



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: ATENCIÓN Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

“Implementación de un estudio de Farmacovigilancia (FV) en relación a las posibles Interacciones Medicamentosas en pacientes adultos polimedcados con problemas renales del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

María Guadalupe González Alba

Matricula: 2163804815

COMITÉ TUTORIAL

Tutor: Dr. Jaime Kravzov Jinich

Asesor: M en C. Francisco López Naranjo

Asesor: Dra. Magdalena Madero Rovalo

Noviembre, 2018

“Implementación de un estudio de Farmacovigilancia (FV) en relación a las posibles Interacciones Medicamentosas en pacientes adultos polimedcados con problemas renales del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Vo.Bo

Dr. Jaime Kravzov Jinich _____

M en C. Francisco López Naranjo _____

Dra. Magdalena Madero Rovalo _____

María Guadalupe González Alba

2163804815

“Implementación de un estudio de Farmacovigilancia (FV) en relación a las posibles Interacciones Medicamentosas en pacientes adultos polimedicados con problemas renales del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Vo.Bo

Dra. Copytzy Cruz Cruz _____

M en C. Eldilberto Pérez Montoya _____

Dr. Jaime Kravzov Jinich _____

RESUMEN

Se realizó un estudio cuyo objetivo fue investigar las interacciones fármaco-fármaco reportadas en el tratamiento terapéutico de pacientes adultos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

La muestra estudio estuvo conformada por 164 pacientes con información demográfica clínica y tratamiento terapéutico brindado entre enero del 2016 a diciembre del 2017, estos datos fueron obtenidos de los expedientes médicos de los pacientes del área de consulta externa del departamento de nefrología.

Los resultados obtenidos muestran que los medicamentos más prescritos en los pacientes de este instituto fueron: **aspirina, furosemida, alopurinol, metoprolol, atorvastatina, amlodipino e insulina**. Las interacciones que más se identificaron fueron: aspirina-metoprolol, aspirina-furosemida, alopurinol-enalapril; las interacciones identificadas tuvieron una severidad moderada. Las interacciones que causaron toxicidad fueron aquellas de severidad mayor y las interacciones con más frecuencia fue aspirina-furosemida y aspirina-espironolactona.

En conclusión, los medicamentos prescritos en mayor proporción fueron aquellos de primera línea para el tratamiento de las enfermedades como, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatías y dislipidemias. Asimismo, el número de medicamentos prescritos en los pacientes incluidos en el estudio fueron, en promedio de 5 a 7 medicamentos por paciente. Los fármacos con más interacciones medicamentosas fueron: aspirina, enalapril, acenocumarol, insulina, digoxina y alopurinol. Finalmente, la severidad de las interacciones implicadas en provocar toxicidad fueron las interacciones mayores y de estas la más frecuente es aspirina-furosemida.

Se recomienda conocer si un fármaco puede interaccionar con otros al momento de prescribirlos y si dicha interacción es de gravedad y mejorar así el tratamiento terapéutico del paciente.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A CONACYT por todo el apoyo económico brindado para la elaboración de este proyecto.

Al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” por permitirme realizar mi proyecto de tesis en el departamento de nefrología.

A la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco por ser mi casa de estudios durante toda mi formación profesional y por todo el apoyo brindado académicamente durante la maestría.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A mis papas por el apoyo y los consejos que me brindaron durante toda mi trayectoria profesional y laboral.

A mis amigos de la maestría por el apoyo brindado durante mi estancia en el posgrado.

A Erika Martínez por los consejos que me brindo durante mi estancia laboral y por alentarme a realizar mi posgrado para mi crecimiento personal.

A mi tutor de tesis Jaime Kravzov Jinich por haberme transmitido sus conocimientos, por los consejos brindados durante mi estancia en el posgrado y por ser parte de mi formación académica.

A mi asesor de tesis Francisco López Naranjo por su apoyo, orientación, dedicación y ayuda en la elaboración de este proyecto, así también por su amistad.

A mi asesora de tesis Magdalena Madero Rovalo por permitirme realizar mi tesis en el departamento de nefrología, por su apoyo, y orientación para la elaboración de este proyecto.

INDICE

1. Introducción.....	9
2. Antecedentes	11
3. Marco teórico.....	14
3.1. Farmacovigilancia.....	14
3.2. Reacción Adversa a Medicamentos.....	18
3.3. Las Reacciones Adversas a Medicamentos en adultos mayores	20
3.4. Interacciones Farmacológicas.....	21
3.5. Enfermedad Renal Crónica.....	22
3.6. Incidencia y prevalencia de la enfermedad renal crónica en México.....	28
3.7. Alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos debida a la enfermedad renal.....	29
3.7.1. Absorción de fármacos.....	31
3.7.2. Distribución de fármacos.....	33
3.7.3. Metabolismo de fármacos.....	38
3.7.4. Eliminación de fármacos.....	40
3.8. Alteraciones farmacodinámicas en la Enfermedad Renal Crónica	42
3.9. Ajuste de dosis.....	42
4. Planteamiento del problema.....	45
5. Hipótesis.....	45

6. Objetivos.....	45
6.1. Objetivo general.....	45
6.2. Objetivos particulares.....	45
7. Metodología.....	46
8. Resultados.....	50
9. Discusión de resultados.....	76
9.1. Patrones de prescripción	77
9.2. Interacciones fármaco-fármaco.....	79
9.3. Fármacos que tienen más interacciones.....	81
9.4. Gravedad de las interacciones fármaco-fármaco.....	82
9.5. Porcentaje de interacciones por genero.....	84
9.6. Número de medicamentos prescritos por edad.....	84
10. Conclusiones.....	86
11. Bibliografía.....	88
12. Anexos.....	95

ACRONIMOS

AINES: Antiinflamatorios No Esteroideos

CEFV: Centro Estatal de Farmacovigilancia

CICFV: Centro Institucional Coordinador de Farmacovigilancia

CIFV: Centro Institucional de Farmacovigilancia

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

ER: Enfermedad Renal

ERC: Enfermedad Renal Crónica

FG: Filtración Glomerular

FV: Farmacovigilancia

IFF: Interacciones Fármaco-Fármaco

MDRD: Modified of Diet in Renal Disease

OMS: Organización Mundial de la Salud

TFG: Tasa de Filtración Glomerular

UFV: Unidad de Farmacovigilancia

Vd: Volumen de distribución

1. INTRODUCCIÓN

La talidomida fue desarrollada por la compañía farmacéutica suiza CIBA en 1953 y fue introducida por la compañía farmacéutica alemana Chemi Grunenthal en 1956; este medicamento se prescribió como un sedante hipnótico no barbitúrico capaz de producir sueño profundo sin riesgo de dependencia al medicamento. Las pruebas toxicológicas indicaron que no era tóxico para los humanos; en esa época no se realizaron pruebas para efectos teratogénicos; el fármaco se hizo popular por su efecto antiemético en mujeres embarazadas que sufrían de náuseas matutinas; gran parte de su popularidad se debió a su amplia disponibilidad y su bajo costo, ya que se podía adquirir sin receta médica (Rehman W., y cols 2011).

En 1961, el Dr. William McBride, un obstetra australiano, y el Dr. Widukind Lenz, pediatra y genetista alemán, hicieron observaciones independientes que relacionaban el uso de talidomida en el embarazo con las malformaciones congénitas (Rehman W., y cols, 2011); con la aparición de los efectos teratogénicos de la talidomida (figura 1), en los cuales se observaba focomelia, además de otras anomalías causadas por este medicamento como; sordera, ceguera, malformaciones internas de los órganos en los neonatos, los cuales se documentaron más de 15,000 casos en todo el mundo y la talidomida finalmente fue retirada del mercado; a lo ocurrido se le denominó como “La catástrofe de la Talidomida” y el nombre del fármaco se convirtió en el paradigma del acto farmacéutico más indigno (Pintado V.S., 2009).

Después de este suceso, muchos países empezaron a promulgar leyes de control de los medicamentos y la exigencia de que estos sean sometidos a ensayos farmacológicos y probados en animales, además de ensayos clínicos en personas antes de su comercialización (Samper E., 2006), en donde se obtienen datos de su eficacia y seguridad terapéutica en grandes grupos de estudio (protocolo médico) como son los estudios de Fase I, Fase II, Fase III y Fase IV, (Reglamento de la ley general de la salud, 2006; OMS., 2004).



Figura 1.- Efectos teratogénicos por la talidomida

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la Farmacovigilancia (FV) como la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionados con ellos (OMS., 2004).

En México en el año 2004 se publicó en el Diario Oficial de la Federación la NOM-220-SSA1-2002: Instalación y operación de la Farmacovigilancia, esto significó el ingreso de México a un sistema de monitoreo mundial cuyo principal objetivo es ratificar la seguridad de los fármacos que se prescriben a los pacientes (Suárez A., 2013).

Dentro de las ramas de la FV, se encuentra la FV hospitalaria cuya finalidad es implementar acciones que se reflejen en la seguridad y atención del paciente; prevenir los riesgos asociados a medicamentos ayudando a: mantener y controlar la lista de medicamentos disponibles, promover el uso racional de medicamentos, documentar los efectos de los medicamentos a nivel clínico, evaluar los resultados de laboratorio, conocer la efectividad/inefectividad terapéutica (efecto adverso detectado), y detectar y prevenir los errores de mediación (Reyes R.A., 2011).

En este trabajo de investigación se implementó un estudio de FV en pacientes adultos con problemas renales, cuyo tratamiento es polimedicado, el cual se centró en la fase IV de los estudios que se llevan a cabo en la investigación de medicamentos. Éste se realizó en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio

Chávez”, el cual es un organismo de asistencia pública perteneciente a la Secretaría de Salud de México, forma parte de un sistema de 12 hospitales de alta especialidad que dan servicios de salud pública a la población mexicana. Aunque este es un hospital dedicado a los pacientes con enfermedades cardíacas, también ofrece servicios de otras especialidades como: neumología, oftalmología, otorrinolaringología, nefrología, endocrinología y nutrición; así es como atiende integralmente al enfermo. Tiene un programa docente de pre y posgrado; así como una inclinación hacia la investigación, el cual cuenta con grupos de investigación, que estudian los mecanismos de la enfermedad de los pacientes a nivel celular y molecular (Martín L.C., 2004).

2. ANTECEDENTES

Los medicamentos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades; sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, hay cada vez más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente de enfermedad, discapacidad o incluso muerte. En ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos; además, cuando se prescriben varios fármacos existe siempre el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones perjudiciales (Organización Mundial de la Salud; OMS, 2004); es por esto que el uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación riesgo/beneficio. Un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con la relación al beneficio terapéutico que aporta (Velázquez, 2008), información obtenida a través de los estudios de toxicología preclínica requeridos para cada fármaco que estarán en función de cada uno en particular, de la toxicología potencial conocida de otros con estructura química similar y de la vía y tiempo de administración que se pretenda utilizar en el ser humano (Reglamento de la ley General de la salud, 2006) y su valoración a través de las fases I a IV de la investigación farmacológica clínica, vía la Secretaría de Salud (Reglamento de la ley General de la salud, 2006).

La toxicidad derivada del consumo de medicamentos genera preocupación entre los prescriptores, los dispensadores, y las autoridades regulatorias. Ya que en México la prevalencia, incidencia y mortalidad de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM's) en pacientes hospitalizados y ambulatorios es desconocida, en parte por la falta de estudios de FV y por la insuficiente notificación de las mismas. Las investigaciones y publicaciones en materia de FV son escasas en México, aunque se cuenta con algunos estudios retrospectivos, que aportan información relacionada con las RAM's; con respecto a los programas de FV intensiva en el nivel hospitalario, la información es poca y la revisión de la literatura nacional no indica actividades de FV de este tipo, ni existen estadísticas específicas en los diferentes hospitales del país, que nos permitan conocer los problemas en materia del uso de los medicamentos (Salas R.S. y cols, 2012).

Las reacciones adversas son una causa importante de consulta médica, ingreso hospitalario y defunciones; por ejemplo, el metamizol sódico en algunos países de Europa y en Estados Unidos en la década de los años 70's, situaciones como la anterior han derivado en el retiro del mercado numerosos medicamentos (Estrada H.L. y cols, 2013).

Como describe la OMS en su documento "La seguridad de los medicamentos en los programas de salud pública: la FV sirve para brindar seguridad al paciente, mediante la adecuada información de farmacología clínica y terapéutica en todos los niveles para lograr el uso apropiado de medicamentos en general y de esta manera disponer de un sistema de farmacovigilancia

Farmacovigilancia es una actividad que requiere mayor atención por parte de la industria farmacéutica y las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, en particular de las unidades hospitalarias (Estrada H.L. y cols, 2013).

En México, así como en varios países del mundo los estudios de Farmacovigilancia con pacientes nefropatas son escasos, es por esto que es de suma relevancia comenzar a generar información en materia de FV en este tipo de sujetos

Un caso especial de atención son los sujetos con nefropatía, los cuales tienen incidencia superior de reacciones adversas, debido a su función renal alterada. En estos casos, dosis habituales, bien toleradas en riñones sanos, tienen el peligro de originar manifestaciones tóxicas (Valcesia M., Malgor L., 2000).

En los pacientes con patología renal existen situaciones fisiopatológicas que alteran la farmacocinética normal de los medicamentos. Ésta se ve afectada por las distintas modalidades terapéuticas empleadas en la insuficiencia renal, entre las que se incluyen la hemodiálisis y la hemofiltración continua o intermitente, la diálisis peritoneal y el trasplante renal (Valcesia M., Malgor L., 2000).

Debido a mecanismos nefrotóxicos o inmunoalérgicos, algunos fármacos pueden agravar la evolución de la enfermedad de base y empeorar la función renal (De la Prada, 2014). En estas situaciones es necesario ajustar la posología de la mayoría de los medicamentos, tanto para lograr el efecto deseado como para evitar su toxicidad (Valcesia M., Malgor L., 2000).

La enfermedad renal (ER) ocurre en pacientes sometidos a tratamientos prolongados o que sufran alteraciones renales seniles o vasculares, prácticamente subclínicas, en las que la excreción de medicamentos con límites terapéuticos estrecho, está también disminuida (Gámez J. A. y cols., 2013).

La excreción renal es la vía más importante de eliminación de la mayoría de los fármacos y sus metabolitos. Se ha tratado de poner a punto sistemas simples, mediante los cuales se puede predecir el comportamiento de un fármaco en los pacientes con enfermedad renal, sea cual sea el grado de insuficiencia. Ante la posibilidad de acumulación ajustar la dosis y monitorizar los niveles plasmáticos (Valcesia M., Malgor L., 2000).

La ER se clasifica enfermedad renal Grado I, enfermedad renal Grado III, enfermedad renal Grado IV y enfermedad renal Grado V (Gámez A. y cols, 2013).

A la fecha existe evidencia que pacientes con ER tienen concentraciones plasmáticas más elevadas de los fármacos que los sujetos sin esta enfermedad a dosis similares, especialmente en sustancias como metildopa, antidepresivos

tricíclicos, corticosteroides, etc., con una relación directa concentración-efecto adverso. Además, se prolonga la vida media de muchos fármacos (Valcesia M., Malgor L., 2000)

Las RAM's pueden ser atribuidas con frecuencia a la edad o ser confundidas con la sintomatología de comorbilidades, los medicamentos que representan mayor riesgo de RAM's son: neurolépticos, benzodiacepinas, antiparkinsonianos; antihistamínicos diuréticos; antihipertensivos, digoxina; cimetidina, antiinflamatorios no esteroideos y corticoides (Castillo B. Y., Valenzuela B.E., 2001).

3. MARCO TEÓRICO

3.1. FARMACOVIGILANCIA

La seguridad de los medicamentos es una esencial para salvaguardar el bienestar de los pacientes, la OMS y los Organismos Sanitarios relacionados con los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la detección pronta de las reacciones adversas asociadas a ellos, con el fin de limitar su riesgo (COFEPRIS, 2014).

El desarrollo de los medicamentos involucra la experimentación preclínica con animales para evaluar la toxicidad aguda, la fase clínica I que involucra el estudio del medicamento con voluntarios sanos para reunir datos preliminares. Posteriormente la fase II, la cual se realiza con sujetos enfermos, para definir las recomendaciones sobre seguridad y posología. Además, la fase III estudios en 250-4000 pacientes en grupos más heterogéneos, para determinar la seguridad y eficacia a corto plazo y la fase IV que involucra estudios posteriores a la aprobación sobre seguridad (figura 2).

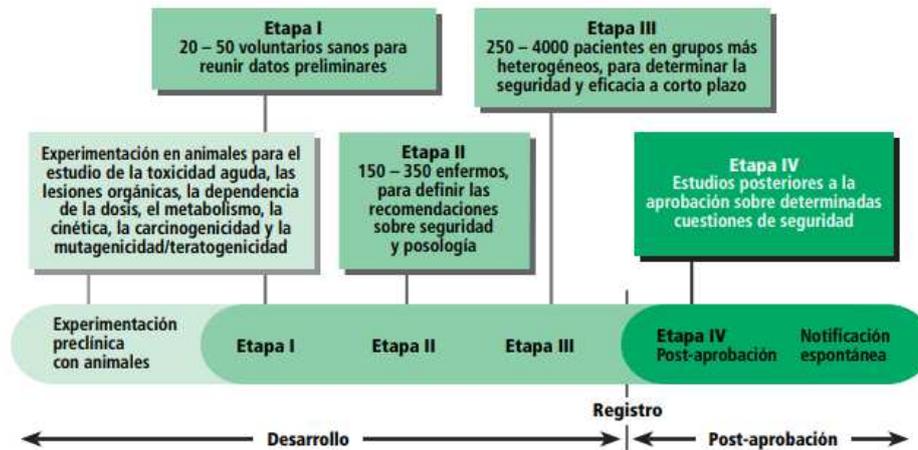


Figura 2.- Fases para el desarrollo clínico de los medicamentos

En la etapa de desarrollo clínico de un medicamento solo se comprueba la eficacia y seguridad de los medicamentos a corto plazo en un pequeño número de personas; es por ello que se debe controlar la eficacia y seguridad en condiciones reales. Adicionalmente, se requiere más información sobre el uso de medicamentos en grupos de población concretos como: niños, mujeres embarazadas y ancianos, y su uso combinado con otros medicamentos (OMS, 2004).

En años anteriores distintos acontecimientos pusieron de manifiesto la incapacidad para detectar de manera oportuna reacciones adversas graves e incluso mortales asociadas al uso de un determinado medicamento, como por ejemplo en los años treinta el envenenamiento en niños posterior al uso de sulfanilamidas que utilizaban como solvente el dietilenglicol; la asociación del dietilestilbestrol y el adenocarcinoma en los años sesenta; el practolol y su relación con el síndrome de Steven Johnson y tal vez el episodio que marco el nacimiento de la farmacovigilancia fue el suceso de la talidomida y su asociación a casos de focomelia (COFEPRIS,2014).

Actualmente, la farmacovigilancia es una disciplina que nos ayuda a prevenir o reducir los efectos nocivos de los medicamentos en el paciente y mejorar la salud

pública mediante la evaluación del nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos (COFEPRIS,2014).

La NOM-220-SSA1-2016 define a la farmacovigilancia como a las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos o vacunas (NOM-220-SSA1-2016)

En México el Programa Nacional de Farmacovigilancia, es fundamental en las gestiones de vigilancia y control en materia de medicamentos, el cual cuenta con la activa participación de instituciones gubernamentales, universidades y entidades prestadoras de servicios de salud, las cuales conforman la Red Nacional de Farmacovigilancia (INVIMA, 2009).

Para fortalecer el Programa Nacional de Farmacovigilancia, es fundamental la participación de todos los actores del sistema de salud y esencialmente a las autoridades territoriales de salud, pues son ellas quienes mejor conocen la realidad de sus regiones y pueden aportar una valiosa gestión para generar en las comunidades un sentido de responsabilidad respecto a informar oportunamente a los profesionales de la salud los eventuales efectos adversos de los medicamentos y otros problemas relacionados, para que ellos reporten a su vez la información pertinente al Programa Nacional de Farmacovigilancia.

Para hacer frente a los riesgos derivados del uso de medicamentos se requiere una estrecha y eficaz colaboración entre las principales instancias que trabajan sobre el tema como: industria Farmacéutica, industria Químico Farmacéutica, a hospitales, asociaciones médicas y farmacéuticas, centros de información sobre productos tóxicos y medicamentos, profesionales de la salud, pacientes y organizaciones como la OMS (INVIMA, 2009).

