibióticos durante la terapia de remplazo renal continúa, fue desarrollado de manera efectiva en 42% de los pacientes estudiados, el 61,9% de los pacientes mantuvo la dosis de antibiótico que estaba prescrito previo al inicio de la terapia dialítica, en cuanto al inicio de la terapia antimicrobiana, incremento de espectro antimicrobiano, ajuste de insuficiencia renal a inicio de TRRC y des-escalonamiento antibiótico se presentó en un 38.1% de los casos. En la tabla 6.7 se describe en más detalle las dosis de antibióticos ajustados adecuadamente durante el uso de la terapia de remplazo renal continua en los pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos de la ciudad de Bogotá, asociados a su desenlace.

Tabla 6.7 Dosis de antibióticos ajustados adecuadamente

Antibiótico	Dosis previa al inicio de TRRC (n)	Dosis con TRRC	Desenlace (n)
Ampicilina sulbac.	3gr c/8h (1 paciente)	3 gr/8h	Fallece
Ampicilina sulbac.	3gr/6h (1 paciente)	3gr/8h	Vive
Cefazolina	2gr/8h (1 Paciente)	1gr/8h	Fallece
Cefepime	2gr/12h (2 pacientes)	1gr/8h	Fallece (2)
Cefepime	1gr/12h (1 paciente)	1gr/8h	Vive
Cefepime	2gr/8h (2 pacientes)	1gr/8h	Fallece (2)
Ceftriazona	2gr/12h (1paciente)	2gr/12h	Fallece
Piperacilina Tazobactam.	4.5gr/6h (6 pacientes)	4,5gr/6h	Fallece (2) Vive (4)
Meropenem	2gr/8h (1 paciente)	1gr/8h	Fallece
Meropenem	2gr/8h (1 paciente)	Piperacilina taz.4.5g/6h	Vive
Meropenem	1gr/8h (1 paciente)	1gr/8h	Vive
Doripenem	1gr/8h (1 paciente)	1gr/8h	Vive
Fosfomicina	4gr/6h (1 paciente)	4gr/6h	Fallece
Oxacilina	2gr/4h (1 paciente)	2gr/4h	Fallece

Los antibióticos que más se prescribieron de una manera adecuada fue el Meropenem (n=3, 14,2%), piperacilina tazobactam (n=6, 28,5%), cefepime (n=5, 23,8%).

Interacciones medicamentosas y efectos secundarios

En todos los pacientes la media de medicamentos que se usaron en cada uno de ellos fue de 7, con un máximo de 12, la formulación que más estuvo presente fue el uso de sedación conjunta de midazolam y fentanyl. En todos los pacientes que desarrollaron algún grado de insuficiencia renal durante su hospitalización, se evidenció que una vez es diagnosticada, el ajuste de antibióticos por parte del equipo médico se realizó en más de la mitad de los pacientes, de los cuales un 60,8% estuvo relacionado con el uso de la vancomicina, la cual fue suspendida con cambio a linezolid en 8 casos y a daptomicina en 6 casos, los cuales dependieron del microorganismo aislado y lugar de la infección. El otro 39,2% de los casos se realizó el ajuste de dosis acuerdo a las guías de manejo antibiótico en pacientes con falla renal aguda.

7. Discusión

Características sociodemográficas y clínicas

Se realizó un estudio retrospectivo donde se describen aquellos pacientes que desarrollaron falla renal aguda, requirieron manejo antibiótico y tratamiento con terapias de remplazo renal continuo durante el periodo comprendido de abril de 2017 a abril de 2018 en una unidad de cuidados intensivos de la ciudad de Bogotá. Se incluyeron 50 pacientes quienes habían recibido cualquiera de las modalidades de TRRC y prescripción de antibióticos durante la presentación de insuficiencia renal aguda por cualquier causa. El promedio de edad de la población estudiada y el sexo masculino son características demográficas similares en poblaciones descritas por otros investigadores (5). La severidad de la enfermedad según el puntaje APACHE de los pacientes fue comparable a la población en estudios clínicos recientes (5,44). La insuficiencia renal aguda y la insuficiencia renal crónica agudizada fueron la indicación más frecuente para iniciar la TRRC. La IRA se diagnosticó cuando se reunieron los criterios de la clasificación KDIGO (KDIGO 1, 2 y 3) y el shock séptico fue la causa más común de la IRA en esta población, similar a lo que reportan otros autores (45,46). En este estudio, la falla cardíaca fue la comorbilidad más frecuente asociada a la IRA; no obstante, las enfermedades crónicas como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron predominantes en la literatura consultada (46,47). Por otro lado, al comparar con la evidencia actual, la mortalidad entre los 50 pacientes de la UCI con IRA y necesidad de soporte renal extracorpóreo se presentó en más del 60% de los casos, sin embargo, no se podría relacionar la causa de estas muertes al uso de terapias de reemplazo renal o al uso de antibiótico, debido a que existieron diferentes variables que no se tomaron en este estudio ya que no hacen parte del objetivo general; independientemente de las comorbilidades de los pacientes, la

aparición de IRA aumenta el riesgo de muerte y contribuye a la morbilidad y mortalidad de los pacientes hospitalizados (48,49).