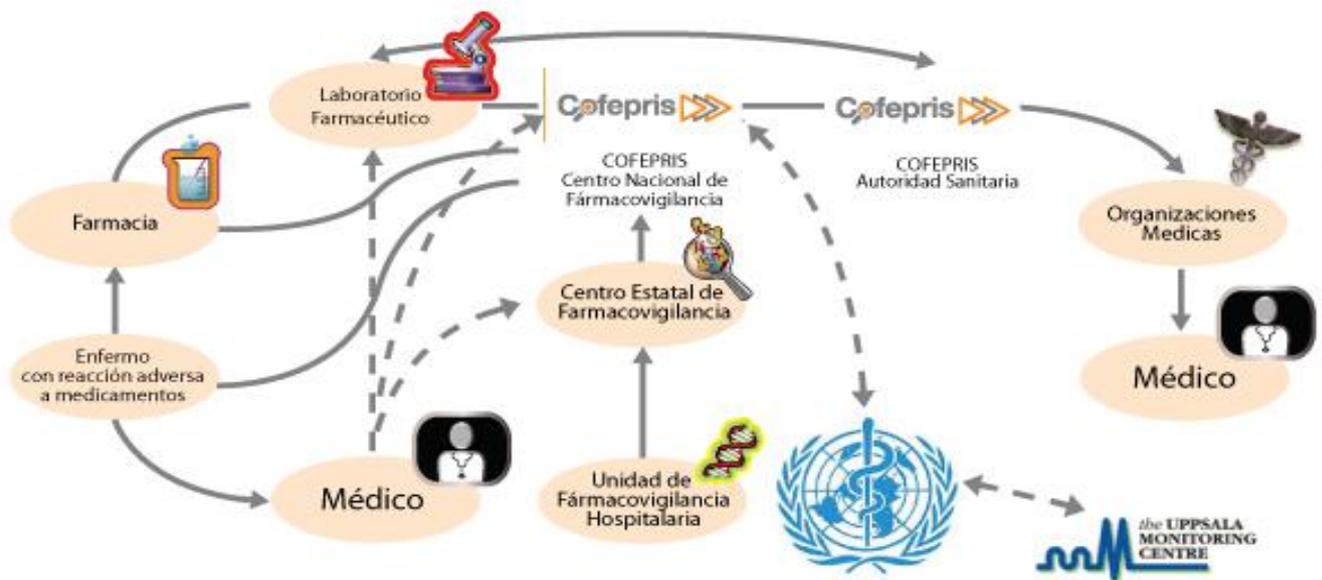
En 1968 se puso en marcha el programa de la OMS de vigilancia farmacéutica internacional con la idea reunir los datos existentes sobre las reacciones adversas

a los medicamentos. Actualmente, 124 países participan en el programa, coordinado por la OMS y su centro colaborador de Uppsala; este último se ocupa del mantenimiento de Vigibase, base de datos mundial sobre reacciones adversas a medicamentos (OMS, 2004).

El centro colaborador de la OMS analiza los informes contenidos en la base de datos con el objeto de reconocer con prontitud señales que indiquen reacciones adversas de gravedad de algún medicamento, evaluar los peligros e investigar mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces (OMS, 2004)

México comenzó oficialmente con las actividades de FV en el año de 1989 con la notificación de los laboratorios farmacéuticos; posteriormente la Secretaría de Salud instituyó la Farmacovigilancia dentro de las reformas de Sector Salud 1995-2000, y posteriormente tras la creación de la COFEPRIS se estableció la figura del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) (COFEPRIS,2014); la cual está conformada por: Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), Centro Estatal de Farmacovigilancia (CEFV), Centro Institucional Coordinador de Farmacovigilancia (CICFV), Unidad de Farmacovigilancia (UFV), titulares de registro Sanitario o sus representantes legales, Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV), del Sistema Nacional de Salud, instituciones establecimientos donde se realice investigación para la salud, distribuidores/comercializadores, profesionales de la salud y pacientes/consumidores (NOM-220-SSA1-2016)

En la Figura 3 se muestra el flujo de información que se debe seguir de las notificaciones de reacciones adversas.



*COFEPRIS

Figura 3.- Flujo de información de los reportes de reacciones adversas a medicamentos.

3.2. REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

En los últimos años, las RAM, han incrementado su incidencia e importancia; constituyendo un problema clínico en el ámbito hospitalario, dado que son una causa importante de morbilidad y mortalidad subestimada e incrementan los costos de la atención a la salud.

La OMS define a la RAM, como aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de funciones fisiológicas.

En la literatura diversos son los reportes de RAM que producen admisiones hospitalarias, varían entre de 2.4 a 12%, de 1.0 a 28.2% y en algunos casos de 0.2 a 41.3%; del 10 al 20% de los pacientes hospitalizados que reciben medicamentos, desarrollan alguna reacción adversa. Éstas RAM llegan a ser tan graves, que

aproximadamente el 1% de los pacientes que las padece fallece como consecuencia de las mismas.

La mayoría de los estudios acerca de la incidencia de las RAM se han realizado en Estados Unidos o en países europeos. Recientemente en América Latina aparecen algunos estudios en Brasil y en Colombia, en general los estudios presentan variabilidad en la metodología y heterogeneidad, por lo que sus resultados no se pueden extrapolar a todas las poblaciones (Salas R.S., y cols., 2012).

En México la prevalencia, la incidencia y mortalidad de las RAM en pacientes hospitalizados es desconocida, en parte por la falta de estudios de Farmacovigilancia y por la insuficiente notificación de las mismas.; las investigaciones y publicaciones en materia de Farmacovigilancia son escasas, aunque se cuenta con algunos estudios retrospectivos, que aportan información relacionada con las RAM's (Salas R.S., y cols., 2012). En México, se han difundido programas de Farmacovigilancia por notificación voluntaria, sin embargo, existe una resistencia a notificar por parte de los profesionales de la salud, lo cual puede ser por falta de familiaridad con los mecanismos de notificación, temen por la confidencialidad de los datos; falta de participación que se observa en los programas de notificación voluntaria. Lo anterior, se está complementando con otros métodos de investigación ya existentes; como la FV intensiva que tiene mayor confiabilidad y sensibilidad en la detección de las RAM, ya que la información de la farmacoterapia es recolectada por el farmacéutico quien obtiene la información directamente del paciente, de su historia clínica o dialogando con el médico responsable (Salas R.S., y cols., 2012).

3.3. LAS RAM'S EN ADULTOS MAYORES

Las RAM'S son comunes en adultos mayores, las manifestaciones clínicas más comunes son hipotensión ortostática, delirio, insuficiencia renal, hemorragia gastrointestinal e intracraneal, el riesgo de RAM's aumenta con los cambios relacionados con la edad, la prescripción inadecuada y el monitoreo sub óptimo de los medicamentos (Hanora L.A, Gallagher P., 2016).

La prevalencia de las RAM aumenta con la edad, el doble de pacientes de 65 años de edad o más están hospitalizados debido a problemas relacionados con RAM'S, (Hanora L.A, Gallagher P., 2016), Pirmohamed y cols en el año 2004, realizaron un estudio prospectivo de 18,820 pacientes que asistían a dos hospitales generales del Reino Unido y encontraron que las RAM's contribuyeron al 6.5% de las admisiones y 4% de la estancia en cama en un periodo de seis meses y la mayoría de las RAM's ocurrieron en pacientes mayores, adicionalmente el estudio realizado por Kongkaew y cols en el año 2008, identificaron RAM'S en 10% de los adultos mayores hospitalizados y el 6.3% de adultos jóvenes.

Las hospitalizaciones relacionadas con RAM's tienen una estancia de 8 días y aumentan el 9% de la estadía, así como 20% el costo de la atención (Hanora L.A, Gallagher P., 2016).

Las RAM's pueden ser difíciles de reconocer en las personas mayores ya que a menudo presentan síntomas inespecíficos como caídas, fatiga, deterioro cognitivo o estreñimiento, los cuales tienen varias etiologías; por ejemplo, las caídas pueden ser secundarias a condiciones crónicas como la osteoartritis, la discapacidad visual, la miopatía o neuropatía periférica. Numerosos medicamentos también aumentan independientemente el riesgo de caídas, por ejemplo, hipnóticos sedantes, antihipertensivos y antiarrítmicos. Por lo tanto, puede ser difícil concluir con precisión si una caída es atribuible o no a una RAM en un paciente mayor con comorbilidades a quien se le recetó dicho fármaco (Hanora L.A, Gallagher P., 2016).

Las RAM's en geriatría adquieren una peculiar singularidad ocurre entre el 65 a 94% de los ancianos que consume por lo menos algún tipo de fármaco y las

reacciones secundarias a los mismos ocurren en el 25% en este grupo (Salas R. S., y cols., 2012).

3.4. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las interacciones fármaco-fármaco (IFF) representan potenciales fuentes de errores en el cuidado del paciente que son prevenibles, estas presentan un riesgo significativo para los pacientes.

Una IFF se define como la combinación de dos o más fármacos de manera que la potencia, seguridad o eficacia de un fármaco se modifique significativamente por la presencia del otro fármaco.

Estas interacciones pueden variar de insignificantes a potencialmente letales, en este contexto las IFF parecen ser la causa de problemas relacionados con el medicamento, afectando la morbilidad, mortalidad, tiempo de hospitalización, calidad de vida y costos en el cuidado; sería óptimo que los profesionales de la salud evaluaran rutinariamente las listas de los medicamentos de los pacientes para identificar y resolver las interacciones medicamentosas durante cada encuentro de atención con el mismo.

La ocurrencia de IFF puede aminorarse con medidas preventivas e intervención, así como la identificación y clasificación oportuna por parte de un farmacéutico. La clasificación más utilizada para las IFF en la clínica, son contraindicadas o significativas y las interacciones que requieren una intervención médica inmediata debido al riesgo inminente de muerte; a su vez las interacciones menores y moderadas pueden producir un efecto clínico limitado sin la necesidad de cambiar significativamente la terapia, además de exigir una mayor conciencia del personal médico para no comprometer el tratamiento.

Las IFF son comunes en la práctica clínica y están relacionadas con factores como la polifarmacia, el envejecimiento, el metabolismo hepático y la disminución de la función renal, en aquellos pacientes que toman medicamentos con un índice terapéutico estrecho, y la naturaleza química de los fármacos.

Las interacciones farmacológicas son un problema habitual en pacientes polimedicados y son una causa grave de RAM's. Varios estudios muestran interacciones entre el 0.4% y 39% de pacientes polimedicados, y estas se encuentran en 0.3%-8% de las prescripciones totales.

Las interacciones son una fuente de reacción adversa, generalmente con un pronóstico serio en 14%-25% de los casos y causa de hospitalización en 1.6% del total de pacientes hospitalizados; combinado con la cantidad de medicamentos recetados, y la edad avanzada es un factor asociado con su aparición (Ibañez A., y cols, 2008).

Los pacientes con ERC constituyen una población de alto riesgo por IM severas, los miembros de este grupo son predominantemente ancianos, hipertensos, diabéticos.

Las personas con ERC a menudo requieren múltiples clases de medicamentos que corren un riesgo importante para el desarrollo de IM. En la práctica clínica, múltiples fármacos a menudo se combinan en el tratamiento de pacientes con enfermedades crónicas. Estas asociaciones generalmente producen IM con los efectos beneficiosos esperados, pero en algunos casos también pueden ocurrir resultados no deseados; como un tratamiento ineficaz y eventos adversos graves.

3.5. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El deterioro de la función renal puede afectar a la seguridad y a la eficacia de los medicamentos y es a menudo una de las causas de hospitalizaciones debidas a RAM's.

El deterioro es progresivo con la edad y, por ello al momento de prescribir fármacos se recomienda considerar a todo anciano como un paciente con posible ERC leve-moderada (INFAC, 2014); el ajuste de la dosis en la ER es fundamental para garantizar la eficacia y/o evitar toxicidad de los medicamentos de margen terapéutico estrecho y de los que se eliminan por vía renal (INFAC, 2014).

La ERC es el síndrome clínico que resulta de la pérdida progresiva, irreversible de la estructura y de la función renal. Es un padecimiento crónico y terminal, de ambos

riñones en la que el organismo pierde la capacidad de filtrar las sustancias tóxicas de la sangre.

Existen 5 estadios, cada uno indica el avance de está; y lamentablemente se comienzan a presentar síntomas hasta el estadio 4 o 5 lo cual produce que las personas requieran tratamiento de la sustitución de la función renal (TSR) para conservar la vida como son: la diálisis, hemodiálisis o trasplante (Fundación Mexicana del Riñón,2012).

La ERC se define como la disminución de la función renal (FR), expresada por una Filtración Glomerular (FG) $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, o como la presencia de daño renal (albuminuria, hematuria, alteraciones histológicas o de pruebas de imagen) de forma persistente durante al menos 3 meses (INFAC, 2014), de acuerdo a la FG calculada, la ERC se clasifica en 5 estadios.

Los factores de riesgo para la ERC son: diabetes mellitus, obesidad, obstrucción de vías urinarias, hipertensión Arterial, reflujo uretro-vesical, nefritis, alimentación no balanceada y factores hereditarios.

La pronta detección de la ERC, así como su adecuado tratamiento médico y el control de alimentación y hábitos, puede postergar el avance de la enfermedad y reducir su impacto en la economía y calidad de vida de quien lo padece, (Fundación Mexicana del Riñón, 2012).

La National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (por sus siglas en inglés NKF KDOQI) clasifica la ERC en cinco etapas (Verbeek, 2009).

La definición de las etapas 1 y 2 se basa en las manifestaciones de daño renal, es decir, la presencia de micro o macroalbuminuria, eritrocituria o anomalías en la ecografía renal, la determinación de la TFG en estas etapas tempranas es necesaria solo para distinguir entre las etapas 1 y 2; en estas primeras etapas de la ERC generalmente son asintomáticas, esto es el riñón funciona con normalidad, pero el riesgo de enfermedad progresiva es significativo (Verbeek, 2009).

A medida que empeora la enfermedad, la función renal comienza a deteriorarse etapas 3 y 4, y finalmente se produce insuficiencia renal, etapa 5 y se requiere

Terapia de Reemplazo Renal (TRR). Las etapas 3,4 y 5, se definen exclusivamente por TFG (Verbeek, 2009) y estas constituyen lo que se conoce habitualmente como ERC como se muestra en la Tabla 1 (INFAC, 2014).

Tabla 1.- Estadios de la Enfermedad Renal		
ESTADIOS	FG(ml/min/1.73 m ²)	Descripción
1	≥90	Daño renal con TFG normal
2	60-89	Daño renal leve descenso del TFG
3A	45-59	ERC
3B	30-44	
4	15-29	
5	<15 o diálisis	
		Insuficiencia Renal Crónica Terminal

*TFG= Tasa de Filtración Glomerular, Levey S.A.,y cols., 2002

La Tasa de Filtración Glomerular (TFG) brinda una de la función renal general, esta se reduce antes del inicio de los síntomas de la insuficiencia renal y está relacionada (Verbeek, 2009).

El cálculo del aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) está basado en la concentración sérica de creatinina que es el método más conveniente para estimar la TFG; como la creatinina sérica es dependiente de la edad, el género y el tamaño corporal, se han desarrollado varias fórmulas y correcciones para estimar la masa muscular y la producción de creatinina (Verbeek, 2009).

El NKF KDOQI recomienda el uso de la ecuación de Cockcroft-Gault o la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) para la estimación rutinaria de la TFG; sin embargo, estas ecuaciones pueden ser inexactas a concentraciones séricas bajas de creatinina y es posible que se tengan que introducir factores de corrección para concentraciones de creatinina <85 o 60 μmol / L. La ecuación de Cockcroft-Gault es la más utilizada para estimar la TFG en estudios farmacocinéticos y para ajustar la dosis de fármaco administrado, aunque algunos estudios como los realizados por Michels W.M., y cols en el 2010, Kumar B.V, y cols en el 2017 y Murata K. y cols en

el 2011 han demostrado que las ecuaciones MDRD son más precisas para estimar la TFG (Verbeek, 2009).

Ecuación Cockcroft-Gault

$$ClCr = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal}}{Cr(\text{mg}/100 \text{ mL}) \times 72} \quad (1)$$

*Multiplicar por 0.85 para las mujeres

ClCr= Aclaramiento de creatinino

Cr= Creatinina

Ecuación MDRD

$$TFR = 186 \times (S_{cr})^{-1.54} \times (\text{edad})^{-0.203} \times 0.742 (\text{si es mujer}) \quad (2)$$

x1.212 (si el sujeto es negro)

TFR=Tasa de Filtración Glomerular

S_{cr}= Creatinina Serica

La determinación de creatinina sérica no debe ser utilizada como único parámetro para evaluar la función renal; en general el uso de ecuaciones para estimar la FG es inadecuado en las siguientes situaciones clínicas:

- Índice de Masa Corporal (IMC) inferior a 19 kg/m² o superior a 35 kg/m²
- Personas que siguen dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina (ejemplo: platinum creatine) o creatinina)
- Alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis)
- Edad <18 años
- Casos de fracaso renal agudo o de empeoramiento transitorio de la función renal en pacientes con ERC
- Embarazo
- Hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.

- Ajuste de dosis de fármacos de elevada toxicidad y de eliminación renal

En estos casos, el estudio de la función renal debería realizarse mediante el aclaramiento de creatinina convencional, con muestra de orina de 24 horas (INFAC, 2014).

Tres procesos pueden contribuir potencialmente al aclaramiento renal de un fármaco, como son: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular.

Aproximadamente el 20-25% del gasto cardíaco o 1.1 litros de sangre por minuto se dirige a los riñones; de este volumen, aproximadamente el 10% se filtra en el glomérulo. La TFG (la velocidad a la que se filtra el agua del plasma) generalmente se considera que es alrededor de 120 mL/min en un hombre saludable de 70 kg y 20 años de edad. Las moléculas grandes circulantes como la albúmina y la glicoproteína α 1 ácida, a la que muchos fármacos se unen de forma reversible, normalmente no se filtran en un grado apreciable por el glomérulo, en consecuencia, el fármaco no unido se excreta mediante filtración glomerular (Verbeek, 2009).

Algunas recomendaciones generales para la prescripción en pacientes con ERC son las siguientes: (INFAC, 2014)

- Medir la función renal antes y después de prescribir medicamentos nefrotóxicos o que requieran ajuste de dosis
- Es prudente asumir al menos un leve deterioro de la función renal a la hora de prescribir a personas de edad avanzada
- Tener en cuenta además de la edad avanzada, otros factores de riesgo, como: diabetes, insuficiencia cardíaca, estenosis de la arteria renal, la deshidratación e hipovolemia, así como la importancia de mantener una adecuada ingesta de líquidos
- Evitar la hiperpotasemia asociada a fármacos, se debe tener especial precaución con la asociación de un diurético ahorrador de potasio con otro fármaco que retenga potasio (IECA, ARAII, inhibidores directos de la renina, AINE'S), en estos casos la monitorización frecuente del potasio sérico es obligada

- Dar los fármacos estrictamente necesarios, a las dosis e intervalos adecuados, durante el tiempo necesario; normalmente el ajuste de la dosis es necesario cuando el FG está por debajo de 60 mL/min/1.73 m², los ajustes se pueden realizar reduciendo las dosis de mantenimiento y/o aumentando el intervalo de dosificación
- Es preferible no utilizar presentaciones de dosis altas con determinados medicamentos (paracetamol 1g) o en formas de liberación prolongada que pueden acumularse con más facilidad (ej: tramadol retard, claritromicina unidía)
- Es importante valorar si las dosis se ajustan a la función renal actual del paciente en la revisión de tratamientos.

Existen otros fármacos de uso habitual que, independientemente de requerir o no ajuste de dosis, pueden afectar a la función renal como: AINE'S, IECA y ARA II, diuréticos; causar nefrotóxicidad como: aminoglucósidos, inmunosupresores, algunos contrastes radiológicos.

Se debe evitar la combinación de fármacos nefrotóxicos ya que aumenta el riesgo de falla renal. La asociación de IECA (o ARA II) con diuréticos o AINE'S (incluyendo inhibidores de la COX-2), también conocida como "triple whammy", es una asociación a evitar por su alto potencial de provocar fallo renal (INFAC, 2014).

3.6. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN MÉXICO

El riñón es una estructura compleja que lleva a cabo funciones elementales; es el órgano encargado de mantener la homeostasis del medio interno y su unidad funcional es la Nefrona (Manual CTO, 2006).

Los riñones son órganos vitales relacionados con la excreción de productos de desecho del organismo; sin embargo, estos órganos son tan complejos que poseen otras funciones fundamentales, como el mantenimiento del volumen y la composición de los líquidos corporales dentro de límites fisiológicos aceptables.

Actúan así mismo en la regulación de la presión arterial y en la conservación del volumen de eritrocitos; son determinantes clave de la farmacocinética de numerosos fármacos y son el sitio blanco de estos (Manual CTO, 2006).

La ERC es una enfermedad común y progresiva que se está convirtiendo en un problema de salud pública mundial; de hecho, la incidencia de esta enfermedad está aumentando de manera alarmante en la mayoría de los países industrializados; por ejemplo, se estimó que la prevalencia de ERC entre la población adulta de E.E.U.U. era >13% (aproximadamente 25 millones de adultos), el número de pacientes con enfermedad terminal aumentó de 209,000 adultos en 1991 a 472,000 adultos en 2004; mientras que la glomerulonefritis era una de las principales causas de ER hace varias décadas, la hipertensión y la diabetes son actualmente las dos principales causas de enfermedad renal en todo el mundo (Verbeek, 2009).

La ERC representa una de las enfermedades más costosas a nivel mundial. Los costos globales de su tratamiento son muy altos y continúan aumentando, constituyendo un reto económico para los sistemas de salud (Llyd, 1988), y a nivel mundial la ERC está considerada como una enfermedad catastrófica; también se describe como “silenciosa”, porque los síntomas no son evidentes; no discrimina raza, sexo, edad, ni condición social, por lo que está catalogada a nivel mundial como una epidemia (Fundación Mexicana del Riñón, 2012).

En México existen alrededor de 140,000 pacientes con ERC, de los cuales solo el 50% tienen la oportunidad de ser atendidos en el Sector Salud. Existen 9.6 millones de personas con insuficiencia renal leve; 65 mil personas con tratamiento continuo de diálisis; más de 75 mil enfermos renales crónicos no atendidos adecuadamente; la tasa de crecimiento de la ERC, descontando los decesos, ha sido aproximadamente del 11% anual en los últimos 10 años (Fundación Mexicana del Riñón, 2012).

El costo de la hemodiálisis en el sector público es de \$159,000 pesos anuales y en el sector privado de \$168,000 pesos anuales (López C.M., 2010); el costo de la diálisis peritoneal es de \$110,000 pesos anuales y es como entre un 20-30% más barato que la hemodiálisis; el costo de los medicamentos que se necesitan en la fase de diálisis o hemodiálisis oscila entre \$5,000 o \$10,000 pesos mensuales.

El costo de un trasplante de vivo, relacionado con el sector público es de entre \$200,000 y \$250,000 pesos; para el sector privado el costo es entre \$500,000 y \$600,000. Si el donante es cadavérico el costo es de \$150,000 pesos en el sector público y \$300,000 en el sector privado. El costo del mantenimiento del riñón trasplantado oscila entre \$20,000 y \$30,00 pesos (Fundación Mexicana del Riñón, 2012).

3.7. ALTERACIONES EN EL CURSO FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DE LOS FÁRMACOS DEBIDA A LA ENFERMEDAD RENAL

El objetivo de todo tratamiento farmacológico es alcanzar un nivel terapéutico sin efectos adversos, pero en la enfermedad renal, las alteraciones en la farmacocinética aumentan la frecuencia de la aparición de estos efectos no deseados.

Además, se producen cambios en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos que modifican las concentraciones plasmáticas alcanzadas a dosis normales; a consecuencia de esto aumenta la duración y la intensidad de su efecto; por lo tanto, es necesario conocer los cambios en la

farmacocinética y en la sensibilidad a los fármacos para individualizar la terapia de estos pacientes (Morena S., y cols, 2011.).

Los dos principales órganos responsables de la eliminación de los fármacos y sus metabolitos del cuerpo son el hígado y el riñón.

La cantidad de fármaco que se eliminan completamente o casi completamente del organismo mediante la excreción renal en forma inalterada es bastante limitada; por ejemplo, de los aproximadamente 300 medicamentos enumerados en la tabla de datos farmacocinéticos en el Apéndice II de la undécima edición de *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman & Gilman 2011 12° edición, solo el 22% de los fármacos enlistados se eliminan, al menos en un 50% de forma inalterada por excreción renal.

Sin embargo, la enfermedad renal no solo afecta la excreción renal del fármaco inalterado y/o sus metabolitos, sino que también puede conducir a modificaciones en la distribución, en el transporte y la biotransformación de las sustancias farmacológicas; además, las acciones farmacodinámicas de los medicamentos también pueden verse afectados por la disfunción renal (Verbeek, 2009), como la sensibilidad de receptores y variaciones en la fracción libre, esto explica por qué la determinación de niveles plasmáticos no es suficiente para predecir la intensidad del efecto (Boletín de información terapéutica, 2002).

De manera general la mayoría de los fármacos y sus metabolitos son eliminados por el riñón, el deterioro de la función renal determina cambios importantes en la farmacocinética y farmacodinamia de numerosos fármacos (Morena S., y cols, 2011), y es por esto que la excreción renal del fármaco y/o sus metabolitos se verá afectada lo que provocará una acumulación excesiva en el organismo (Verbeek, 2009).

Adicionalmente, la unión de los fármacos a proteínas plasmáticas puede reducirse significativamente, lo que a su vez podría influir en los procesos farmacocinéticos de distribución y eliminación (Verbeek, 2009).

Se ha demostrado que en la ERC la actividad de varias enzimas metabolizadoras y transportadores de fármacos están alteradas (Verbeek, 2009), debido a estos cambios es conveniente el diseño de un régimen terapéutico que requiere la integración de las características del fármaco (tipo y grado de alteración cinética) con el grado de ER (Morena S., y cols, 2011), así como tomarse en cuenta los determinados medicamentos que pueden alterar la función glomerular y tubular del riñón (Boletín de información terapéutica, 2002).

3.7.1. ABSORCIÓN DE FÁRMACOS

Los medicamentos son administrados con mayor frecuencia por la vía oral, tanto la velocidad como el grado de absorción en el tracto gastrointestinal influyen en el perfil de concentración plasmática del fármaco (Verbeek, 2009).

Son muchos los factores que pueden ocasionar modificaciones en la absorción por el tubo digestivo en los pacientes con ER. La disminución de la velocidad de tránsito gastrointestinal puede retardar el paso de los fármacos poco solubles al organismo o, por el contrario, incrementar la biodisponibilidad de los que lo hacen lentamente, ya que se prolonga el tiempo de contacto con la mucosa (Velázquez, 2008).

La biodisponibilidad se define como el porcentaje de una dosis de fármaco administrado que llega a la circulación (Kappel J, 2002), de esta manera la ER reduce la biodisponibilidad de medicamentos como furosemida y pindolol; y aumenta la biodisponibilidad de propanolol, dihidrocodeína y dextropropoxifeno (Morena S., y cols, 2011).

En pacientes con ER, las cifras de urea salival (moléculas de bajo peso molecular como la urea, hormonas liposolubles, pueden llegar a la saliva a través de endotelios capilares, espacios intersticiales) (Altamirano G.C., y cols, 2007) se incrementan cuando la saliva es tragada y pasa al estómago la urea se degrada y el amonio resultante tampona el ácido clorhídrico del jugo gástrico, lo que determina un incremento del pH gástrico, de esta manera, los fármacos que se absorben mejor en medio ácido, como el hierro o la cloxacilina, empeoran su biodisponibilidad (Velázquez, 2008).

La uremia presente en la ER altera la absorción de ciertos fármacos; así, la acidez en el estómago de pacientes urémicos puede elevarse. La disolución de muchos fármacos necesita un medio ácido y por consiguiente su absorción puede ser incompleta y más lenta cuando aumenta el pH del estómago. Además, situaciones como la deshidratación o la hipopotasemia que pueden darse en la ER, alteran la perfusión tisular y la motilidad intestinal y por lo tanto la absorción de determinados fármacos (Morena S., y cols, 2011).

La tasa de absorción es evaluada en la mayoría de los estudios farmacocinéticos clínicos midiendo la $T_{m\acute{a}x}$, el cual es el tiempo en el que se tiene la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$); se ha demostrado que el $T_{m\acute{a}x}$ aumenta levemente para varios fármacos cuando se administran por vía oral a pacientes con falla renal grave; sin embargo, esto no sucede para todos los fármacos (Verbeek, 2009).

Un incremento en el $T_{m\acute{a}x}$ puede deberse a una disminución del vaciado gástrico en estos pacientes o a un tiempo de semivida más prolongada del fármaco (Verbeek, 2009); la mayoría de los estudios farmacocinéticos en pacientes con enfermedad renal no miden la biodisponibilidad absoluta (F), sino que simplemente determinan los parámetros farmacocinéticos como: el aclaramiento plasmático (Clp), el volumen de distribución (Vd), y el tiempo de vida media ($t_{1/2}$).

El cambio en el ABC (Área Bajo la Curva) después de la administración del fármaco no solo puede deberse a un grado alterado de absorción sino también a un grado de aclaramiento plasmático y volumen de distribución alterados, y en consecuencia los resultados son difíciles de interpretar (Verbeek, 2009).

Se ha demostrado que hay un metabolismo alterado de los fármacos en pacientes con falla renal grave y esto es la causa de un incremento significativo de la biodisponibilidad en estos pacientes debido a la disminución de la eliminación presistémica. Algunos fármacos con una biodisponibilidad baja debido al metabolismo presistémico son propranolol, dihidrocodeína y sildenafil los cuales tienen un incremento significativo en el ABC en pacientes con falla renal grave cuando se administra oralmente (Verbeek, 2009).

Los pacientes con nefropatía crónica presentan con cierta frecuencia, náuseas, vómitos y diarrea, lo que altera de forma comprensible la entrada al organismo de algunos fármacos. Se ha constatado un incremento en la biodisponibilidad de algunos fármacos que parecen estar más relacionados con cambios metabólicos que con la absorción; los fármacos con una alta tasa de fenómeno del primer paso son los más afectados, como la dihidrocodeína, el propranolol o el dextropropoxifeno (Velázquez, 2008).

Los pacientes con enfermedad renal generalmente son tratados con muchos medicamentos, algunos de los cuales pueden alterar la absorción de otros administrados concomitantemente; por ejemplo, la hiperfosfatemia es un componente importante de la enfermedad ósea que se observa en la ERC y muchos de estos pacientes toman aglutinantes de fosfato, como carbonato de calcio, carbonato de lantano; estos aglutinantes de fosfato pueden interactuar con ciertos fármacos, como por ejemplo, muchas fluoroquinolonas, en el tracto gastrointestinal, lo que reduce su grado de absorción (Verbeek, 2009).

3.7.2. DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS

Los fármacos se distribuyen por el organismo de una forma heterogénea; aquellos que se unen fuertemente a proteínas o que son hidrosolubles tienden a permanecer en el líquido extracelular y en consecuencia su volumen de distribución es bajo; en cambio los fármacos liposolubles penetran bien en los tejidos y los volúmenes de distribución son elevados (Morena S., y cols, 2011).

En la distribución suelen valorarse dos parámetros: la unión a proteínas plasmáticas y el volumen de distribución (V_d); estos dos parámetros se encuentran alterados en pacientes con ER (Tabla 2) (Velázquez, 2008).

Tabla 2 .-Fármacos con volumen de distribución alterado	
Incremento en el V_d	Disminución en el V_d
Cefazolina	Digoxina
Clofibrato	
Difenilhidantoína	
Furosemida	
Naproxeno	

Vd: Volumen de distribución; Velázquez 2008

La ER con frecuencia altera: el volumen de distribución del fármaco, las concentraciones de electrolitos y ácido úrico, por lo tanto, altera el pH sanguíneo, una dosis estándar provoca un mayor nivel plasmático y mayor intensidad en el efecto en un paciente urémico en comparación con una persona sin ER (Morena S., y cols, 2011). El pH sanguíneo es alterado debido a una alteración del equilibrio ácido-base, esto puede deberse a una complicación de una enfermedad preexistente como la ER; dado que los procesos metabólicos generan gran cantidad de ácidos, el organismo necesita neutralizar y eliminar los H^+ para mantener constante el pH, la regulación renal a través de los mecanismos de la secreción de H^+ por los túbulos renales y reabsorción de bicarbonato. Por cada H^+ excretado se genera un ion bicarbonato en plasma, la acidosis (aumento de H^+), puede producirse por una disminución del bicarbonato o por una aumento de $PaCO_2$ (presión parcial de dióxido de carbono y la alcalosis (disminución de los H^+) por un aumento del bicarbonato o por una disminución de la $PaCO_2$; la acidosis metabólica es una complicación frecuente de las nefropatías avanzadas debido a la incapacidad del riñón para excretar la carga ácida diaria (Prieto de Paula J.M, y cols, 2012).

Las modificaciones al proceso de distribución tienen algunas consecuencias prácticas, por un lado, los fármacos cuyo volumen de distribución se incrementa requerirán una dosis inicial más alta que en los pacientes sin falla renal para alcanzar los mismos niveles séricos; por el contrario, los fármacos que tienen este parámetro disminuido requerirán una dosis menor de carga, y la administración de dosis habituales pueden ocasionar la aparición de reacciones adversas (Velázquez, 2008).

La unión a proteínas plasmáticas de muchos fármacos ácidos disminuye en pacientes con falla renal (Tabla 3).

Tabla 3 .- Fármacos ácidos cuya unión a proteínas plasmáticas están reducidas en el paciente con ER

Ácido tienílico	Doxiciclina	Sulfametoxazol
Anfotericina B	Fenilbutazona	Teofilina
Azapropazona	Fenitoína	Tiopental
Cefazolina	Furosemida	Triptófano
Ceftriaxona	Indometacina	Valproato
Clofibrato	Metotrexato	Warfarina
Cloranfenicol	Naproxeno	
Dicloxacilina	Salicilatos	

Velázquez 2008

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la disminución de unión a proteínas plasmáticas, incluyendo hipoalbuminemia, la acumulación de sustancias endógenas que desplazan competitivamente a los fármacos ácidos de sus sitios de unión a la albúmina y un cambio conformacional de los sitios de unión de la albúmina (Verbeek, 2009, Velázquez,2008), estos factores determinan una reducción de la unión del fármaco a la albúmina, provocando un incremento de la fracción libre de algunos fármacos como: barbitúricos, cefalosporinas, cloxacilina, difenilhidantoína, furosemida, salicilatos, valproato, warfarina, entre otros (Velázquez, 2008).

Una disminución en el organismo del fármaco a cualquier nivel plasmático y el volumen de distribución de fármacos ácidos, por ejemplo, cefoxitina, fenitoína y ácido valproico, y aumenta la distribución en el caso de los fármacos básicos (Tabla 4) (Morena S., y cols, 2011).

Tabla 4 .-Alteraciones en la unión a proteínas de los fármacos ácidos y básicos en el paciente con ER

Disminuye	No Cambia	Aumenta
*Diazepam	Carbamacepina	**Cimetidina
Digoxina	*Clonacepam	**Fentanilo
*Etomidato	**Clorpromacina	**Lidocaina
**Hidrocortisona	*Dapsona	**Morfina
Midazolam	**Fluoxetina	*Oxacepam
*Papaverina	**Metoclopramida	**Propafenona
*Prednisolona	*Prazocina	**Zolpidem
Propranolol	*Quinidina	
***Teofilina	**Trimetroprima	
	**Verapamilo	

Velázquez 2008; *Ácido, **Base, ***Anfotero

Adicionalmente, las alteraciones funcionales de la albúmina puede deberse a la carbamilación y afecta a los fármacos que se unen a la albúmina como la warfarina, los competidores (metabolitos y ácidos grasos) reducen la unión de los fármacos al sitio II o sitio secundario de unión a la albúmina (diacepam) (Velázquez, 2008); mientras que los fármacos ácidos solo se unen generalmente a la albúmina, los fármacos básicos generalmente tienen una alta afinidad por la glicoproteína $\alpha 1$ ácida, pero a menudo también se unen a la albúmina y a lipoproteínas; aunque la unión plasmática de estos fármacos generalmente no parece estar afectada en pacientes con ERC, puede incrementarse para algunos fármacos, **por ejemplo, bepridil, disopiramida, esto porque la glicoproteína $\alpha 1$ ácida es una proteína de fase aguda que esta elevada en ciertos pacientes con ERC, como en pacientes con trasplante renal y pacientes en hemodiálisis** (Verbeek, 2009).

Por ello, en estos pacientes es necesario un control especial al utilizar fármacos que presenten carácter ácido o elevada unión a proteínas plasmáticas (superior al 80%) (Morena S., y cols, 2011). Estas alteraciones de la unión a proteínas plasmáticas tienen implicaciones clínicas, ya que si se recurre a la determinación de niveles séricos de los fármacos pueden hallarse cifras aparentemente subterapéuticas que, sin embargo, se acompañan de incremento de niveles de fármaco libre y un aumento de la dosis ocasionaría manifestaciones tóxicas en el paciente (Velázquez, 2008).

La fracción de fármaco libre en el plasma es una importante determinante del aclaramiento de los fármacos, en estos casos la reducción de la unión a proteínas plasmáticas conducirá a un aumento en el aclaramiento plasmático total, el cual no debe malinterpretarse como una mayor capacidad del paciente para eliminar el fármaco; por ejemplo, la depuración del fármaco cambiará en proporción directa a su fracción no unida en plasma (f_u), esto es si no se ve afectada la capacidad intrínseca de los procesos de eliminación para eliminar el fármaco del cuerpo (es decir el aclaramiento intrínseco CL_{int}) (Verbeek, 2009).

$$CL_p = f_u * CL_{int} \quad (3)$$

Por lo tanto, para interpretar correctamente el efecto de la falla renal en el aclaramiento del fármaco, se deben tener en cuenta las alteraciones de la fracción no unida a proteínas plasmáticas; por ejemplo, si se supone que la fracción no unida a plasma de un fármaco administrado por vía oral se duplica en un paciente con falla renal, suponiendo que el aclaramiento intrínseco no se ve afectado; el aclaramiento plasmático (CL) se duplicara y la concentración total de fármaco en plasma disminuirá a la mitad de su valor normal. El volumen de distribución de varios medicamentos aumenta significativamente en pacientes con falla renal severa (Verbeek, 2009).

El volumen de distribución esta disminuido en algunos medicamentos como digoxina, pindolol y etambutol en pacientes con enfermedad renal severa, esto probablemente sea debido a una disminución en la unión de sus tejidos.

$V_{d_{area}}$ representa el volumen de distribución durante la fase de eliminación plasmática terminal cuando se logra un equilibrio en la distribución entre el fármaco en el plasma y el fármaco en todos los tejidos.

V_{ss} es el volumen de distribución que se aplica en estado estacionario cuando el fármaco se difunde a una velocidad constante (Verbeek, 2009). $V_{d_{area}}$ varía cuando cambia la eliminación del fármaco, por ejemplo, en un paciente con fallo renal, es preferible definir el volumen de distribución de un medicamento en términos de V_{ss} ,

un parámetro que es teóricamente independiente de los cambios en la tasa de eliminación del fármaco (Verbeek, 2009).

3.7.3. METABOLISMO DE FÁRMACOS

En la ER se producen algunas alteraciones de los distintos procesos metabólicos, lo que ocasiona una disminución o, a veces, un incremento en la velocidad de eliminación de algunas sustancias (Velázquez, 2008); el metabolismo hepático de los fármacos no se ve muy alterado en los pacientes urémicos.

Generalmente, se asume que la ER solo afecta al aclaramiento de los fármacos que se eliminan por vía renal (Morena S., y cols, 2011); sin embargo, el aclaramiento no renal de muchos fármacos también se puede alterar cuando se presenta falla renal, incluso los fármacos que se eliminan mayor o completamente por mecanismos no renales (hepático) pueden acumularse en pacientes con falla renal si su régimen de dosificación no se ajusta (Verbeek, 2009).

La eliminación renal de algunos metabolitos incrementa la toxicidad, por ejemplo, la acumulación de glucurónidos de morfina aumenta la cantidad excretada por vía biliar, pero puede producir su reabsorción por un fenómeno de circulación enterohepática como, oxacepam, loracepam o paracetamol; en cambio hay una disminución del metabolismo por acetilación (isoniacida), y una disminución de la actividad de las esterasas hepáticas (anestésicos locales de tipo amida, como la bupivacaína), aunque aumenta su toxicidad (Velázquez, 2008).