En diferentes estudios se ha asociado el inicio de TRRC de manera temprana con la disminución de la mortalidad global de los pacientes con IRA (50), incluso en una revisión sistemática publicada por Cochrane de seis estudios, el inicio precoz de la TRR puede reducir el riesgo de muerte y mejorar la recuperación de la función renal en pacientes graves con IRA, sin embargo, existió un aumento en el riesgo de eventos adversos con el uso de TRR precoz (51). Así mismo, en el estudio de Elahi también concluye que el diagnóstico temprano de la IRA y el inicio rápido de la TRRC podría mejorar la supervivencia de los pacientes que desarrollan IRA en el post quirúrgico de cirugía cardiovascular (52). No obstante, hay otros estudios que demuestran que no hay una relación directa de la prescripción temprana de TRRC vs prescripción tardía de TRCC en la supervivencia de los pacientes con IRA (53,54). Actualmente, no se ha definido cuando es el momento ideal de iniciar una terapia de soporte renal en paciente con IRA y la evidencia actual ha sido muy contradictorio. Con respecto a la recuperación de la función renal en los pacientes que sobreviven y sufrieron algún grado de IRA, se estima que alrededor de la mitad de los pacientes recupera completamente la capacidad de filtración glomerular y la otra mitad tiene recuperación incompleta de la función renal o progresa a enfermedad renal terminal. Aproximadamente 5% de los pacientes terminan con falla renal crónica terminal. La hemodiafiltración venovenosa continua y la hemofiltración venovenosa continua fueron las modalidades de TRRC utilizadas con mayor frecuencia como terapia de soporte renal en la población estudiada, similar a lo reportado Tomasa y colaboradores en su estudio (56) teniendo en cuenta que este tipo de modalidades de TRRC han demostrado que mejoran rápidamente el estado ácido base en el paciente, además permite un mejor control de volemia y permite la eliminación de toxinas y productos de desecho de una manera continua y controlada, manteniendo la estabilidad hemodinámica en el paciente críticamente enfermo (48). Sin embargo, el uso de este tipo de terapias no ha demostrado una mejoría en el porcentaje de sobrevida frente al otro tipo de terapias de reemplazo renal.

Antibióticos y TRCC

La prescripción de antibióticos fue realizada por el médico intensivista a cargo, teniendo en cuenta que finalmente era avalada por el médico infectólogo de acuerdo con los resultados de cultivos, marcadores inflamatorios o evolución clínica de los pacientes. Un total de 95 antibióticos fueron prescritos por el personal médico en todos los pacientes, las prescripciones realizadas fueron antibióticos de uso sistémico (grupo J en la clasificación ATC). Cada una de las prescripciones estuvieron de acuerdo con la presentación clínica de la infección y recomendaciones del protocolo institucional. La prescripción de antibióticos de amplio espectro se presentó en un gran porcentaje de los pacientes ingresados a la unidad de cuidado intensivo. Al igual que el estudio realizado por Gómez y cols (57), la terapia empírica fue usada en un alto porcentaje de los pacientes infectados. En la mayoría de los casos la terapia empírica usó dos o más antibióticos un 56% de los pacientes en nuestro estudio. Dentro los que se destacan son el uso de meropenem (22), vancomicina (11), linezolid (8), piperacilina tazobactam (10), fosfomicina (5); siendo estos antibióticos de alta vigilancia epidemiológica debido a que pueden conducir a un alto riesgo de generar gérmenes multirresistentes (58,59). Otros antibióticos como la ciprofloxacina y ampicilina sulbactam etc; fueron utilizados en pocos pacientes y por un corto tiempo, tal vez porque fueron iniciados en terapia empírica y después del resultado del antibiograma o la persistencia de respuesta inflamatoria sistémica se vio la necesidad de aumentar el espectro antimicrobiano.

De acuerdo con los resultados, existen importantes diferencias entre las dosis prescritas a los pacientes y las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Estas diferencias son más comunes en los carbapenémicos y betalactámicos (42). Actualmente, hay guías de manejo que basan sus recomendaciones de estudios previamente publicados para la correcta prescripción de los antibióticos en TRCC. No obstante, existen diferentes estudios y guías que difieren en cuál es la mejor dosis de antibióticos durante TRCC; en una revisión realizado por Hoff (42), resalta que la dosis de antibióticos en pacientes dependerá de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para lograr la mejor respuesta antibiótica a la infección, sin embargo, aunque hay gran número de estudios que proponen un estándar de dosificación, hay que ser cautelosos a la hora de prescribir estos medicamentos, la cual debe ser personalizada para cada paciente. Adicionalmente, Jamal

(60), dice que la prescripción de antibióticos en pacientes sometidos a TRRC es muy compleja, debido a la variedad de pacientes que ingresan a una unidad de cuidados intensivos y la falta de una estandarización en las técnicas de TRRC que es en parte responsable de las variaciones significativas en los resultados descritos y hace que el desarrollo de una guía de dosificación robusta sea muy difícil. Actualmente podemos encontrar gran variedad de guías y consensos que proponen una dosis estandarizada de antibióticos en pacientes sometidos a TRRC; para el desarrollo de este estudio se tomó como base la guía de terapéutica antimicrobiana desarrollada por Mensa y colaboradores en el 2018 (61).