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con disfunción renal han demostrado que el aclaramiento no renal se reduce para muchos fármacos, especialmente en la Enfermedad Renal Terminal (ERT) lo que proporciona evidencia indirecta de que el metabolismo de estos fármacos está alterado en estos pacientes (Verbeek, 2009, Morena S., y cols, 2011).

Esto es debido a que la falla renal podría afectar la actividad de varias enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos y la disminución de la actividad enzimática hepática total, que ha sido observada en animales con ER (Verbeek, 2009, Morena S., y cols, 2011).

Se ha demostrado una regulación negativa de la actividad no solo de las isoenzimas CYP450 si no también de otras enzimas metabolizadoras de fármacos como la N-acetiltransferasa, las toxinas urémicas que se acumulan en el cuerpo en la ERC, se han visto implicadas en estas alteraciones de la actividad enzimática metabolizadora de fármacos (Verbeek, 2009). En pacientes con falla renal, los conjugados de glucurónido se acumulan en el plasma, en el caso de acumulación en el plasma de fármacos de acil glucurónidos y de ácidos carboxílicos, conducirá a su hidrólisis sistémica y, en consecuencia, a la reducción de la eliminación plasmática del compuesto original (Verbeek, 2009). Se ha demostrado que la hidrólisis sistémica de los glucurónidos de acilo es la causa de la acumulación de varios fármacos de ácido carboxílico en este tipo de pacientes (Verbeek, 2009).

El riñón es capaz de metabolizar fármacos, también expresa muchas de las enzimas metabolizadoras de fármacos que se encuentran en el hígado, se calcula que posee hasta el 15% de la actividad CYP450 total (Verbeek, 2009, Velazquez, 2008). Un estudio realizado por Verpooten G.A, y cols en el año 1984 mostró que en pacientes con diversos grados de falla renal demostró que su metabolismo disminuyó con la disminución de la función renal (Verbeek, 2009).

El riñón puede participar en el metabolismo de numerosos fármacos; en el túbulo proximal se encuentran oxidasas y concentraciones altas de glucuroniltransferasa y sulfotransferasa; es capaz de metabolizar algunos péptidos, particularmente insulina, hasta el punto que en condiciones normales puede ser responsable de la biotransformación del 50% o más de la insulina, lo que obliga a disminuir la dosis de insulina en la medida en que se deteriora la función renal (Morena S., y cols, 2011).

En algunos fármacos, la reducción de la actividad metabólica renal puede representar una disminución importante de su metabolismo, hasta del 50% para la morfina, la furosemida o la insulina; la activación de la vitamina D a su forma activa calcitriol (vitamina D₃), esta disminuida por la alteración de la hidroxilación renal del 25-hidroxicolecalciferol (Velázquez, 2008)

La alteración de la velocidad metabólica de algunos medicamentos y la existencia de metabolitos activos tiene trascendencia clínica, por ejemplo, los metabolitos activos de algunos hipoglucemiantes pueden ser la causa de hipoglucemias prolongadas, la acumulación de algunos metabolitos tóxicos, como los de la nitrofurantoína ocasionan polineuritis (Velázquez, 2008).

Una de las consecuencias de la ERC es la acumulación en el cuerpo de productos de degradación normalmente eliminado por los riñones, como la urea, la hormona paratiroidea, el sulfato de indoxilo y las citosinas; estos productos de degradación son denominadas toxinas urémicas, que se han implicado en una serie de problemas en pacientes con ERC, incluyendo tendencias hemorrágicas por disfunción plaquetaria, hipertensión, insuficiencia cardíaca, neuropatía, irregularidades en la función tiroidea, unión alterada de fármacos a proteínas plasmáticas, disminución de la secreción tubular renal de iones orgánicos e inhibición del metabolismo hepático de los fármacos (Verbeek, 2009).

3.7.4 ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS

El riñón elimina la mayoría de los medicamentos, incluyendo los metabolizados por el hígado. La excreción renal de un fármaco o sus metabolitos es una función de tres procesos: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular; estos se ven modificados en la ER de manera proporcional a su gravedad (Morena S., y cols, 2011).

La excreción sufre la alteración más importante sobre todo en la filtración glomerular (Velázquez, 2008). En la práctica clínica, el parámetro farmacocinético a tener en cuenta es la alteración de la excreción renal; la depuración urinaria de un fármaco desciende en función directa de la reducción del filtrado glomerular; si la filtración glomerular está muy disminuida, la repetición de la dosis originará en el organismo la acumulación del fármaco administrado (Valcesia M., Malgor L., 2000).

Algunos fármacos como los aminoglucósidos sufren una reabsorción activa, para finalmente reabsorberse en el túbulo distal de forma pasiva en función del pH y la liposolubilidad, junto con el sodio y el agua (Velázquez, 2008). Relativamente pocos

medicamentos son eliminados casi por completo en su forma inalterada por los riñones; los cambios más importantes se producen en los que se excretan preferentemente de forma inalterada y se afectan menos los que tienen otras vías de excreción (Verbeek, 2009, Velázquez, 2008). El aclaramiento plasmático de un fármaco es el parámetro farmacocinético que mejor describe la capacidad de un paciente para eliminar una sustancia farmacológica; este aclaramiento plasmático del fármaco (CL_p) generalmente se considera la suma de un componente renal y no renal (Verbeek, 2009).

En general se observa una disminución de la depuración y un aumento de la semi vida de eliminación, esto facilita su acumulación en el organismo; con el aumento de la semi vida de eliminación conlleva a la necesidad de necesitar más tiempo para alcanzar las concentraciones en estado de equilibrio. La toxicidad depende del margen terapéutico de cada fármaco y de la posibilidad de compensar la acumulación por otras vías de eliminación; por ejemplo, la ampicilina tiene un margen terapéutico amplio y a pesar de que su eliminación es principalmente renal no se observa toxicidad y, además, se incrementa su eliminación por vía biliar; en cambio los aminoglucósidos poseen un margen terapéutico estrecho y no se eliminan por otra vía, por lo que la toxicidad se incrementa en caso de ER (Velázquez, 2008).

Es de suma importancia tener en cuenta cuando el riñón es la vía principal de eliminación, como es el caso de petidina y norpetidina, de la morfina y la morfina 6-glucurónido o del alopurinol y el oxipurinol, la cual la acumulación del metabolito incrementa la toxicidad. Para aquellos fármacos cuya principal vía de eliminación sea renal, debe de ajustarse la dosis (Velázquez, 2008)

3.8. ALTERACIONES FARMACODINAMICAS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ERC puede afectar a múltiples sistemas de órganos, y, en consecuencia, afecta la respuesta de un medicamento dado, por ejemplo, la furosemida alcanza su sitio de acción en el sitio luminal de la extremidad ascendente del asa de Henle, a través de la secreción tubular, los pacientes con ERC muestran un aumento de la respuesta máxima cuando la dosis se ajusta al estado funcional de los riñones (Verbeek, 2009).

Para lograr una respuesta diurética adecuada en estos pacientes, las concentraciones plasmáticas de furosemida deben aumentarse administrando dosis mayores para que las cantidades adecuadas lleguen al sitio de acción (Verbeek, 2009).

En este tipo de pacientes se encuentra aumentado el efecto de los anticoagulantes y, tienen mayor riesgo de gastrolesividad y hemorragia gastrointestinal por AINES. Aumenta la hiperpotasemia por diuréticos ahorradores de potasio, hipoglucemia por sulfonilureas y acidosis por metformina; también hay mayor sensibilidad a los efectos anticolinérgicos de la clorpromacina y a los efectos depresores de sedantes del SNC y opiáceos, de hipotensión por antihipertensivos, de retención de líquidos por AINES y de nefrotóxicidad por fármacos nefrotóxicos (Boletín de información terapéutica, 2002). El efecto de la falla renal sobre las respuestas farmacodinámicas de los fármacos no han sido bien estudiadas (Verbeek, 2009).

3.9. AJUSTE DE DOSIS

La mayoría de los fármacos y sus metabolitos se excretan por el riñón y la ER puede provocar la disminución de su aclaramiento, es por ello las dosis de ciertos medicamentos deben ajustarse acorde la función renal de acuerdo con el aclaramiento de creatinina, ya sea realizando el cálculo con fórmulas como la Crockroft & Gault, MDRD, usando calculadoras online o electrónicas; o utilizando las recomendaciones de ajuste de dosis que se encuentran en la literatura (Muruganathan A, 2007, Munar M.Y, y cols,2007) por ejemplo: enalapril, espironolactona debe ser evitada en estadio 5, hidroclorotiazida también debe ser

evitada en estadio 5 de ERC, metformina debe ser evitada en estadios 3 a 5 de ERC, glibenclamida que no se recomienda su uso en la etapa 3 y 4 de ERC y debe ser evitada en estadio 5; Tabla 5 de los Anexos.

Como menciona el estudio de Corsonello y cols, en el 2005, la mayoría o casi la mitad de los medicamentos y/o sus metabolitos son eliminados del organismo por los riñones y el 30% de los efectos adversos de la medicación tienen una causa renal; por lo tanto, debe realizarse una modificación a la dosificación cuando la función renal se deteriora para evitar la toxicidad del fármaco y prevenir efectos adversos, y evitar el riesgo de agravar la ERC. Los metabolitos de ciertos fármacos suelen ser activos y causan toxicidad; la enfermedad renal puede dar lugar a su acumulación imprevista; como ejemplo se puede utilizar a la meperidina, la cual es ampliamente metabolizada y la insuficiencia renal tiene poco efecto sobre su concentración plasmática; sin embargo, su metabolito la normeperidina, se acumula por encima de su nivel habitual cuando la función renal esta alterada; debido a que la normeperidina tiene una mayor actividad convulsiva que la meperidina; esta acumulación puede explicar los signos de excitación del Sistema Nervioso Central (SNC) como: irritabilidad, espasmos y convulsiones que aparecen cuando se administran múltiples dosis de meperidina a pacientes con enfermedad renal (Muruganathan A, 2007).

Algunos fármacos metabolizados hepáticamente tienen metabolitos activos que se excretan por vía renal; en la ER estos metabolitos pueden acumularse y conducir a toxicidad del fármaco; por ejemplo: el paracetamol produce el metabolito N acetil-p-benzoquinoneimina; la acumulación de este metabolito genera hepatotóxicidad; la procainamida antiarrítmica, su metabolito es N-acetilprocainamida y la acumulación de este metabolito puede causar toxicidad cardiaca (Muruganathan A, 2007, Munar M.Y, y cols,2007).

En la actualidad en la práctica clínica la mayoría de las decisiones que se toman para el ajuste de dosis en este tipo de pacientes se basan en tablas de recomendación de ajuste de dosis o para la ampliación del intervalo de dosificación en función del nivel de la función renal; es importante realizar el ajuste de dosis

debido a que el régimen de dosificación tiene dos objetivos: alcanzar los mismos niveles plasmáticos máximo y mínimo, o lograr una cantidad similar de fármaco en el cuerpo durante un intervalo de dosificación dado y para esto se pueden incrementar de los intervalos de dosificación sin cambiar la dosis, reducir de la dosis sin cambiar la frecuencia de dosificación, combinación de ambos (Muruganathan A, 2007, Munar M.Y, y cols,2007).

Algunos medicamentos como el ácido nalidíxico y la nitrofurantoína están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal, esto porque tienen un margen terapéutico estrecho vs margen toxico; los aminoglucosidos y los no esteroideos deben utilizarse con precaución; ya que los aminoglucósidos son potencialmente nefrotóxicos y requieren modificación de la dosificación; el uso a largo plazo de los medicamentos no esteroideos se asocia a nefropatía por analgésicos; el uso de inhibidores de la ECA está restringido en la insuficiencia renal avanzada ya que reducen la TFG y pueden empeorar la hiperpotasemia.

La digoxina en la ER severa, hay una disminución en el volumen de distribución de digoxina, por lo que no es exacto usar un nomograma para estimar las dosis de mantenimiento basada en el aclaramiento de creatinina; una política practica es comenzar con una dosis de mantenimiento de 0.125 mg/día en pacientes con insuficiencia renal grave y depender de los niveles séricos de digoxina para el ajuste de dosis. (Muruganathan A, 2007, Munar M.Y, y cols,2007).

En el caso de la beta bloqueadores como: atenolol, nadalol, y sotalol es necesario ajustar la dosis, porque pueden acumularse con la ER. Y para los medicamentos metoprolol, propanolol, alprenolol y algunos bloqueadores de canales de calcio como: verapamilo, diltiazem, nifedipino; el ajuste de dosis no es necesario porque estos medicamentos tienen una excreción hepática. (Muruganathan A, 2007).

En el caso de la insulina, la ERC altera significativamente el metabolismo de la insulina; en personas con diabetes sin insuficiencia renal, los riñones metabolizan aproximadamente el 30% de una dosis de insulina; pero en pacientes que tienen diabetes y enfermedad renal, el metabolismo de la insulina disminuye al disminuir la función renal: en las etapas 3 o 4 de ERC puede estar indicada una reducción de

la dosis del 25% y aquellos pacientes que estén en etapa 5 puede reducirse la dosis en un 50% o más; los ajustes de las dosis de insulina dependen de la respuesta del paciente al tratamiento y del monitoreo de la glucosa en sangre (Muruganathan A, 2007).

En el estudio realizado por Abdulrahman M., y cols, en el 2012, encontraron que, del total de medicamentos prescritos, el 39% requiere un ajuste de dosis y solo 46.9% fueron ajustados y 53.1% no fueron ajustados; con lo cual concluyen que los médicos todavía no prestan la suficiente atención a la necesidad de realizar el ajuste de dosis para la mayoría de los medicamentos en pacientes con insuficiencia renal.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existen estudios en México sobre interacciones medicamentosas en pacientes nefropatas, es importante que estos se lleven a cabo debido a que en este tipo de pacientes son susceptibles a sufrir interacciones medicamentosas y a la toxicidad de fármacos, es por esto que se determinarán las posibles interacciones medicamentosas en los pacientes adultos polimedicados con problemas renales del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

5. HIPÓTESIS

En pacientes mayores de 60 años y con problemas renales se presentará una mayor cantidad de interacciones fármaco-fármaco a consecuencia de la polimedicación.

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Identificar las posibles interacciones medicamentosas en los pacientes adultos polimedicados con problemas nefrológicos del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

6.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar si las interacciones medicamentosas pueden causar algún tipo de toxicidad o reacción adversa en los pacientes.

- Realizar los estudios estadísticos pertinentes para determinar la relación entre las interacciones medicamentosas y la aparición de toxicidad.
- Estimar el porcentaje de interacciones medicamentosas que se podrían observar en los medicamentos prescritos
- Conocer cuáles son los medicamentos más prescritos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”
- Realizar una base de datos para el Instituto, y así tenerlo como referente para posteriores estudios.

7. METODOLOGÍA

Muestra de estudio

Los criterios de inclusión de los pacientes reclutados fueron aquellos que cumplieron con edad mayor de 50 años, y con polifarmacia. Se analizaron los expedientes médicos de los pacientes ambulatorios del departamento de nefrología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, entre las características del paciente se recopiló la edad del paciente en años al momento de la primera consulta del 2016, nombre, registro, el sexo hombre o mujer, comorbilidades en el momento de la consulta en el año 2016 ; prescripción en cada una las distintas consultas que el paciente tubo de los diferentes departamentos del hospital; durante el periodo de consultas de enero del 2016 a diciembre del 2017.

Análisis de Datos

Se realizó una base de datos en el programa Excel para la evaluación de la posibilidad de encontrar alguna interacción medicamentosa, esto se realizó en cada una de las diferentes consultas de las diferentes especialidades médicas, esta base de datos contiene información de los datos crudos de los pacientes, la cual contiene la siguiente información: codificación del paciente (P=Paciente, Número ordinal consecutivo (P1, P2.... etc.)), género, edad, las diferentes patologías del paciente, tratamiento de cada una de las consultas del paciente ordenadas por fecha, posibles interacciones fármaco-fármaco identificadas en las prescripciones de cada una de las diferentes consultas ordenadas por fecha figura 4.

PACIENTE	EDAD	GENERO	PADECIMIENTOS	TRATAMIENTO									
				29-02-2016 (Consulta Externa A)	24-02-2016 (Consulta Externa Nefrología)	04-04-2016 (Consulta Externa A)	06-07-2016 (Consulta Externa Nefrología)	23-08-2016 (Cardiología Adultos VII)	26-09-2016 (Cardiología Adultos VII)	27-09-2016 (Cardiología Adultos VII)	14-12-2016 (Consulta Externa Nefrología)	11-07-2017 (Consulta Externa Neurología)	27-07-2017 (Consulta Externa Rehabilitación)
P10	75 años	Masculino	-Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) - Dislipidemia mixta - Hiperplasia prostática benigna -Enfermedad Renal Crónica KDOQI3 - Cardiopatía isquémica	Metoprolol 25 mg	Metoprolol 25 mg	Metoprolol 25 mg	Metoprolol 25 mg	Sincronium (ACETILSALICÍLICO, ACIDO; RAMIPRIL; SIMVASTATINA)	Atorvastatina 40 mg	Atorvastatina 40 mg	AAS 100 mg	Memantina	Metoprolol 50 mg
				Ivabradina 2.5 mg	Ivabradina 2.5 mg	Ivabradina 2.5 mg	Ivabradina 2.5 mg	Metoprolol 25 mg	AAS 100 mg	AAS 100 mg	AAS 100 mg	Fluoxetina	Amlodipino 10 mg
				Ramipril 5 mg	Ramipril 5 mg	Ramipril 5 mg	Ramipril 5 mg	Ivabradina 2.5 mg	Terazocina 2 mg	Terazocina 2 mg	Amlodipino 10 mg		AAS 100 mg
				AAS 100 mg	AAS 100 mg	AAS 100 mg	AAS 100 mg		Psyllium Platago	Psyllium Platago	Paracetamol 500 mg		Captopril 25 mg
				Simvastatina 40 mg	Simvastatina 40 mg	Simvastatina 40 mg	Simvastatina 40 mg		Amlodipino 10 mg	Amlodipino 10 mg	Captopril 25 mg		Furosemida 20 mg
				Trascocina 5 mg	Trascocina 5 mg	Trascocina 5 mg	Trascocina 5 mg		Paracetamol 500 mg	Paracetamol 500 mg	Metoprolol 50 mg		Atorvastatina 40 mg
				Furosemida 20 mg	Furosemida 20 mg	Furosemida 20 mg	Furosemida 20 mg		Captopril 25 mg	Captopril 25 mg			Terazocina 2 mg
				Enlatan 20 mg	Alopurinol 150 mg	Elantan 20 mg	Elantan 20 mg		Metoprolol 100 mg	Metoprolol 100 mg			Paracetamol 500 mg

Figura 4.- Base de datos cruda de la información tomada de los expedientes médicos de los pacientes del departamento de nefrología

Con los datos obtenidos de la base de datos crudos de los pacientes se realizó el cruce de interacciones fármaco-fármaco de los medicamentos prescritos en cada consulta. Las interacciones fármaco-fármaco fueron identificadas, con base en la revisión en la literatura científica, se consultaron bases de datos como: Micromedex, Idoctus, así como libros de interacciones fármaco-fármaco (Stockley's Drug Interactions, Drug Interactions Facts), artículos científicos, se completó la tabla con las interacciones encontradas.

La consulta de las interacciones utilizando las bases de datos anteriormente mencionadas, se realizó ingresando a la página de cada una de ellas y se entró en la opción de interacciones, se procedió a realizar el cruce de los medicamentos, esto es ingresando el nombre del medicamento o principio activo en el cuadro de interacciones que aparece en la página, una vez terminado de ingresar los medicamentos se le dio clic en la opción revisar, y la pagina arroja los resultados de las interacciones fármaco-fármaco reportadas en la literatura figura 5 y figura 6.

Inicio Actualización Medicamentos **Interacciones** Herramientas Recetar Bienvenido Dr. Gonzalez Suscrito por iDoctus

iDoctus Consulta Mis notas

Interacciones

Comprobar interacciones Interacciones identificadas

METOPROLOL x
 IVABRADINA x
 RAMIPRIL x
 ASPIRINA - acetilsalicílico, acido x
 SIMVASTATINA x
 TERAZOSINA x
 FUROSEMIDA x
 ELANTAN x

Moderadas: monitorizar tratamiento y evolución
 Acetilsalicílico, acido-Metoprolol ver más
 Acetilsalicílico, acido-Furosemida ver más
 Furosemida-Ivabradina ver más

Leves: Recomendar cautela
 Furosemida-Ramipril ver más
 Acetilsalicílico, acido-Ramipril ver más

Figura 5.- Cruce de interacciones de los distintos fármacos.

PACIENTE	EDAD	GENERO	PADECIMIENTOS	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS											
				23-08-2016 (Cardiología Adultos VII)	06-07-2016 (Consulta Externa Nefrología)	04-04-2016 (Consulta Externa A)	29-02-2016 (Consulta Externa A)	24-02-2016 (Consulta Externa Nefrología)	26-09-2016 (Cardiología Adultos VII)	27-09-2016 (Cardiología Adultos VII)	14-12-2016 (Consulta Externa Nefrología)	11-07-2017 (Consulta Externa Neurología)	27-07-2017 (Consulta Externa Rehabilitación)		
P10	75 años	Masculino	-Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)	Aspirina-Ramipril	Aspirina-Furosemida	Aspirina-Furosemida	Aspirina-Furosemida	Aspirina-Furosemida	Aspirina-Metoprolol	Aspirina-Metoprolol	Captopril-Aspirina	No hay interacciones medicamentosas	Captopril-Aspirina		
			- Dislipidemia mixta	Metoprolol-Ivabradina	Aspirina-Metoprolol	Aspirina-Metoprolol	Aspirina-Metoprolol	Aspirina-Metoprolol	Captopril-Aspirina	Captopril-Aspirina	Aspirina-Metoprolol		Metoprolol-Terazocina		
			- Hiperplasia prostática benigna	Aspirina-Metoprolol	Aspirina-Ramipril	Aspirina-Ramipril	Aspirina-Ramipril	Aspirina-Ramipril	Metoprolol-Terazocina	Metoprolol-Terazocina				Aspirina-Metoprolol	
			-Enfermedad Renal Crónica KDOQI3	Furosemida-Ramipril	Furosemida-Ramipril	Furosemida-Ramipril	Furosemida-Ramipril	Furosemida-Ramipril							Captopril-Furosemida
			- Cardiopatía isquémica	Aspirina-Furosemida	Metoprolol-Terazocina	Metoprolol-Terazocina	Metoprolol-Terazocina	Metoprolol-Terazocina							Furosemida-Aspirina

Figura 6.- Interacciones fármaco-fármaco en base de datos cruda

Se clasifico la gravedad de las interacciones en tres grupos esto se realizó con base en la clasificación hecha por las bases de datos consultadas (Micromedex, Idoctus, etc), así como en los libros de interacciones fármaco-fármaco (Stockley´s Drug-Drug interaction, Drug Interaction Facts, etc) y se definen como:

Mayor. - Altamente significativo en aspectos clínicos. La interacción puede causar muerte, hospitalización, intervención quirúrgica o una incapacidad permanente.

Moderado. - Moderadamente significativo en aspectos clínicos. Por lo general las combinaciones deben evitarse, pero usarlas bajo circunstancias especiales. Es necesario interrumpir la farmacoterapia, prolongar la hospitalización o agregar nuevos medicamentos al tratamiento

Menor. - Mínimamente significativo en aspectos clínicos. Evaluar el riesgo, minimizarlo y considerar un medicamento alternativo tener un plan para las sesiones de monitoreo. La interacción no afecta en la salud del paciente.

Con base en la información de los datos crudos se elaboró una base de datos en Excel donde se separó a los pacientes por rango de edades (50-60 años, 61-70 años, 71-80 años y 81 años o más), esta base de datos contiene la siguiente información: codificación del paciente (P=Paciente, Número ordinal consecutivo (P1, P2..., etc.)), género, edad, las diferentes patologías del paciente, tratamiento donde cada medicamento se tomó en cuenta solo una vez, aunque fuera prescrito varias veces, esto para evitar la sobre estimación de los medicamentos prescritos, durante los dos años de estudio, interacciones fármaco-fármaco identificadas en los dos años de estudio figura 7.

PACIENTE	EDAD	ENFERMEDAD DE INTERES	ETAPA	ENFERMEDADES DE ALTO RIESGO	ENFERMEDADES CONCOMITANTES	TRATAMIENTO	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	GRAVEDAD
P10	75 años	Insuficiencia Renal Crónica	3	Hiperplasia prostática benigna	Dislipidemia mixta	Sincronium	Aspirina-Furosemida	Mayor
						Metoprolol	Aspirina-Metoprolol	Moderada
						Ivabradina	Aspirina-Ramipril	Moderada
						Ramipril	Furosemida-Ramipril	Moderada
						Aspirina	Metoprolol-Terazocina	Moderada
						Simvastatina	Captopril-Aspirina	Moderada
						Terazocina	Captopril-Furosemida	Moderado
				Monohidrato de isosorbide				
				Alopurinol				
				Fluoxetina				
				Memantina				
				Amlodipino				
				Paracetamol				
				Psyllium Platago				
Captopril								
Furosemida								

Figura 7.- Base de datos condensada del tratamiento terapéutico y las interacciones fármaco-fármaco

Análisis estadístico

Los datos obtenidos durante el estudio fueron evaluados mediante estadística descriptiva: frecuencias, media, desviación estándar, porcentaje; se utilizó el programa estadístico SPSS V.2.0 para la determinación de la relación entre las interacciones medicamentosas y la aparición de toxicidad o reacciones adversas, y poder mejorar su tratamiento terapéutico.

8. Resultados

En este estudio, de los 175 expedientes analizados de los pacientes que acudieron a consulta externa del departamento de nefrología en el periodo de análisis del 2016-2017, solo 164 expedientes fueron utilizados para la obtención de los resultados de nuestro estudio; esto es 11 pacientes fueron eliminados del estudio; la eliminación de estos pacientes tuvo la siguiente justificación: al inicio del estudio los pacientes incluidos tenían que tener como mínimo dos medicamentos en su prescripción médica, esto se decidió así porque la primera definición de polifarmacia hecha en 1997 se definió a la polifarmacia menor como el uso de dos a 4

medicamentos y más de cinco como polifarmacia mayor; posteriormente esta definición se fue modificando y algunos autores definen a la polifarmacia como el uso de 3 o 4 medicamentos a más; es por esto que los pacientes eliminados del estudio fueron aquellos que durante el tiempo en el que se llevó a cabo este trabajo, las prescripciones médicas realizadas en las diferentes consultas no superaban más de dos medicamentos.

En total se incluyó información de 164 pacientes que acudieron a consulta externa de nefrología en el periodo 2016-2017. En la Tabla 6 se presentan las principales características de la muestra en estudio, en la cual, 106 (65%) hombres y 58 (35%) mujeres, la edad promedio de los pacientes analizados fue de 70 ± 9.5 años, el estadio de insuficiencia renal que mayormente se presentó fue la etapa 3, con un 41%, las comorbilidades que mayormente se encontraron en estos pacientes fueron: Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Cardiopatías del tipo isquémico (34%).

Tabla 6.- Características de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) (n=164)	
Características	n (%)
Género	
Masculino	106 (65)
Femenino	58 (35)
Edad Promedio	70 \pm 9.5
Comorbilidades	
Hipertensión Arterial Sistémica	127 (77)
Diabetes Mellitus	79 (48)
Cardiopatía isquémica	55 (34)
Cardiopatía no isquémica	18 (11)
Dislipidemias	55 (34)
Hiperuricemia	25 (15)
Hipotiroidismo	33 (20)
Etapa de la ERC	
Etapa 1	33 (20.1)
Etapa 2	16 (9.8)
Etapa 3	67 (40.9)
Etapa 4	28 (17.1)
Etapa 5	20 (12.2)

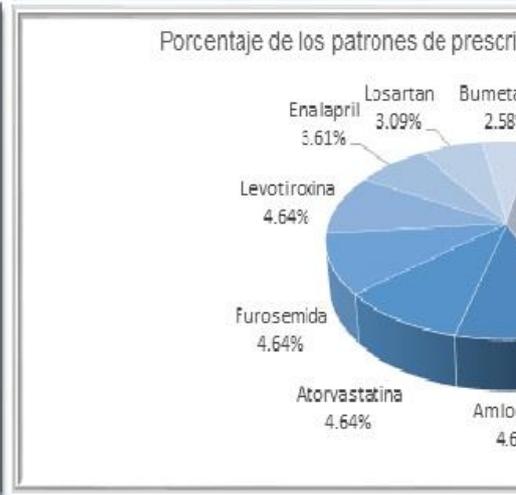
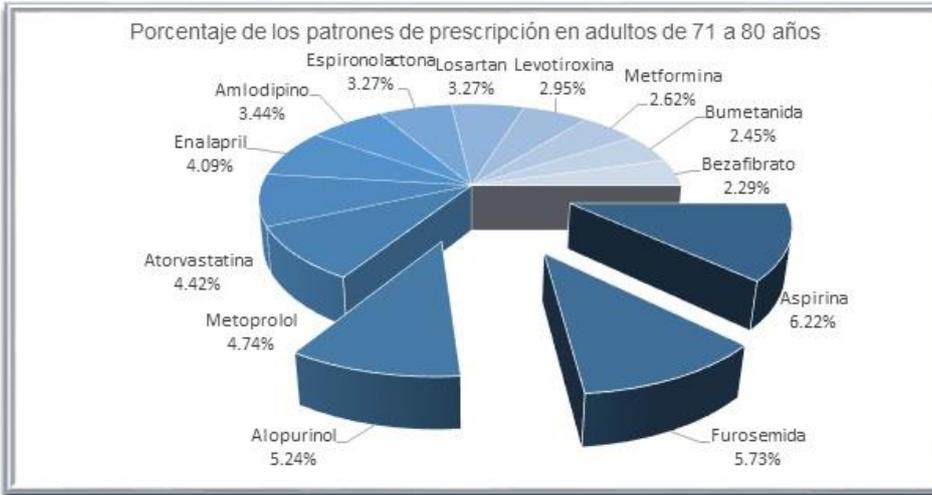
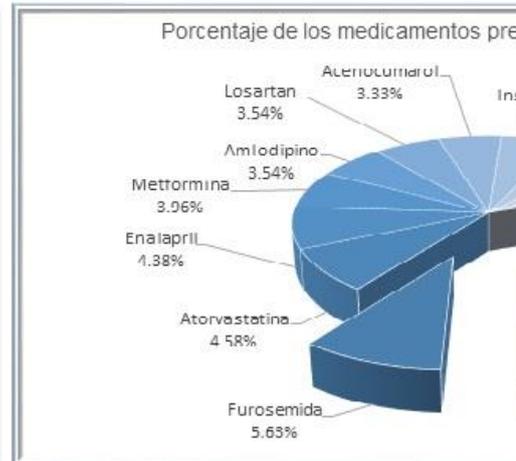
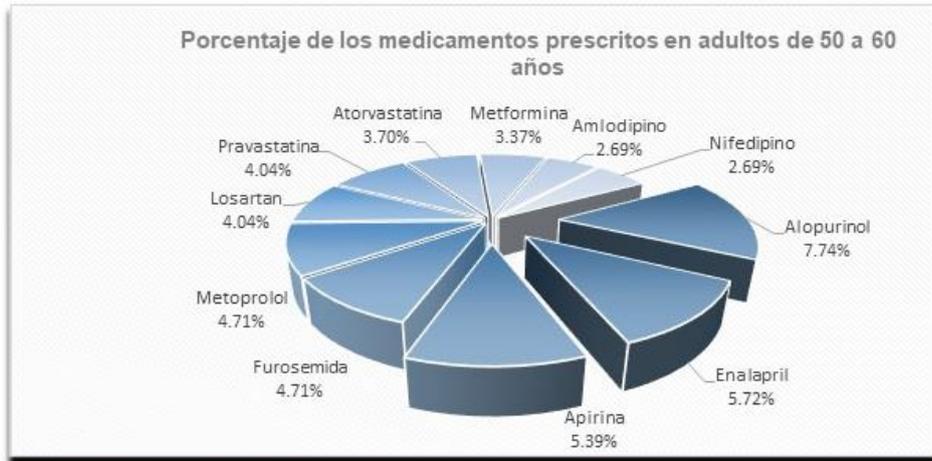
Los resultados que se obtuvieron al observar los medicamentos que más se prescriben por intervalos de edad (50-60 años (297 medicamentos prescritos); 61-70 (480 medicamentos prescritos); 71-80 (611 medicamentos prescritos); 81 o más años (194 medicamentos prescritos)) se encontró que los medicamentos con una alta frecuencia de prescripción son: alopurinol (7.74%,5.83%,5.24%, 6.70%), enalapril (5.2%, 4.38%, 4.09% , 4.09%) , ácido acetilsalicílico (5.39%, 5.83%, 6.22 % , 6.70%), furosemida (4.71%, 5.63 % , 5.73%, 4.64%) y metoprolol (4.71%, 6.04%, 4.74%, 6.19%) ; en el intervalo etario d 50-60 años da a notar que la mayoría de los pacientes tienen como mayor comorbilidad hiperuricemia o gota por el alto porcentaje de su prescripción, ya este es un inhibidor de la Xantina oxidasa la cual inhibe la oxidación de la hipoxantina a ácido úrico, reduciendo así los niveles de ácido úrico, y es el principal medicamento de elección para tratar la gota.

El alto porcentaje de prescripción de metoprolol en el intervalo de 61-70 años, da a notar que en este grupo etario la comorbilidad que mayor mente se presenta es la hipertensión arterial, o cardiopatías, ya que el metoprolol es una beta bloqueador ampliamente utilizado para el tratamiento de cardiopatías, así como de la hipertensión arterial.

Observando los medicamentos más prescritos en el grupo etario de 71-80 años y el que tiene mayor porcentaje es aspirina, se puede deducir que la comorbilidad más frecuente en estos pacientes son los problemas cardiacos, o que pueden tener una alta probabilidad de sufrir un infarto al miocardio, ya que la aspirina es ampliamente utilizada como cardioprotector en estos casos.

Se encontró que en los intervalos de 61-70, 71-80, 81 o más años, a diferencia del intervalo de 50-60 años, uno de los medicamentos con mayor frecuencia de prescripción además de los ya mencionados anteriormente es atorvastatina (4.8%,4.42% y 4.64% respectivamente); en el último intervalo de edad se observó que amlodipino (3.44%) e insulina (4.55%) se encuentran dentro de los medicamentos más prescritos para este grupo etario en la figura 8 se muestran los porcentajes de los medicamentos con mayor prescripción en los diferentes rangos etarios

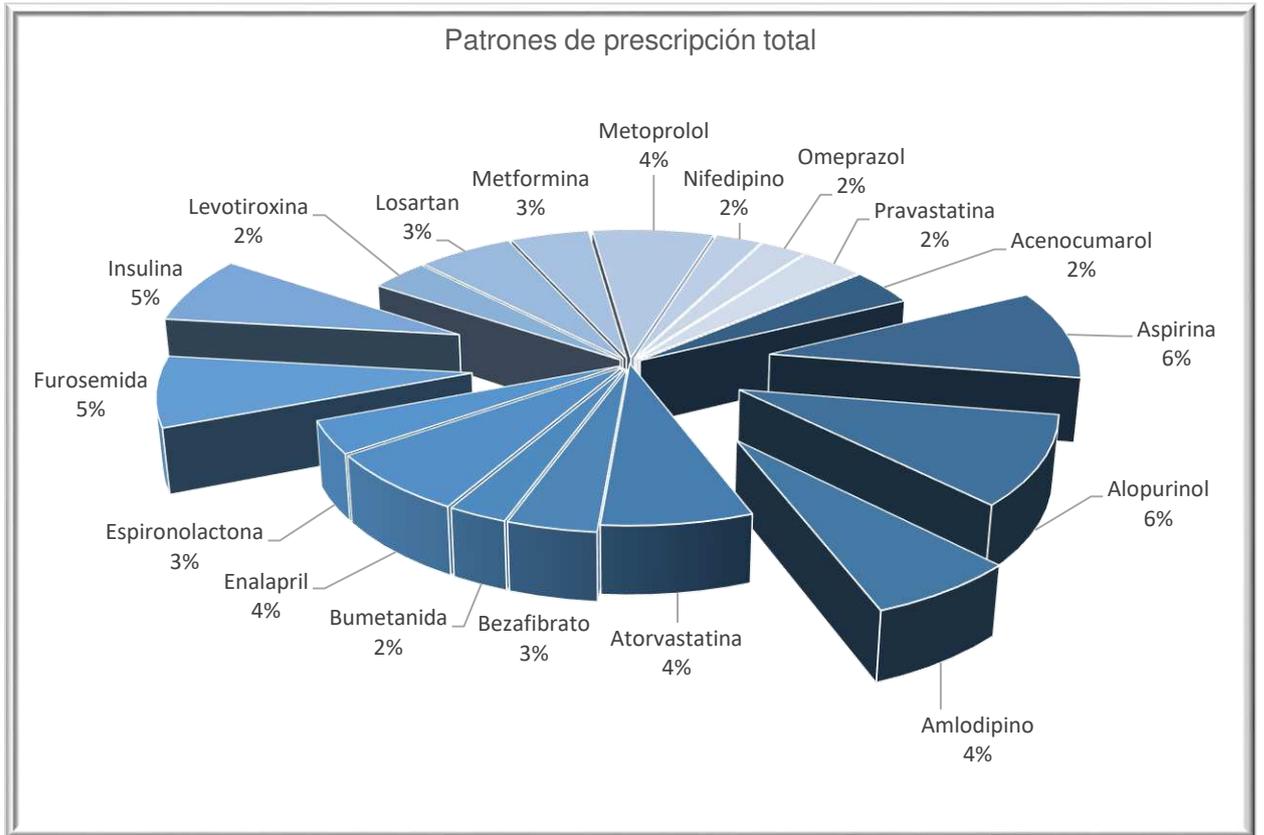
Se puede observar que los medicamentos prescritos concuerdan con el tipo de las comorbilidades encontradas como: cardiopatías, hipertensión arterial, hiperuricemia, diabetes mellitus; esto es aspirina es utilizado ampliamente como cardioprotector, alopurinol para reducir las niveles de ácido úrico, metoprolol se prescribe para el tratamiento de la hipertensión arterial, cardiopatías; atorvastatina está indicada para el tratamiento de la hipercolesterolemia e hiperlipidemia; furosemida es ampliamente utilizada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y el edema pulmonar; amlodipino se prescribe para tratar la angina de pecho y la insulina es la más utilizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.