En el presente estudio los antibióticos derivados del carbapenem, como el meropenem, presento gran variedad en la prescripción en pacientes sometidos a TRRC; varios autores han demostrado un aumento significativo en el aclaramiento de estos antibióticos durante el uso de terapias de reemplazo renal y han sugerido que es necesario aumentar las dosis de estos medicamentos y tiempos de infusión (62–64). Sin embargo, en este estudio se observó que durante la prescripción del antibiótico se aumentaron las dosis al inicio de la TRRC, pero en la gran mayoría de los casos se encontró que eran superiores a las recomendadas por la guía desarrollada por Mensa, esto quizás a que no se cuenta con un protocolo establecido en el manejo de TRRC y el uso de antibióticos en este tipo de pacientes, buscando garantizar una concentración mínima del antibiótico en sangre independientemente de cómo se maneje la terapia, tal como lo recomienda Jamal (65). Por otro lado, en el caso de la piperacilina tazobactam, la mayoría de los estudios coinciden en que existe un aclaramiento significativo durante su uso en TRRC, y consideran la necesidad de aumentar o mantener las dosis utilizadas en pacientes sin insuficiencia renal para cubrir las bacterias que son más resistentes a este tipo de antibiótico (66–68). En un estudio realizado por Varghese en 2014 (69), donde se evaluó los parámetros farmacocinéticos de la piperacilina tazobactam en pacientes sometidos a TRRC, demostró que la dosis ideal debería ser de 4,5gr cada 8 horas, dosis similar a la recomendada por la guía de práctica clínica de Mensa. En este estudio las dosis prescritas de la piperacilina tazobactam fueron acordes a la guía de práctica clínica, sin embargo, en dos pacientes no se tomó en cuenta las recomendaciones de las guías actuales, debido a que no se realizó el ajuste necesario al inicio de TRRC. Por otro parte, en un estudio realizado por Ruiz (5), concluye que es necesario seguir evaluando las dosis prescritas, formas de administración

en la respuesta al tratamiento y la realización de estudios prospectivos en este tipo de pacientes.

La prescripción de antibióticos tipo cefalosporinas en este estudio fue del 20% de la población estudiada. Las dosis utilizadas de estos antibióticos fueron variables durante su uso en los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos, sin embargo, en el 87,5 % de los pacientes tuvo un ajuste adecuado al momento de estar instaurada la terapia de remplazo renal continua. Existe gran variedad de estudios que difieren sobre el ajuste necesario de este tipo de medicamentos en pacientes con terapia de remplazo renal continua, en el estudio realizado por Carlier y Cols (70) que describió las propiedades farmacocinéticas del cefepime en pacientes sometidos a terapias de remplazo renal continuo, concluyó que las dosis adecuadas dependerán del flujo de ultrafiltración/hora a la cual este sometido el paciente, 1 g/ 8 o 2g /12 h o 2g /8 horas, entre más ultrafiltración hora mayor será la dosis de antibiótico en infusión. Adicionalmente, Wilson y Cols (71), refieren que además de la ultrafiltración hora también se tendría que tener en cuenta el flujo de bomba programada en los pacientes y que se deberá de ajustar a dosis plena si el flujo de la bomba en estos pacientes es superior a 300ml/min. Para efectos de este estudio las dosis prescritas por el personal médico estuvieron relacionadas con las reportadas en la literatura de 1 g/8 horas, debido a que ningún paciente tuvo flujos de bomba mayores de 200 ml/min.

En cuanto a la prescripción de fosfomicina en pacientes sometidos a TRRC según la guía de práctica clínica de Mensa (61), la dosis debería mantenerse, es decir de 4g/6 horas ya que el porcentaje de dializabilidad es cerca del 75% en terapias de remplazo renal continuo, sin embargo, existen estudios como el realizado por Gattringer y cols (72), que sugieren que las dosis sean de 8 gramos cada 12 horas al igual que lo reporta Hinojosa y cols (73) y el tiempo de perfusión debería estar entre tres y cuatro horas, no obstante, al remitirnos al estudio encontramos que las dosificaciones prescritas (total 2) están por debajo de las recomendaciones clínicas de la guías, además los tiempos de administración de estos antibióticos fueron de 1 hora en perfusión. Actualmente existen muy pocos estudios que evalúen la farmacocinética y farmacodinamia en pacientes sometidos a terapias de remplazo renal continua que nos puedan brindar un conocimiento claro de las dosis que deben ser prescritas en este tipo de pacientes.

Finalmente, el uso de antibióticos en pacientes críticos es un componente muy importante que no se debe tomar a la ligera, debido a las comorbilidades de los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos y factores clínicos asociados como la presencia o no de falla multiorgánica o el uso de terapias extracorpóreas, factores que influyen a que la prescripción de antibióticos en estos pacientes sea inadecuada en algunos casos, lo cual conduce a un mayor riesgo de fracaso en el tratamiento y mayor mortalidad (42,74,75). Sin embargo, por las características clínicas del presente estudio no se puede establecer si realmente la prescripción inadecuada de estos medicamentos pudo ser la causa real del fallo en el tratamiento del paciente, debido a lo anteriormente mencionado, existe multiplicidad de variables físicas, patológicas y ambientales que pudo influir en el tratamiento adecuado para los pacientes.