*297=100% de medicamentos prescritos para el grupo etario 50-60 años, **480=100% medicamentos prescritos para el grupo etario 71-80 años, ****194=100% de los medicamentos prescritos para el grupo etario 81 o más años

Figura 9.- Porcentaje de patrones de prescripción terapéutica de cada intervalo de edad

Patrón de prescripción global del estudio indica que los medicamentos prescritos en mayor proporción fueron: alopurinol y ácido acetilsalicílico tuvieron 6.07% y 6.01% respectivamente de las prescripciones con una frecuencia de prescripción de 96 y 95 veces, furosemida con 4.74% y con una frecuencia de prescripción de 75 veces, insulina con 4.55% con 72 veces prescrita; atorvastatina con 4.36% con una frecuencia de prescripción de 69 veces, enalapril y metoprolol con 4.40% con una frecuencia de 68 veces prescritos y amlodipino con 4.11% con una frecuencia de prescripción de 65 veces, como se muestra en la figura 9, con estos resultados se puede observar que los medicamentos prescritos concuerdan con el tipo de las comorbilidades encontradas como: cardiopatías, hipertensión arterial, hiperuricemia, diabetes mellitus; esto es aspirina es utilizado ampliamente como cardioprotector, alopurinol para reducir los niveles de ácido úrico, metoprolol se prescribe para el tratamiento de la hipertensión arterial, cardiopatías; atorvastatina está indicada para el tratamiento de la hipercolesterolemia e hiperlipidemia; furosemida es ampliamente utilizada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y el edema pulmonar; amlodipino se prescribe para tratar la angina de pecho y la insulina es la más utilizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En la Tabla 7 se muestran los principales medicamentos que se prescriben en los pacientes del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”



*1569=100% del total de medicamentos prescritos

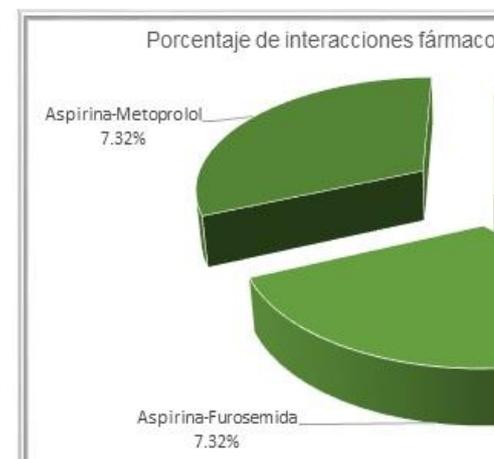
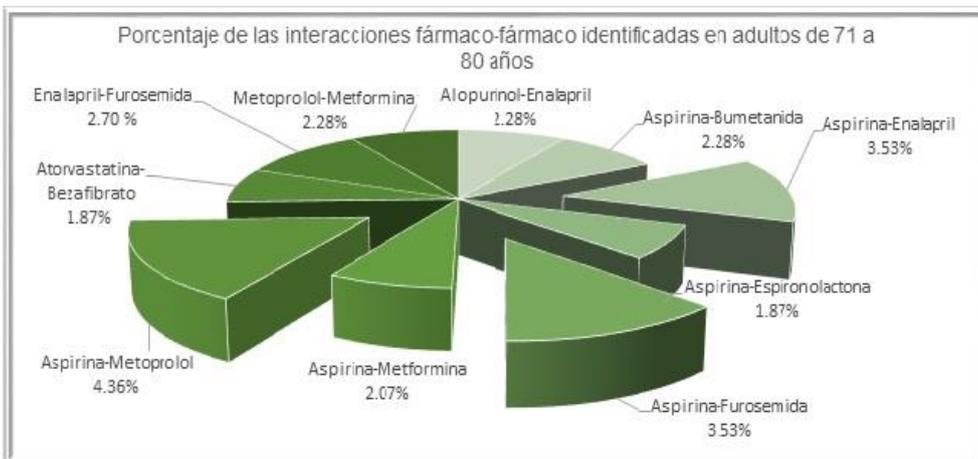
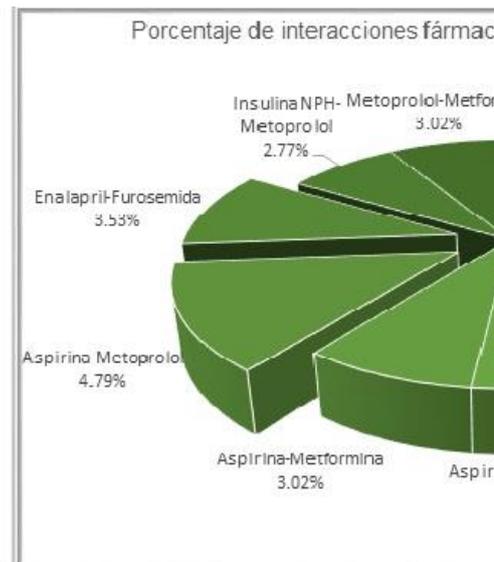
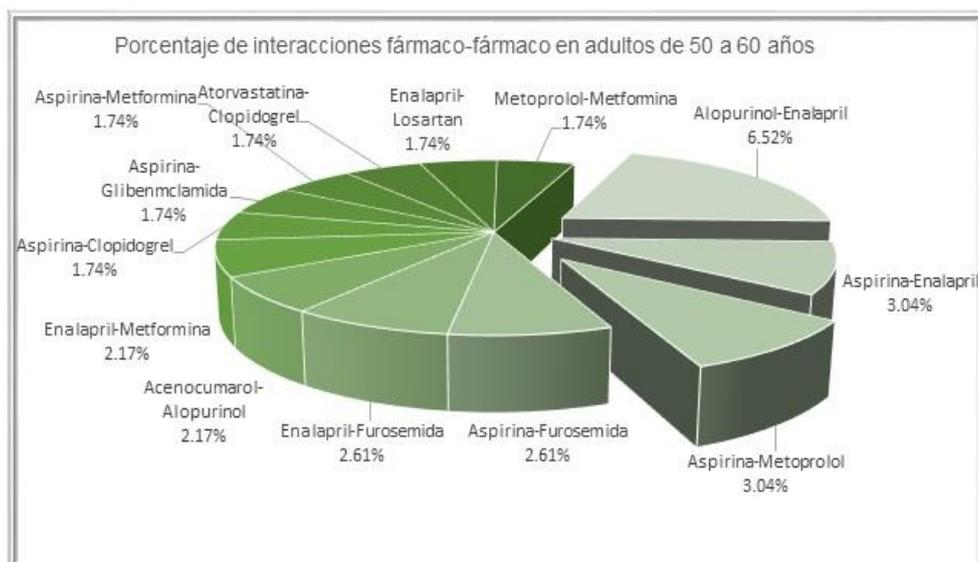
Figura 9.- Patrones de prescripción total del tratamiento terapéutico

Tabla 7.- Principales medicamentos prescritos en los pacientes reclutados

Medicamento	Total de prescripciones	Total (%)
Alopurinol	96	6.07%
Aspirina	95	6.01%
Furosemida	75	4.74%
Insulina	72	4.55%
Atorvastatina	69	4.36%
Enalapril	68	4.30%
Metoprolol	68	4.30%
Amlodipino	65	4.11%
Losartan	54	3.41%
Metformina	44	2.78%
Bezafibrato	41	2.59%
Acenocumarol	38	2.40%
Espironolactona	36	2.28%
Pravastatina	36	2.28%
Levotiroxina	33	2.09%
Bumetanida	27	1.71%
Nifedipino	26	1.64%
Omeprazol	26	1.64%

Al observar las interacciones reportadas en la bibliografía consultada; Stockley Drug's Interaction, Drug Interactions Facts, Micromedex, Idoctus, Drugs.com para identificar las posibles interacciones en el tratamiento farmacológico de cada paciente, se identificó que las interacciones más frecuentes en los cuatro distintos intervalos de edad (50-60 años (230 interacciones identificadas), 61-70 años (397 interacciones identificadas), 71-80 años (482 interacciones identificadas), 81 o más años (82 interacciones identificadas)) fueron: alopurinol-enalapril (3.77%,3.27%,2.28%), ácido acetilsalicílico-enalapril (3.04%,2.77%, 2.28%,4.88%), ácido acetilsalicílico-metoprolol (3.04%,4.9%,4.36%,7.31%), ácido acetilsalicílico-furosemida (2.61%,4.03%,3.53%, 7.31%) y enalapril-furosemida (2.61%, 3.53%,2.70%); sin embargo en el intervalo de edad de 61-70 años se encontraron dos interacciones diferentes que se observaron en las interacciones más frecuentes y en los demás intervalos de edad no; estas interacciones fueron: metoprolol-metformina y ácido acetilsalicílico-metformina con un porcentaje de 3.02%

respectivamente; los porcentajes de las interacciones en cada intervalo de edad se muestran en la figura 10 ; se puede observar que las interacciones identificadas fueron entre los medicamentos que se prescribieron con más frecuencia para el tratamiento de las diferentes comorbilidades que tenían los pacientes y que la mayoría de las interacciones son en los fármacos cardiovasculares y antihipertensivos.



*230 interacciones identificadas=100% para el grupo etario 50-60 años, **397 interacciones identificadas=100% para el grupo etario 61-70 años, ***102 interacciones identificadas=100% para el grupo etario 71-80 años, ****82 interacciones identificadas=100% para el grupo etario 81 años y más.

Figura 10.- Porcentaje de interacciones fármaco-fármaco en las prescripciones terapéuticas de cada grupo etario.

Las interacciones fármaco-fármaco totales, de los 4 grupos de etarios; se observó que, de 1192 interacciones identificadas durante el periodo de estudio, las de mayor frecuencia fueron: ácido acetilsalicílico-metoprolol con un 4.45% (frecuencia de 53)

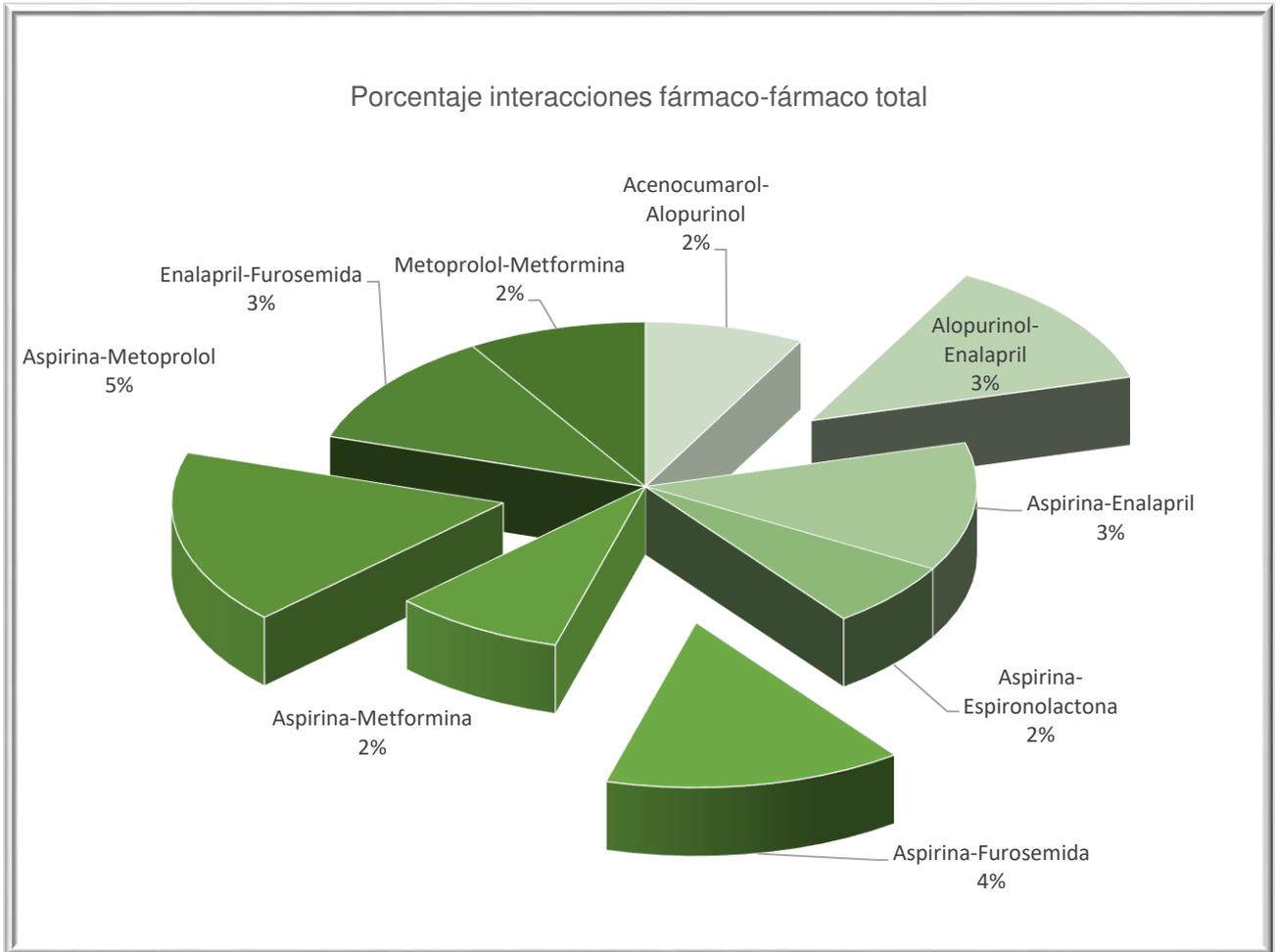
La interacción de ácido acetilsalicílico-furosemida con 3.78% (frecuencia de 45) esta es una interacción de un AINE con un diurético de ASA el cual disminuye la eficacia del diurético provocando un aumento de líquidos en el paciente y provoca una disminución de la función renal.

La interacción de alopurinol-enalapril con un 3.36% (frecuencia de 40) esta interacción es de una severidad mayor la cual puede provocar reacciones de hipersensibilidad como: síndrome de Steven-Jhonson, erupciones cutáneas, espasmo coronario anafiláctico y puede establecer un aumento en el riesgo de leucopenia.

La interacción de ácido acetilsalicílico-enalapril con 3.27% (frecuencia de 39) la interacción de AINES con los IECA provoca la disminución de la efectividad del enalapril y la vasodilatación elevando la presión arterial, causando así una falla terapéutica para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Por ultimo enalapril-furosemida con 2.94% (frecuencia de 35) como se muestra en la figura 11, esta interacción causa hipotensión de primera dosis, así como puede disminuir los efectos del diurético de ASA y puede causar hipovolemia

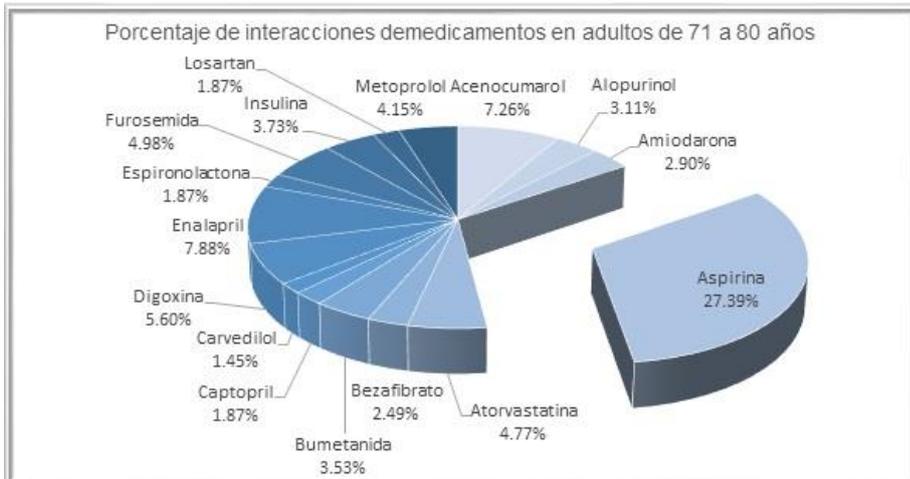
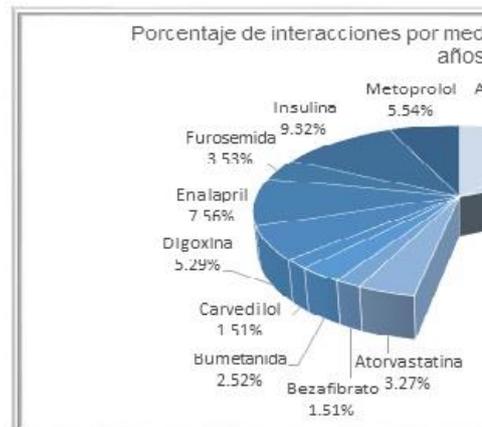
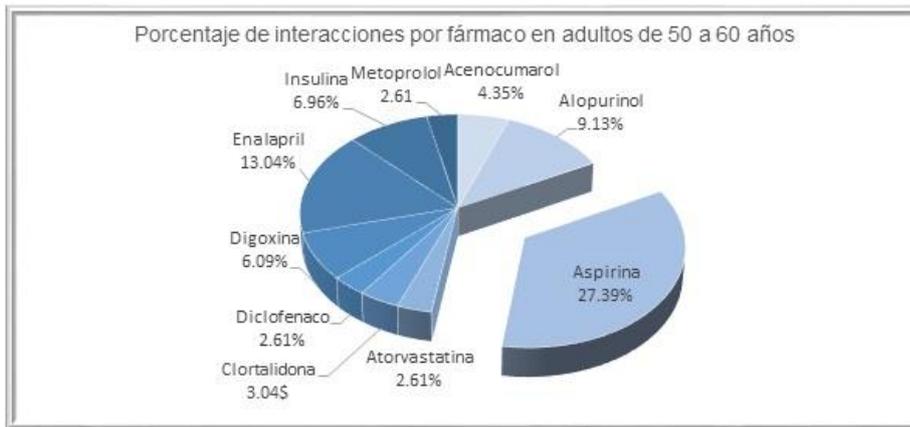
.



*1192 interacciones totales identificadas=100%

Figura 11- Porcentaje interacciones fármaco-fármaco total

Se observó el porcentaje en que se daba la interacción por fármaco en el tratamiento de los pacientes de los diferentes intervalos de edad (50-60 años, 61-70 años, 71-80 años, 81 o más años) y se identificó que los fármacos que presentan más IFF son: ácido acetilsalicílico, enalapril, alopurinol, e insulina; se encontró que para el intervalo de edad de 61-70 y 71-80 años acenocumarol (7.26%,7.32%), metoprolol (5.54%, 4.15%), digoxina (5.60% respectivamente) y furosemida (4.98% respectivamente) , también se encuentran dentro de los fármacos que más interacciones tienen además de los ya mencionados anteriormente; en el grupo etario de 81 o más años también se encontró que acenocumarol es uno de los fármacos con mayor número de interacciones a diferencia del intervalo de edad de 50 a 60 años los porcentajes de las interacciones por intervalo de edad se muestran en la figura 12.

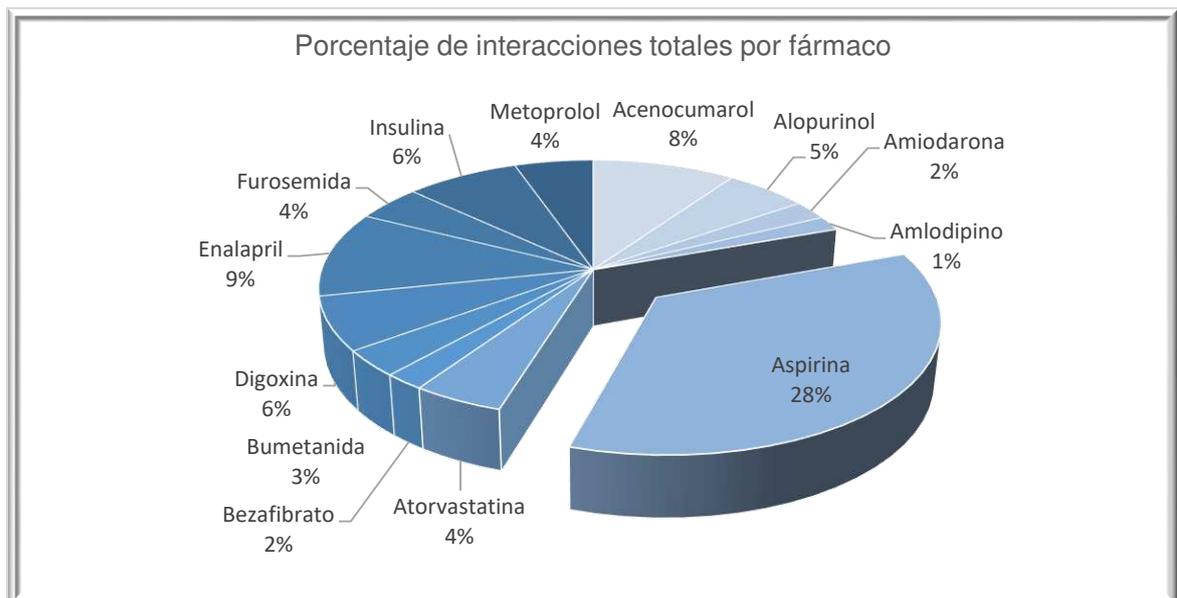


*230 interacciones identificadas=100% para el grupo etario 50-60 años, **397 interacciones identificadas=100% para el grupo etario 61-70 años, ***108 interacciones identificadas=100% para el grupo etario 71-80 años, ****82 interacciones identificadas=100% para el grupo etario 81 años o más.

Figura 12.- Porcentaje de interacciones por medicamento de las prescripciones terapéuticas de cada grupo etario.

Los resultados globales obtenidos en cuanto a que medicamento fue el que más frecuencia se encontró en las interacciones identificadas, mostraron que de un total de 1192 (100%) interacciones, los medicamentos que más interacciones fármaco-fármaco tienen fueron: ácido acetilsalicílico la cual tiene un 28.36% (frecuencia total de 338) de las interacciones identificadas, seguida de enalapril con 8.64% (frecuencia total de 103), acenocumarol con un 7.80% (frecuencia total de 93), insulina con 6.21% (frecuencia total de 74), digoxina con 5.45% (frecuencia total de 65), y alopurinol con 4.53% (frecuencia total de 54) como se observa en la figura 13.