Cambios en los procesos farmacocinéticos

En los pacientes críticamente enfermos se ha demostrado que se pueden presentar grandes cambios significativos en uno o en varios de los procesos farmacocinéticos de los medicamentos, aún más cuando se adicionan terapias extracorpóreas al tratamiento médico de los pacientes. Existen diversos estudios que han intentado dilucidar cuales son las mejores prácticas de uso de antibióticos en las terapias de reemplazo renal continua, los cuales se han enfocado en las alteraciones fisicoquímicas que puede llegar a sufrir el antibiótico cuando se hace uso de las terapias de sustitución renal lo que puede llegar a alterar su farmacocinética y farmacodinamia (5,42,44,60,62). La literatura ha llegado a concluir que si se conocen datos de aclaramiento disponibles, este debe ser el punto de partida de los médicos para dosificar a los pacientes, pero que al estar indicado el uso de terapias de sustitución renal y que al prescribir las diferentes dosis y modalidades terapéuticas en las técnicas de reemplazo renal, dan a lugar a una enorme variabilidad en el aclaramiento de los medicamentos por lo que no se puede generalizar su uso en los diferentes tipos de terapia de renal empleadas en la actualidad (73).

Dentro de las principales alteraciones farmacocinéticas en los pacientes soportados con terapias de reemplazo renal continua, se ha descrito que existen grandes variaciones en la distribución y aclaramiento del fármaco. Con respecto a los cambios en la distribución del fármaco, este dependerá de las características físico-químicas del mismo y algunas características propias del paciente críticamente enfermo, tales como procesos inflamatorios sépticos, infusión de altos volúmenes de líquidos que favorecen la salida de

fluidos desde el espacio intravascular hacia el intersticial que implicaría un mayor volumen de distribución para fármacos hidrófilos como los antibióticos betalactámicos, glucopéptidos y aminoglucósidos, razón por la cual muchos de estos medicamentos conservan las dosis prescritas sin presencia de insuficiencia renal o con necesidad de terapias sustitutivas renales (76,77). Por otro lado, el aclaramiento de los antibióticos en pacientes soportados con terapias de remplazo renal continua, es el proceso que más se ve afectado en este tipo de pacientes, de acuerdo con los diferentes estudios que evaluaron los parámetros farmacocinéticos de los antibióticos, todos concuerdan en que dependerán de las propiedades físico-químicas del antibiótico que se esté utilizando, pero que en pacientes sometidos a terapias de remplazo renal continuo entran a jugar otros factores tales como la técnica de filtración que se esté utilizando, el flujo programado de ultrafiltración hora, la eliminación/hora y tipo de membrana utilizada (42,60,66). Al considerar todas estas variables en el estudio no fue posible establecer si estas condiciones propias del paciente o el uso de terapias extracorpóreas influyeron o no en los procesos farmacocinéticos de los antibióticos prescritos; en primer lugar porque no se midieron valores séricos en plasma del antibiótico, segundo los datos aportados por la historia clínica no dan evidencia clara de pesos diarios de los pacientes para establecer de manera indirecta si se vería afectada la farmacocinética del fármaco, y finalmente los cambios propios de la terapia durante su uso en los pacientes, tales como pausas o intermitencias durante la terapia de remplazo renal, el flujo de bomba, parámetros de ultrafiltración y eliminación hora a hora, los cuales dependían directamente de estado hemodinámico del paciente.

En cuanto a la presencia de interacciones medicamentosas en pacientes críticamente enfermos es alta debido a la gran variedad de medicamentos que son utilizados en las unidades de cuidados intensivos. Gran parte de los estudios realizados evaluando las potenciales interacciones que se pueden presentar en pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos, dan cuenta que la de mayor prevalencia es la interacción farmacodinámica con efecto sinérgico como por ejemplo la asociación de fentanil y midazolam para la sedación del paciente (78,79). Por otro lado, el grado de severidad de interacción entre medicamentos aumenta cuando se evidencia que los pacientes recibían un mayor número de medicamentos formulados por un mayor número de prescriptores y que habían tenido estancias más prolongadas (80). Para el presente estudio las interacciones más representativas al igual que lo presentado por Hernandez y cols (80)

fueron las interacciones farmacodinámicas con la asociación de fentanil más midazolam en un 65% de los pacientes y en menor medida se presentaron eventos mayores que llevaron a reacciones adversas al medicamento, por ejemplo en tres pacientes se presentó rabdomiólisis como evento adverso asociado al uso de daptomicina, el cual fue corregido con cambio de antibiótico y manejo médico en general. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, pues no se hizo un análisis formal de factores asociados a la reacción adversa, como el estado hemodinámico del paciente, presencia de shock o marcadores inflamatorios específicos que pudiesen llevar a un mayor riesgo de interacción y generar una reacción adversa.

La contraindicación de medicamentos en el paciente crítico muchas veces depende del estado hemodinámico y clínico en el que se encuentre, debido a la aparición de diversos factores que alterarían la farmacocinética y farmacodinamia del medicamento como por ejemplo la aparición de falla multiorgánica, sepsis y trastornos cardiovasculares. Una de las principales contraindicaciones de antibióticos en el paciente crítico es la aparición de la falla renal, lo cual limita el uso de estos medicamentos como por ejemplo la vancomicina(20). En este estudio, todos los pacientes desarrollaron algún grado de insuficiencia renal durante su hospitalización, se evidenció que una vez es diagnosticada, el ajuste de antibióticos por parte del equipo médico se realizó en más de la mitad de los pacientes, de los cuales un 60,8% estuvo relacionado con el uso de la vancomicina, la cual fue suspendida con cambio a linezolid en 8 casos y a daptomicina en 6 casos, los cuales dependieron del microorganismo aislado y lugar de la infección. El otro 39,2% de los casos se realizó el ajuste de dosis acuerdo a las guías de manejo antibiótico en pacientes con falla renal aguda.

Finalmente, surgen grandes retos para el desarrollo de una guía para la práctica clínica en el manejo de dosificación de antibióticos en el paciente crítico con indicación de terapia de reemplazo renal continua, entendiendo que existen infinidad de variables que pueden influir en el uso correcto de los antibióticos, partiendo de las características físico-químicas del fármaco, estado hemodinámico, comorbilidades del paciente, la capacidad de análisis del prescriptor y de quien maneja la máquina de TRRC, todo esto con el fin de optimizar el tratamiento farmacológico en el paciente críticamente enfermo. Por otro lado, este estudio presenta un acercamiento a las principales falencias que se están presentado en la práctica clínica respecto al uso adecuado de los antibióticos y da cabida a mejorar nuestra

comprensión de la dosificación de antibióticos en TRRC, teniendo en cuenta que se pueden desarrollar estudios a partir de los resultados presentados, enfocándose en el aclaramiento de los antibióticos asociados a los cambios en las TRRC en un ambiente controlado con el fin de establecer las dosis adecuadas en este tipo de pacientes.

Limitaciones del estudio

Durante la ejecución del estudio se encontraron ciertas limitaciones que, aunque no afectaron el objetivo principal del estudio si permiten evidenciar variables que se podrían valorar en otros estudios. La primera limitación de este estudio se encuentra en el momento de evaluar la prescripción de antibióticos para cada uno de los pacientes analizados, ya que existen diferentes recomendaciones clínicas de dosificación que no permiten realizar una comparación directa de la variable. Por otro lado, si bien fue estructurado el método de recolección de los registros de la historia clínica de los pacientes, el registro de los datos no es uniforme entre los profesionales, ni orientado en las variables de interés del estudio dado el método retrospectivo de la recolección; así mismo en algunos pacientes no hubo una detallada información sobre los cambios realizados al tipo de terapia o pausas de esta durante su hospitalización en UCI.

Otra limitación en la información surge a partir de la recolección de los datos paraclínicos de los pacientes, debido a que en algunos pacientes los exámenes de laboratorio no todos fueron reportados en un mismo día, tomándose la información en días diferentes de hospitalización. Todos estos pasos posiblemente influyan en sesgos de información y clasificación a la hora de describir los resultados, problemas conocidos previo a la recolección de la información que, si bien no limitaba la realización del estudio, si eran de importancia su mención para un análisis crítico de la validez externa de los resultados. Además, no se evaluaron variables demográficas como las comorbilidades previas en los pacientes, por lo tanto, no se puede establecer si existía una relación causal en desarrollo de falla renal y utilización de TRRC, variables que se podrían tener en cuenta al realizar otros tipos de estudios.

Por otro lado, la prescripción de diferentes tipos de modalidades de terapia de reemplazo renal en un mismo paciente durante el uso de antibióticos pudo diferir en el análisis descriptivo en cada paciente, no obstante, se describió de manera detallada las recomendaciones de uso de antibióticos en cada una de las modalidades de TRRC. Finalmente al no existir un protocolo establecido del inicio y manejo de terapias de

reemplazo renal continuo, es difícil establecer si los cambios realizados en la terapia influyeron en el aclaramiento del antibiótico y los datos registrados del estudio, lo que hace sugerir la creación de un protocolo para el manejo de este tipo de pacientes soportados con terapia de reemplazo renal continuo tal como lo recomienda Jamal en su estudio (60).

8. Conclusiones y recomendaciones

8.1 Conclusiones

- Las enfermedades más prevalentes en los pacientes que ingresaron a la UCI fueron falla cardíaca descompensada, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, siendo estas las patologías que más predisponen la aparición de lesión renal aguda y a su vez la necesidad de requerir terapias de reemplazo renal. Las infecciones que se presentaron con mayor prevalencia fueron a nivel pulmonar seguidas de las infecciones en el tracto urinario.
- Actualmente no existe una guía de manejo de antibióticos en pacientes sometidos a terapias de reemplazo renal continuo que permitan establecer un óptimo manejo médico y farmacológico en los pacientes críticamente enfermos.
- Los antibióticos que se prescribieron con mayor frecuencia en este estudio son aquellos derivados de la penicilina como primera medida y en pacientes con infecciones más severas o en los cuales no hay una respuesta clínica favorable la primera línea de manejo son los antibióticos derivados del carbapenem.
- Existió diferencia en las dosis prescritas de antibióticos y las recomendaciones de la evidencia actual.
- La prescripción de antibióticos en pacientes sometidos a TRRC es muy compleja, debido a la diversidad en la presentación clínica de los pacientes que ingresan a una unidad de cuidados intensivos, además de la falta de estandarización en las técnicas de TRRC el cual dificulta el desarrollo de una guía de dosificación robusta.

- Se debe realizar un ajuste de dosis de los antibióticos teniendo en cuenta los parámetros establecidos en las terapias de reemplazo renal continuo en los que se incluyen la fracción de filtrado, el flujo ultrafiltración hora, el flujo de bomba y el flujo de eliminación programado para asegurar una concentración plasmática mínima del fármaco.