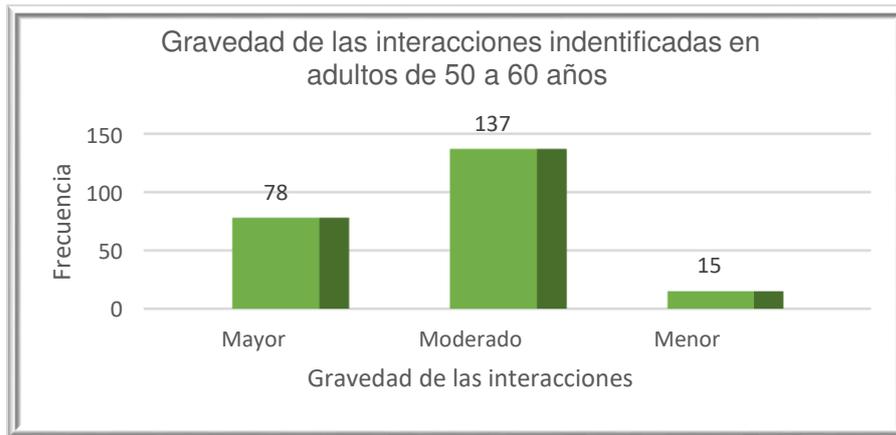
Se puede observar que los medicamentos que más interacciones se encontraron son los que más se prescriben para el tratamiento farmacológico de las distintas comorbilidades, en el caso de digoxina y acenocumarol estos medicamentos tienen una baja frecuencia de prescripción, pero estos interaccionan con varios fármacos, por ejemplo: digoxina se encontró que en este estudio interacciona con 17 fármacos, y acenocumarol con 14 fármacos.



*1192 interacciones totales identificadas=100%

Figura 13.- Porcentaje de interacciones totales por fármaco

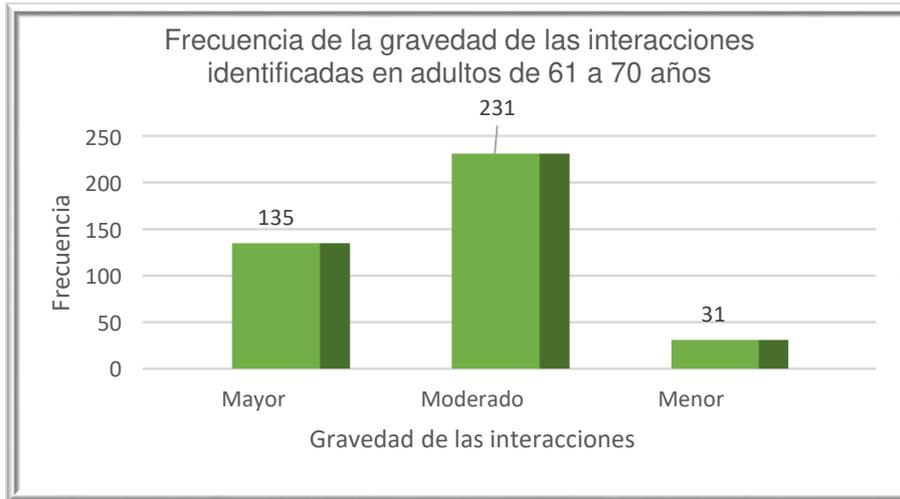
En la figura 14 se muestra la severidad de las interacciones en los pacientes adultos de 50 a 60 años, se observó que de un total de 230 (100%) interacciones; las interacciones moderadas se encontraron 137 veces (60%), por lo tanto, son las que se encontraron con más frecuencia en este grupo etario, seguido de las interacciones mayores que fueron encontradas 78 veces (34%) y las interacciones menores, las cuales se observaron con una menor frecuencia de aparición con 15 veces (6%).



*230 interacciones identificadas=100% para este grupo etario

Figura 14.- Gravedad de las interacciones identificadas en adultos de 50 a 60 años

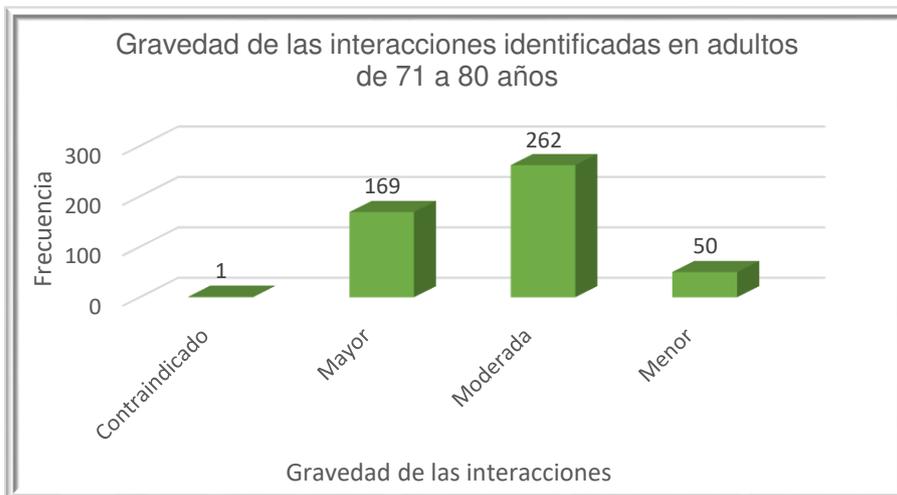
En la figura 15 se muestra la severidad de las interacciones en los pacientes de 61 a 70 años, se analizó cuantas de ellas eran las de mayor severidad y se obtuvo que de las 397 (100%) interacciones identificadas, 231 (58%) fueron Moderadas, 135 (34%) fueron Mayores y 31 (8%) interacciones fueron de Menores.



*397 interacciones identificadas=100% para este grupo etario

Figura 15.- Gravedad de las interacciones identificadas en adultos de 61 a 70 años

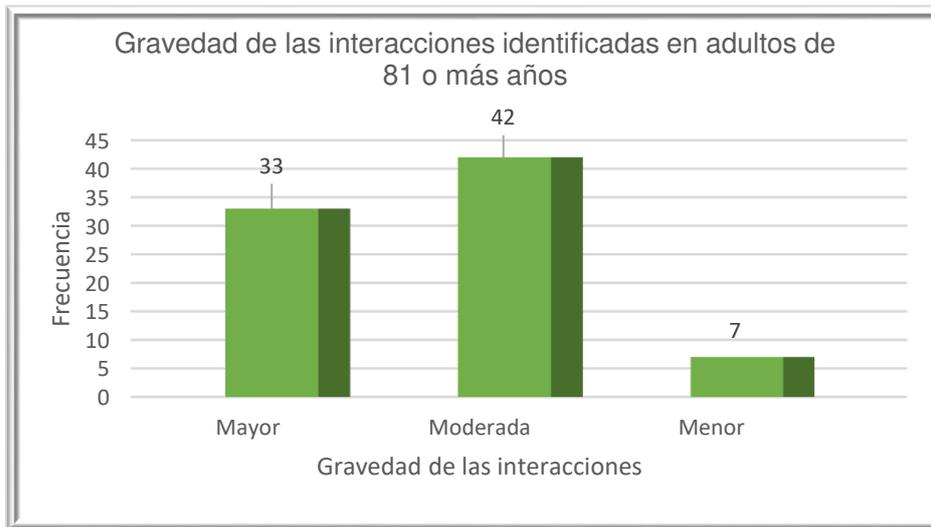
En la figura 16 se muestra la severidad de las interacciones en los pacientes de 71 a 80 años, se observó que de las 482 (100%) interacciones, 262 (54%) fueron Moderadas, 169 (35%) fueron Mayores, 50 (11%) Menores y se encontró una Contraindicación.



*482 interacciones identificadas=100% para este grupo etario

Figura 16- Gravedad de las interacciones identificadas en adultos de 71 a 80 años

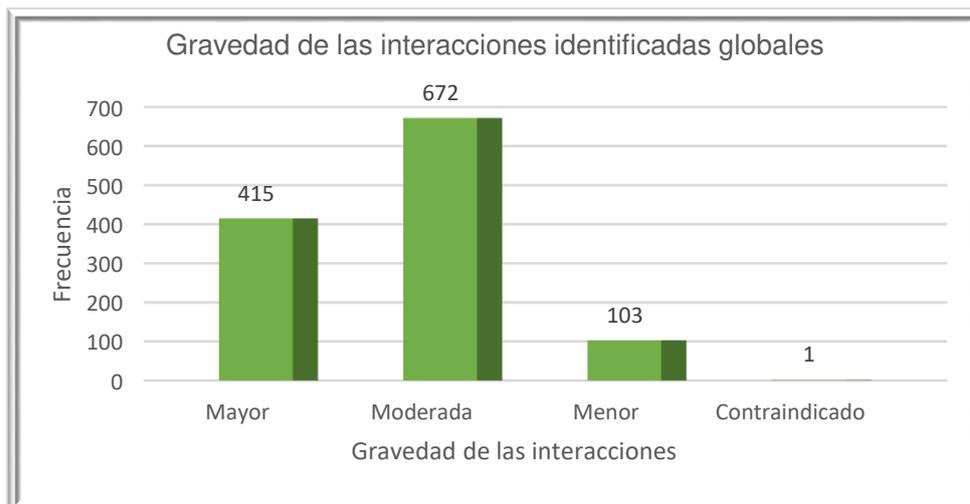
Para el grupo de pacientes de 81 o más años, se encontró que de las 82 (100%) interacciones; las interacciones Moderadas se encontraron 42 (51%) veces; las interacciones Mayores se encontraron 33 (40%) veces y las interacciones Menores se encontraron 7 (9%) veces como se muestra en la figura 17.



*82 interacciones identificadas=100% para este grupo etario

Figura 17.- Gravedad de las interacciones identificadas en adultos de 81 o más años

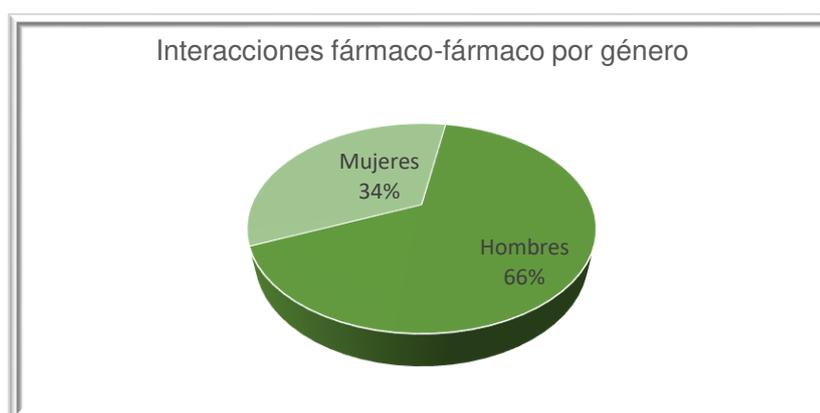
Los resultados de la gravedad de las interacciones identificadas globales, mostró que de las 1191 (100%) interacciones identificadas, 672 (56%) fueron Moderadas, 415 (35%) Mayores, 103 (9%) Menores y 1 (0%) Contraindicación como se observa en la figura 18.



*1192 interacciones totales identificadas=100%

Figura 18.- Gravedad de las interacciones identificadas totales

Los resultados de las interacciones fármaco-fármaco identificadas en la terapia farmacológica de los pacientes mostraron que el 68% de los pacientes del género masculino se identificó alguna interacción fármaco-fármaco; en cambio en el género femenino se observó un 34% como se muestra en la figura 19.

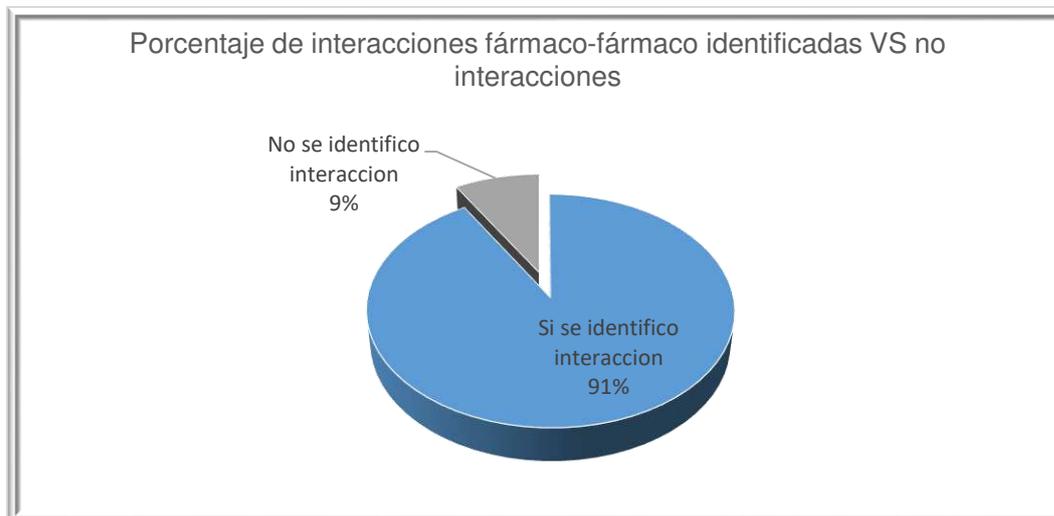


*164 pacientes=100%

Figura 19.- Interacciones fármaco-fármaco por género

De los 164 expedientes revisados de los pacientes de la consulta externa de nefrología se observó que un 91% de esos pacientes se identificó alguna interacción fármaco-fármaco durante su terapia farmacológica; mientras que un 9% de los pacientes no se identificó interacción fármaco-fármaco durante su tratamiento

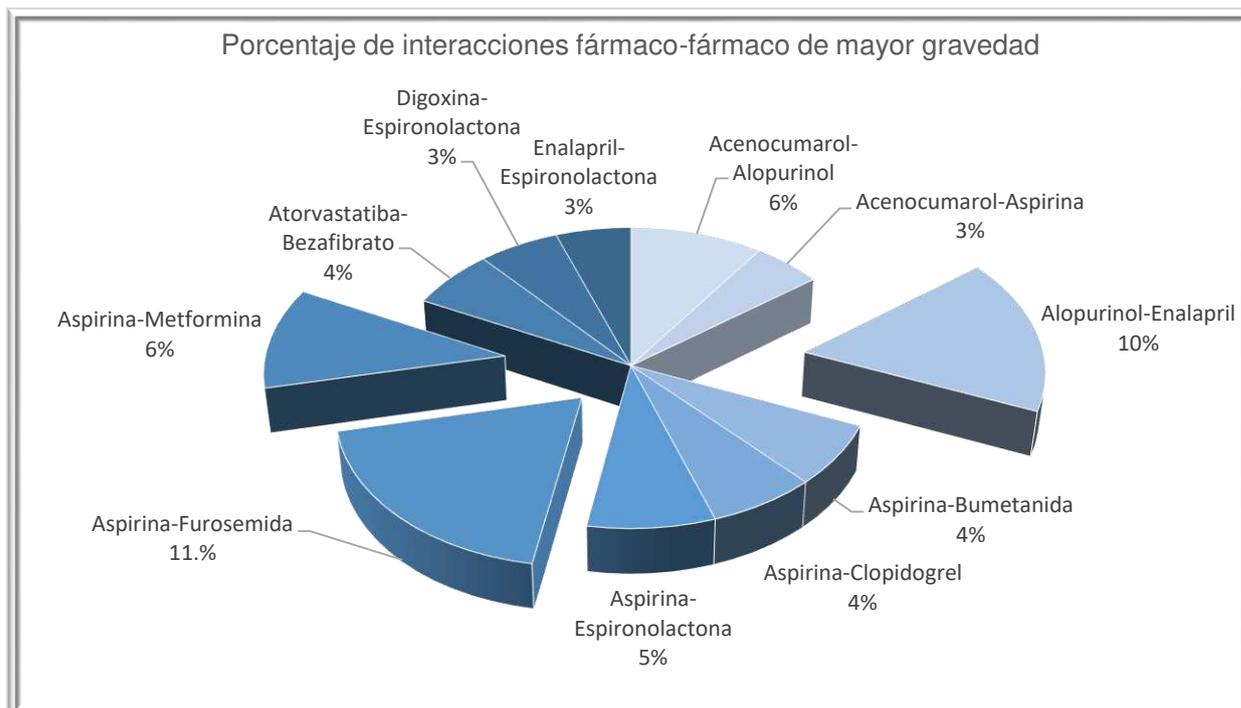
farmacológico como se puede observar en la figura 20; de este 9%, el 4.5% (7 pacientes) corresponde a pacientes hombres y 4.5% (7 pacientes) corresponde a pacientes mujeres.



*164 pacientes=100%

Figura 20.- Porcentaje de interacciones fármaco-fármaco identificadas VS no identificadas

Se identificaron las interacciones con una severidad de clasificación mayor, con el propósito de saber cuáles son las interacciones fármaco-fármaco con las que hay que tener mayor cuidado al momento de prescribir dichos medicamentos; los resultados mostraron las interacciones con mayor gravedad fueron: aspirina-furosemida con un 11%, seguido de alopurinol-enalapril con 10%, aspirina-metformina con 6%, acenocumarol-alopurinol con un 6% como se observa en la figura 21.



*414 interacciones graves=100%

Figura 21.- Porcentaje de interacciones fármaco-fármaco de mayor gravedad

Se analizó el número de medicamentos que fueron prescritos en cada paciente de cada rango de edad; y se obtuvo el promedio de medicamentos utilizados por los pacientes en cada rango de edad; se observó que, para el rango de edad 50-60, 61-70, 71-80 el número de medicamentos consumidos por los pacientes es de 7 medicamentos, y para el rango de 81 o más años se obtuvo un promedio de 5 medicamentos como se muestra en la figura 22, esto la disminución del número de medicamentos prescritos para este último rango de edad pudo deberse a que se tiene un menor número de pacientes en este intervalo de edad en comparación con los otros grupos.

En la Tabla 8 se muestra el número de interacciones fármaco-fármaco conforme al número de medicamentos prescritos, rango de edad y estadio de ERC; se puede observar que mientras va aumentando la edad de los pacientes se aumenta el número de interacciones, en el grupo de 81 a más años se observa una disminución de las interacciones lo cual se debe a que el número de medicamentos consumidos

en este rango de edad es menor, en cuanto a las interacciones dependiendo el estadio de ERC, se encontró que para el grupo de 50-60 años de los estadios 1,2, 4 y 5 el número de interacciones se mantiene en 6 interacciones por paciente mientras que en el estadio 3 se encontró 7 interacciones por paciente, para el rango de 61-70 años se encontró que en los estadios 1,3,4 y 5 el número de interacciones fue de 8 y en el estadio 2 se observaron 9 interacciones; en el grupo de 71-80 años se observó que en los estadios 1,2,3 y 5 se mantiene con 8 interacciones y en el estadio 4 sube a 9 interacciones; y en el rango de 81 a más años se pudo observar que en todos los estadios de ERC se mantiene con 3 interacciones por paciente; sin embargo viendo el porcentaje de interacciones entre grupos no se encuentra gran diferencia entre ellos 50-60 21% de interacciones, 61-70 16% de interacciones, 71-80 14% de interacciones y 81 a más 13% de interacciones.