8.2 Recomendaciones

- Es necesario diseñar estudios prospectivos en pacientes críticamente enfermos sometidos a terapias de reemplazo renal continuo que evalúen las dosis prescritas y las posibles alteraciones farmacocinéticas que puede llegar a sufrir el medicamento.
- Se deben estandarizar una guía de dosificación de antibióticos en pacientes sometidos a terapias de reemplazo renal continuo.
- Es importante diseñar estrategias educativas de actualización de protocolos para el personal médico asistenciales encargados del manejo de la terapia de reemplazo renal continuo.
- Es preciso la participación y formación de un equipo multidisciplinario que permita un mejor abordaje en pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal continuo.
- Se recomienda evaluar los pacientes de manera individualizada teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en el paciente para el ajuste del manejo antibiótico en cuanto dosis y prescripción.
- Es necesario estandarizar un guía de programación y manejo de las terapias de reemplazo renal continuo para optimizar su uso y disminuir los riesgos derivados de la suspensión o cambios en la modalidad de la terapia.
- El ajuste de antibióticos en terapia de reemplazo renal continuo debe basarse idealmente en los niveles séricos del antibiótico.

9. Bibliografía

1. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality*. Crit Care Med [Internet]. 2011;39(2). Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2011/02000/Fluid_resuscitation_in_septic_shock__A_positive.3.aspx
2. Aguirre C. Sepsis, una tarea de todos. Rev Chil Pediatría. 1 de diciembre de 2013;84:604-5.
3. DUEÑAS CASTELL C. Consenso Colombiano en Sepsis. Infectio. 2007;11:4-5.
4. Bisso Andrade A. Antibioticoterapia en las infecciones graves. Acta Médica Peru. 2011;28:27-38.
5. Ruiz J, Favieres C, Broch MJ, Villarreal E, Gordon M, Quinzá A, et al. Individualised antimicrobial dosing in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: focus on total drug clearance. Eur J Hosp Pharm. 1 de mayo de 2018;25(3):123.
6. Bouman CSC. DOSING OF ANTIMICROBIAL AGENTS IN CRITICALLY-ILL PATIENTS WITH ACUTE KINDEY INJURY AND CONTINUOUS VENVENOUS HAEMOFILTRATION. Acta Clin Belg. 1 de enero de 2007;62(sup2):365-70.
7. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: A multicentre pharmacokinetic study*. Crit Care Med [Internet]. 2012;40(5). Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2012/05000/Variability_of_antibiotic_concentrations_in.17.aspx

8. Jamal J-A, Roberts DM, Udy AA, Mat-Nor M-B, Mohamad-Nor F-S, Wallis SC, et al. Pharmacokinetics of piperacillin in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: A randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. *Int J Antimicrob Agents*. 1 de julio de 2015;46(1):39-44.
9. Echeverri J, Molano A. Ajuste de fármacos y nutrición en terapias de reemplazo renal continuo. *Gac Med Mex*. 2 de julio de 2018;154.
10. Shaw A, Mueller B. Antibiotic Dosing in Continuous Renal Replacement Therapy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 1 de julio de 2017;24:219-27.
11. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* [Internet]. 2009;37(3). Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjjournal/Fulltext/2009/03000/Pharmacokinetic_issues_for_antibiotics_in_the.6.aspx
12. González AL, Leal AL, Cortés JA, Sánchez R, Barrero LI, Castillo JS, et al. Efecto del tratamiento antibiótico inicial adecuado sobre la mortalidad en pacientes en estado crítico con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. *Biomédica*. 1 de abril de 2014;34(Sup1):58-66.
13. Abstracts published at Infection Prevention 2014, Glasgow. *J Infect Prev*. 1 de septiembre de 2014;15(1_suppl):S3-48.
14. Goldstein S, Nolin T. Lack of Drug Dosing Guidelines for Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 8 de mayo de 2014;96.
15. González Mendoza J, Maguiña Vargas C, González Ponce F de M. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *Acta Médica Peru*. 2019;36:145-51.
16. Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. *Surg Infect*. 1 de febrero de 2018;19(2):117-25.
17. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 1 de marzo de 2017;43(3):304-77.

18. Vincent J-L, Brealey D, Libert N, Abidi N, O'Dwyer M, Zacharowski K, et al. Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. *Crit Care Med*. 1 de septiembre de 2015;43.
19. Cabrera AR, Adame JLN, Almaráz JEL. Terapias continuas de reemplazo renal en pacientes críticos con lesión renal aguda. 2015;8.
20. Ramón Azanza J, García E, Sádaba B, Manubens A. Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2009;27(10):593-9.
21. Gaínza de los Ríos FJ. Insuficiencia Renal Aguda. *Nefrología al día* [Internet]. 2017; Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-insuficiencia-renal-aguda-158>
22. Neira-Sanchez ER, Málaga G. Sepsis-3 y las nuevas definiciones, ¿es tiempo de abandonar SIRS? *Acta Médica Peru*. 2016;33:217-22.
23. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* [Internet]. 1992;20(6). Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/1992/06000/American_College_of_Chest_Physicians_Society_of.25.aspx
24. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 1 de abril de 2003;29(4):530-8.
25. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 de febrero de 2016;315(8):801-10.

26. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation*. Crit Care Med [Internet]. 2009;37(5). Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2009/05000/The_Sequential_Organ_Failure_Assessment_score_for.15.aspx
27. Indira B. Sepsis: Etiología, Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico. *Medicrit Rev Med Crítica*. 31 de diciembre de 2005;2.
28. Menéndez MM, Lara AH, Ferrer MDI. LA DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE UN SÍNDROME DE RELEVANCIA EN NUESTRA PRÁCTICA. ASPECTOS ETIOLÓGICOS Y FISIOPATOLÓGICOS-I. 2005;2(*Rev Electron Biomed*):1-92.
29. Lombi F, Rosa-Diez G, Martinez R, Greloni G, Girard V, Vallejos A, et al. Renal Replacement Therapy in AKI (Terapia de Reemplazo Renal en IRA. Recomendaciones). 2015.
30. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 24 de mayo de 2004;8(4):R204.
31. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, for the ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 15 de febrero de 2008;23(5):1569-74.
32. Levi TM, de Souza SP, de Magalhães JG, de Carvalho MS, Cunha ALB, Dantas JGA de O, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(4):290-6.
33. Bagshaw SM, Chakravarthi MR, Ricci Z, Tolwani A, Neri M, De Rosa S, et al. Precision Continuous Renal Replacement Therapy and Solute Control. *Blood Purif*. 2016;42(3):238-47.

34. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34(3):302-16.
35. Martínez-Castelao A, Górriz-Teruel JL, Bover-Sanjuán J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34(2):243-62.
36. Peng Z, Yu K, Ostermann M, Xi X, Hsu R, Vincent J-L, et al. Pragmatic studies for acute kidney injury: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 19 Workgroup. *J Crit Care*. 1 de abril de 2018;44:337-44.
37. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, the ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*. 10 de abril de 2008;12(2):R47.
38. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J. Antibiotic resistance—What's dosing got to do with it? *Crit Care Med [Internet]*. 2008;36(8). Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2008/08000/Antibiotic_resistance_What_s_dosing_got_to_do_with.32.aspx
39. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med [Internet]*. 2009;37(7). Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2009/07000/Principles_of_antibacterial_dosing_in_continuous.21.aspx
40. Nikolić A, Jaćović S, Mijailović Z, Petrović D. Basic Principles of Antibiotics Dosing in Patients with Sepsis and Acute Kidney Damage Treated with Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *Serbian J Exp Clin Res*. 28 de agosto de 2019;
41. Bugge JF. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1 de septiembre de 2001;45(8):929-34.

42. Hoff BM, Maker JH, Dager WE, Heintz BH. Antibiotic Dosing for Critically Ill Adult Patients Receiving Intermittent Hemodialysis, Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy, and Continuous Renal Replacement Therapy: An Update. *Ann Pharmacother.* 25 de julio de 2019;54(1):43-55.
43. Blot S, Pea F, Lipman J. The Effect of Pathophysiology on Pharmacokinetics in the Critically Ill Patient – Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 1 de noviembre de 2014;77.
44. Bauer SR, Salem C, Connor MJ, Groszek J, Taylor ME, Wei P, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Piperacillin-Tazobactam in 42 Patients Treated with Concomitant CRRT. *Clin J Am Soc Nephrol.* 1 de marzo de 2012;7(3):452.
45. M. Diaz de León, SA. Moreno, DJ. Gonzalez, GJ. Briones. SEPSIS SEVERA COMO CAUSA DE FALLA RENAL AGUDA. *Nefrología.* 2006;26(4):439-44.
46. Díaz de León-Ponce MA, Briones-Garduño JC, Carrillo-Esper R, Moreno-Santillán A, Pérez-Calatayud ÁA. Insuficiencia renal aguda (IRA) clasificación, fisiopatología, histopatología, cuadro clínico diagnóstico y tratamiento una versión lógica. *Rev Mex Anesthesiol.* 2017;40(4):280-7.
47. Núñez J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V. Síndrome cardiorrenal en la insuficiencia cardiaca aguda: revisando paradigmas. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(5):426-35.
48. Rizo-Topete LM, Arellano-Torres M, Hernández-Portales J, Treviño-Frutos R, Monreal-Puente R. Terapia renal en pacientes con fracaso renal agudo en Unidad de Cuidados Intensivos, terapia de reemplazo renal continua, intermitente prolongada e intermitente: estudio de supervivenci. *Diálisis Traspl.* 2015;36(1):8-14.
49. Thongprayoon C MD, Cheungpasitporn W MD, Shah IK MD, Kashyap R MBBS, Park SJ MD, Kashani K MD, et al. Long-term Outcomes and Prognostic Factors for Patients Requiring Renal Replacement Therapy After Cardiac Surgery. *Mayo Clin Proc.* 1 de julio de 2015;90(7):857-64.

50. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 24 de mayo de 2016;315(20):2190-9.
51. Fayad A, Buamscha D, Ciapponi A. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018;(12). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010612.pub2>
52. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RRV, Spyt TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 de noviembre de 2004;26(5):1027-31.
53. García E, Santos J. Acute kidney injury, when to dialyze critically ill patients? *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 11 de octubre de 2017;37.
54. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 15 de mayo de 2016;375.
55. Miyahira Arakaki JM. Insuficiencia renal aguda. *Rev Medica Hered*. 2003;14:36-43.
56. Tomasa T, Sabater J, Briñas E, Ros J, Cora MJ, António J, et al. Manejo actual de las terapias continuas de remplazo renal: Estudio epidemiológico multicéntrico. *Med Intensiva*. 30 de noviembre de 2016;41.
57. Gomez EAB, Bedoya CAA, Leal Lucia, Pulido FOG, Lima DR. Perfil de resistencia microbiológico en ciudadanos intensivos adultos en la fundación Santa Fe de Bogotá año 2014. 2015 abr.
58. Oteo-Iglesias J. Vigilancia activa de la resistencia a antibióticos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2019;37:26-31.
59. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 1 de marzo de 2012;18(3):268-81.

60. Jamal J-A, Mueller BA, Choi GYS, Lipman J, Roberts JA. How can we ensure effective antibiotic dosing in critically ill patients receiving different types of renal replacement therapy? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1 de mayo de 2015;82(1):92-103.
61. Mensa J. Guía de terapéutica antimicrobiana. 18.^a. 18.^a ed. Barcelona: Antares; 2018.
62. Ulldemolins M, Soy D, Llauro-Serra M, Vaquer S, Castro P, Rodríguez AH, et al. Meropenem Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients with Septic Shock and Continuous Renal Replacement Therapy: Influence of Residual Diuresis on Dose Requirements. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 de septiembre de 2015;59(9):5520.
63. Braune S, König C, Roberts JA, Nierhaus A, Steinmetz O, Baehr M, et al. Pharmacokinetics of meropenem in septic patients on sustained low-efficiency dialysis: a population pharmacokinetic study. *Crit Care*. 30 de enero de 2018;22(1):25.
64. Onichimowski D, Będzowska A, Ziółkowski H, Jaroszewski J, Borys M, Czuczwar M, et al. Population pharmacokinetics of standard-dose meropenem in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a prospective observational trial. *Pharmacol Rep*. 16 de abril de 2020.
65. Jamal J-A, Udy AA, Lipman J, Roberts JA. The Impact of Variation in Renal Replacement Therapy Settings on Piperacillin, Meropenem, and Vancomycin Drug Clearance in the Critically Ill: An Analysis of Published Literature and Dosing Regimens*. Read Online *Crit Care Med Soc Crit Care Med* [Internet]. 2014;42(7). Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2014/07000/The_Impact_of_Variation_in_Renal_Replacement.7.aspx
66. Moriyama B, Henning SA, Neuhauser MM, Danner RL, Walsh TJ. Continuous-Infusion β -Lactam Antibiotics During Continuous Venovenous Hemofiltration for the Treatment of Resistant Gram-Negative Bacteria. *Ann Pharmacother*. 1 de julio de 2009;43(7-8):1324-37.
67. Awissi D-K, Beauchamp A, Hébert E, Lavigne V, Munoz DL, Lebrun G, et al. Pharmacokinetics of an Extended 4-hour Infusion of Piperacillin-Tazobactam in

- Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1 de junio de 2015;35(6):600-7.
68. Seyler L, Cotton F, Taccone F, De Backer D, Macours P, Vincent J-L, et al. Recommended B-lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care Lond Engl.* 7 de junio de 2011;15:R137.
69. Varghese JM, Jarrett P, Boots RJ, Kirkpatrick CMJ, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in plasma and subcutaneous interstitial fluid in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Int J Antimicrob Agents.* 1 de abril de 2014;43(4):343-8.
70. Carlier M, Taccone FS, Beumier M, Seyler L, Cotton F, Jacobs F, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of cefepime in septic shock patients receiving continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 1 de octubre de 2015;46(4):413-9.
71. Wilson FP, Bachhuber MA, Caroff D, Adler R, Fish D, Berns J. Low cefepime concentrations during high blood and dialysate flow continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012/01/30. abril de 2012;56(4):2178-80.
72. Gattlinger R, Meyer B, Heinz G, Guttman C, Zeitlinger M, Joukhadar C, et al. Single-dose pharmacokinetics of fosfomicin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother.* 16 de junio de 2006;58(2):367-71.
73. Hinojosa Perez R, Herruzo avilés A, Herrera Hidalgo L, Gil L, Cabello V, de la Cerda F, et al. Ajustes en pacientes especiales: Técnica continúa de reemplazo renal (TRRC), Terapia de depuración extracorpórea (TDE) y Oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO). 2019; Disponible en: <http://guiaprioam.com/indice/ajuste-de-antimicrobianos-y-antivirales-en-paciente-critico-tde-terapia-de-depuracion-extracorporea-y-ecmo-oxigenador-de-membrana-extracorporeo>

74. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis*. 14 de enero de 2014;58(8):1072-83.
75. Economou CJP, Wong G, McWhinney B, Ungerer JPJ, Lipman J, Roberts JA. Impact of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring on dose adjustments in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 1 de mayo de 2017;49(5):589-94.
76. Molina F, González M, Guerra A, Muñoz F, Mendoza R. Farmacocinética y farmacodinamia de los antibióticos en el paciente críticamente enfermo. Primera parte. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 1 de mayo de 2016;16.
77. Escobar L, Gai MN, Regueira T, Andresen M. Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. *Rev Médica Chile*. 2012;140:780-8.
78. PLAZA J, ÁLAMO M, TORRES P, Fuentes A, LÓPEZ F. Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Medica Chile - REV MED CHILE*. 1 de abril de 2010;138.
79. Regueira T. CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS GENERALES Y PARTICULARES EN CUIDADOS INTENSIVOS. *Tema Cent Farmacol Clínica*. 1 de septiembre de 2016;27(5):636-45.
80. Hernández M, Tribiño G, Bustamante C. Caracterización de las potenciales interacciones farmacológicas en pacientes de una unidad de cuidados intensivos en un hospital de tercer nivel de Bogotá. *Biomédica*. 1 de septiembre de 2018;38(3):407-16.