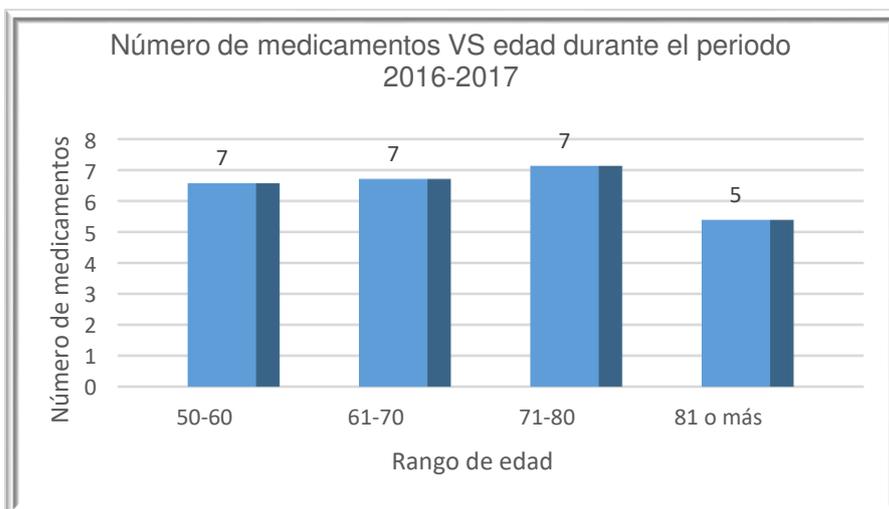


Figura 22- Número de medicamentos prescritos VS edad durante el periodo 2016-2017

Tabla 8.- Número de interacciones por estadio en la ERC								
RANGO DE EDAD	NÚMERO DE PACIENTES	INTERACCIONES TOTALES FÁRMACO-FÁRMACO IDENTIFICADAS	NUMERO DE INTERACCIONES EN CADA ESTADIO DE ERC					%
			ESTADIO 1	ESTADIO 2	ESTADIO 3	ESTADIO 4	ESTADIO 5	
50-60	33	7	6	6	7	6	6	21%
61-70	50	8	8	9	8	8	8	16%
71-80	58	8	8	8	8	9	8	14%
81 O MÁS	23	4	3	0	3	3	3	13%

*Estos datos fueron obtenidos con la información de los 164 expedientes analizados, las interacciones identificadas por intervalos de edad son el promedio del total de interacciones por cada intervalo de edad

Los resultados de algunas interacciones fármaco-fármaco identificadas en el tratamiento farmacológico de los pacientes pueden agravar alguna de las enfermedades que ya están presentes en los pacientes conforme a la información encontrada en Stockley's Drug Interaction, Micromedex, Idotucs, Drug Interaction's Facts, algunas de estas interacciones fueron: aliskiren-enalapril el cual puede aumentar el riesgo de hipercalemia, insuficiencia renal e hipotensión; alprazolam-digoxina puede provocar arritmias; alopurinol-ciclosporina puede provocar riesgos de manifestaciones de nefrotoxicidad; alopurinol-enalapril puede provocar espasmo coronario anafiláctico; amiodarona-atorvastatina, amiodarona-carvedilol, y amiodarona-metoprolol pueden provocar bradicardia, hipotensión, paro sinusal y bloqueo auriculoventricular por efectos cardíacos aditivos; ácido acetilsalicílico-carvedilol puede provocar un aumento de la presión arterial y con ello causar hipertensión arterial; ácido acetilsalicílico-losartan puede provocar hiperpotasemia y aparición de insuficiencia renal, estas interacciones se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9.- Interacciones fármaco-fármaco que pueden modificar el estado de la enfermedad

Fármacos	Interacción con enfermedad
Albuterol-Furosemida	Pueden provocar cambios en el Electro Cardiograma o pueden provocar hipocalcemia
Aliskiren-Enalapril, Aspirina-Espironolactona , Enalapril-Espironolactona	Puede aumentar el riesgo de hipercalemia, insuficiencia renal o posible nefrotoxicidad e hipotensión
Alprazolam-Digoxina, Amiodarona-Digoxina, Amiodarona-Metoprolol, Aspirina-Digoxina, Atorvastatina-Digoxina, Bumetanida-Digoxina, Diclofenaco-Digoxina, Digoxina-Espironolactona, Digoxina-Captopril, Digoxina-Colecalciferol, Digoxina-Glibenclamida/Metformina, Digoxina-Hidroclorotiazida, Digoxina-Indometacina, Digoxina-Metformina/Vidagliptina, Digoxina-Omeprazol, Enalapril-Digoxina, Furosemida-Digoxina, Metformina/Sitagliptina-Digoxina	Puede provocar toxicidad por digoxina; arritmias, insuficiencia renal
Alopurinol-Ciclosporina	Pueden provocar la acumulación de ciclosporina con riesgos de manifestaciones de nefrotoxicidad
Alopurinol-Enalapril	Espasmo coronario anafiláctico, Síndrome de Steven Johnson
Amiodarona-Amlodipino, Amiodarona-Atorvastatina, Amiodarona-Carvedilol, Amiodarona-Metoprolol	Puede provocar bradicardia, hipotensión, paro sinusal y bloqueo auriculoventricular por efectos cardíacos aditivos
Amlodipino-Digoxina	Puede aumentar el riesgo de bloqueo cardíaco completo
Amlodipino-Ezetimibe/Zimvastatina, Atorvastatina-Colchicina, Atorvastatina-Complejo B, Atorvastatina-Fenofibrato, Bezafibrato-Pravastatina, Bezafibrato-Rosuvastatina	Puede provocar mayor riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis

Aspirina-Amlodipino/Hidroclorotiazida/Valsartan, Aspirina-Bumetanida, Aspirina-Clortalidona, Aspirina-Furosemida, Aspirina-Hidroclorotiazida, Aspirina-Hidroclorotiazida/Losartan, Aspirina-Hidroclorotiazida/Metoprolol, Clortalidona-Ibuprofeno, Diclofenaco-Espironolactona, Diclofenaco-Furosemida, Diclofenaco-Hidroclorotiazida, Furosemida-Ibuprofeno, Furosemida-Meloxicam	Pueden provocar una reducción de la eficacia diurética y una posible nefrotoxicidad, con ello insuficiencia renal
Aspirina-Carvedilol, Aspirina-Enalapril, Aspirina-Metoprolol, Aspirina-Atenolol, Diclofenaco-Metoprolol, Indometacina-Metoprolol, Enalapril-Indometacina, Diclofenaco-Enalapril, Ibuprofeno-Losartan	Pueden provocar un aumento de la presión arterial y con ello causar hipertensión arterial, problemas cardíacos, aparición de falla renal
Aspirina-Losartan, Espironolactona-Losartan, Indometacina-Espironolactona, Losartan-Aspirina, Losartan-Espironolactona, Losartan-Diclofenaco, Amilorida-Valsartan	Puede provocar hiperpotasemia y aparición de insuficiencia renal
Aspirina-Ramipril	Puede provocar en un aumento en la presión arterial o falla cardíaca congestiva
Aspirina-Sulfasalazina, Furosemida-Indometacina	Puede provocar insuficiencia renal o nefrotoxicidad
Atorvastatina -Bezafibrato	Puede ocasionar una mayor incidencia y gravedad de la miopatía
Atorvastatina-Diltiazem, Atorvastatina-Verapamilo, Cilostazol-Atorvastatina, Dexametasona-Talidomida	Puede provocar rabdomiólisis
Bumetanida-Amiodarona, Bumetanida-Citalopram, Clortalidona-Amiodarona, Furosemida-Amiodarona, Hidroclorotiazida-Amiodarona	Puede provocar la prolongación del intervalo QT dando lugar a un incremento de la toxicidad cardíaca y aparición de arritmias ventriculares graves
Bumetanida-Salbutamol	Puede provocar aumento de los efectos hipokalemiantes, con riesgo de aparición de taquicardia y otras disrritmias cardíacas
Candesartan-Aspirina, Irbesartan-Aspirina, Valsartan-Aspirina	Puede provocar una disminución del efecto antihipertensivo, aumenta riesgo de hiperpotasemia e insuficiencia renal
Carvedilol-Digoxina	Puede provocar aumento en las concentraciones de digoxina, y aumenta el riesgo de bloqueo cardíaco completo
Clortalidona-Prednisona	Puede provocar un aumento del riesgo de hipokalemia, con peligro de alteraciones cardíacas y musculares
Digoxina-Metoprolol	Puede provocar un mayor riesgo de bradicardia
Enalapril-Losartan, Enalapril-Telmisartan	Puede aumentar el riesgo de hipotensión, síncope, hiperpotasemia
Furosemida-Bezafibrato	Puede provocar rabdomiólisis e insuficiencia renal
Furosemida-Dexametasona/Tobramicina	Puede provocar ototoxicidad aditiva o nefrotoxicidad
Insulina-Pioglitazona	Puede aumentar el riesgo de retención de líquidos e insuficiencia cardíaca e hipoglucemia
Metoprolol-Diltiazem, Metoprolol-Verapamilo	Puede aumentar el riesgo de hipotensión, bradicardia y alteraciones de la conducción auriculoventricular
Nifedipino-Metoprolol	Puede provocar complicaciones cardíacas como: insuficiencia cardíaca, hipotensión, así como edemas pulmonares

*Micromedex; IDoctus; Drugs.com; Stockley's drug interactions 2008; Drug interaction facts,2014

De los resultados de interacciones fármaco-fármaco identificadas se obtuvo una lista de las interacciones que pueden causar algún tipo de toxicidad en el paciente reportada en la literatura (Stockley's Drug Interaction, Micromedex, Idoctus, Drug Interaction Facts), y se observó que las interacciones que causan toxicidad son: ácido acetilsalicílico-espironolactona, ácido acetilsalicílico-furosemida, aspirina-hidroclorotiazida; las interacciones que provocan toxicidad digitalica son atorvastatina-digoxina, aspirina-digoxina, bumetanida-digoxina; también se observó que los fármacos digoxina y ácido acetilsalicílico son los que más toxicidad pueden provocar como se observa en la Tabla 10.

Tabla 10.- Interacciones que pueden causar toxicidad	
INTERACCIÓN FÁRMACO-FÁRMACO	TIPO DE TOXICIDAD
Amiodarona-Digoxina	Toxicidad por digoxina, arritmias cardiacas
Amiodarona-Atorvastatina	Rabdomiólisis y miopatía
Amlodipino-Simvastatina	Rabdomiólisis y miopatía
Aspirina-Bumetanida	Nefrotoxicidad
Aspirina-Clortalidona	Nefrotoxicidad
Aspirina-Digoxina	Toxicidad por digoxina, arritmias cardiacas
Aspirina-Espironolactona	Nefrotoxicidad
Aspirina-Furosemida	Nefrotoxicidad
Aspirina-Hidroclorotiazida	Nefrotoxicidad
Atorvastatina-Digoxina	Toxicidad por digoxina, arritmias cardiacas
Bumetanida-Amiodarona	Toxicidad cardiaca, arritmias ventriculares graves, prolongación del segmento QT
Bumetanida-Digoxina	Toxicidad por digoxina, arritmias cardiacas
Carvedilol-Digoxina	Toxicidad por digoxina, arritmias cardiacas, bloqueo cardiaco completo
Digoxina-Espironolactona	Toxicidad por digoxina, arritmias cardiacas
Digoxina-Furosemida	Toxicidad por digoxina, arritmias cardiacas
Digoxina-Hidroclorotiazida	Toxicidad por digoxina, arritmias cardiacas
Digoxina-Metformina	Toxicidad por digoxina, arritmias cardiacas
Digoxina-Metoprolol	Toxicidad por digoxina, arritmias cardiacas, bradicardia
Digoxina-Omeprazol	Toxicidad por digoxina, arritmias cardiacas
Furosemida-Amiodarona	Toxicidad arritmias cardiacas

*Micromedex; Idoctus; Drugs.com; Stockley's drug interactions 2008; Drug interaction facts,2014

De las interacciones que causan toxicidad se determinó la severidad de estas y se encontró que de las interacciones con una severidad mayor (141) son las que están más relacionadas con la causa de toxicidad por fármacos al paciente; sin embargo, se puede observar que las interacciones con una severidad moderada no tienen tanta relación con la aparición de toxicidad por fármacos en los pacientes como se muestra en la figura 23.

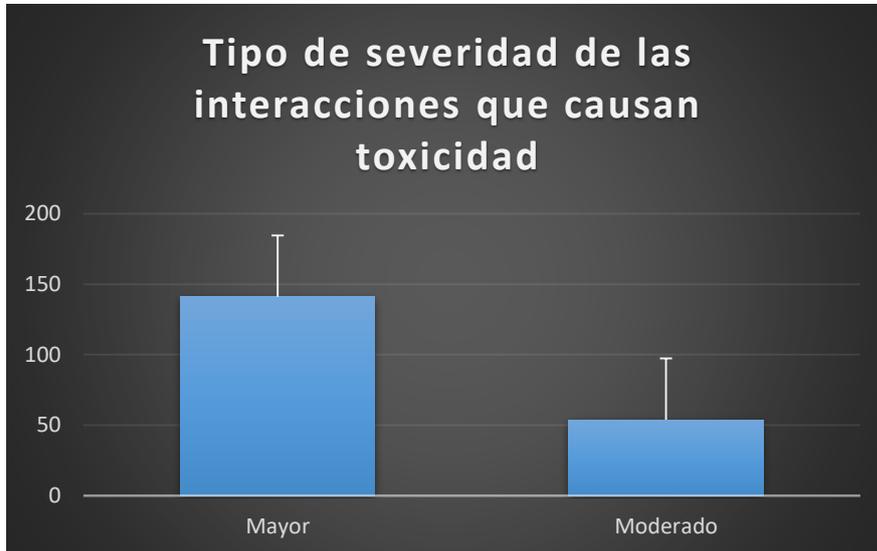


Figura 23.- Tipo de severidad de las interacciones que causan toxicidad

Las interacciones encontradas con una severidad mayor que causan toxicidad, las más frecuente fueron: ácido acetislaicilico-furosemida con un 32%, ácido acetilsalicilico-espironolactona con 14%, ácido acetilsalicilico-bumetanida 11% y digoxina-espironolactona con 10%; estas interacciones son las que están altamente involucradas en toxicidad por fármacos como se observa en la figura 24.

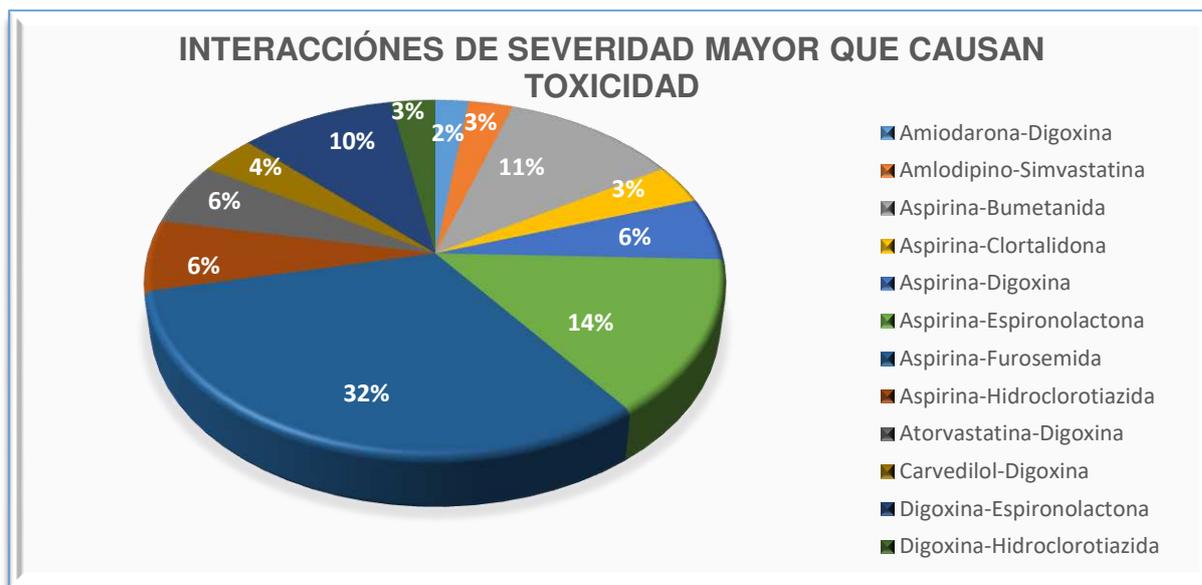


Figura 24.- Interacciones de severidad mayor que causan toxicidad con más frecuencia

Las interacciones encontradas más frecuentes que causan toxicidad con una severidad moderada fueron: digoxina-furosemida con un 30%, amiodarona-atorvastatina con 15%, digoxina-metoprolol y bumetanida-digoxina con un 13%; estas son las que están menormente involucradas en la toxicidad de los pacientes con fármacos como se muestra en la figura 25.

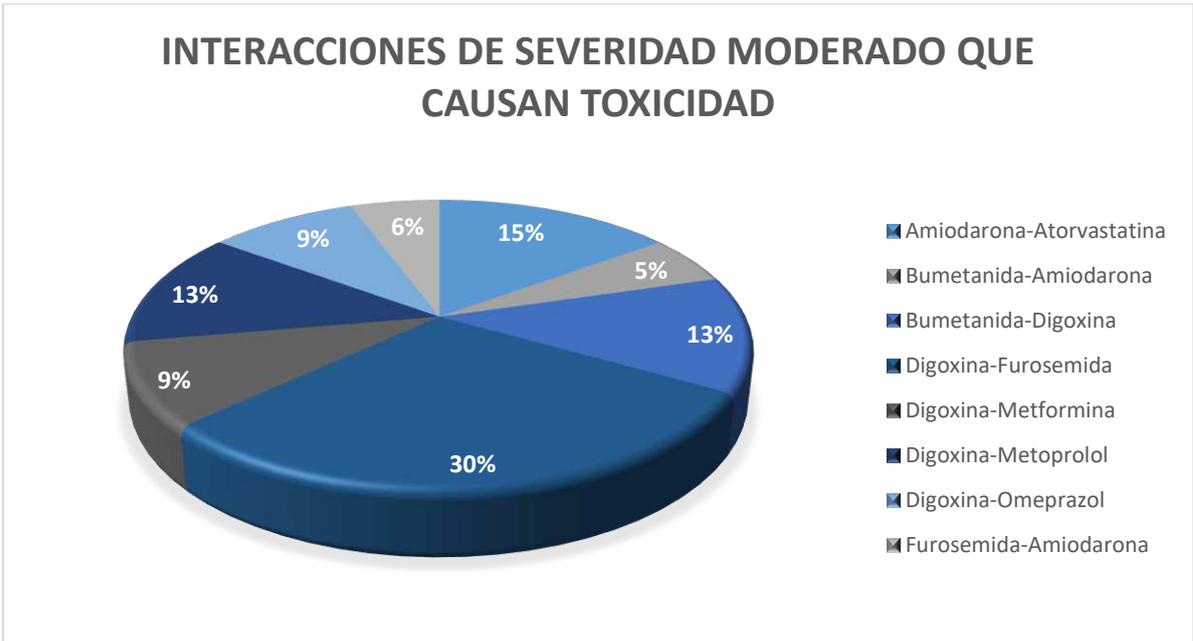


Figura 25.-Interacciones de severidad moderado que causan toxicidad

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se obtuvieron las características generales de los pacientes lo cual se observó que la mayoría de los pacientes fueron hombres (65%), con una edad promedio de 70 años, y un 41% estaba en la etapa 3 de ERC; estos datos concuerdan con un estudio realizado por Batista M.A. y cols, en Brasil del 2014 en pacientes con ERC, suponemos que esta similitud es debida a que las comorbilidades de los pacientes son las mismas como hipertensión arterial, diabetes mellitus y problemas cardiacos y entre mayor tiempo de evolución de estas comorbilidades se llega a una edad promedio de los pacientes, así como el estadio de la ER.

9.1. PATRONES DE PRESCRIPCIÓN

Los medicamentos con mayor prescripción médica, en los pacientes de 50 años en adelante fueron: alopurinol, ácido acetilsalicílico, furosemida, atorvastatina, enalapril metoprolol y amlodipino; esto debido a que estos medicamentos son utilizados como primera línea de tratamiento, como en el caso de alopurinol se utiliza para el tratamiento de la gota, nefropatía por ácido úrico, hiperuricemia y litiasis por ácido úrico; aspirina es ampliamente utilizada para el tratamiento de mini accidentes cardiovasculares, profilaxis de infarto agudo al miocardio y trombosis; furosemida se utiliza para tratar la ERC, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca; atorvastatina para el tratamiento de la hipercolesterolemia, enfermedades cardiovasculares; se utiliza enalapril para el tratamiento de la hipertensión arterial, metoprolol para el tratamiento de hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca y amlodipino para el tratamiento de la angina de pecho e hipertensión arterial como lo describe el Cuadro Básico de Medicamentos. Lo anterior concuerda con el cuadro básico de medicamentos de la Secretaría de Salud, en los cuales los medicamentos: alopurinol se encuentra en el grupo de reumatología y traumatología y está indicado para tratar la gota e hiperuricemia; aspirina está dentro del grupo de analgesia, hematología y cardiología, está indicada para el tratamiento del dolor en artritis reumatoide, osteoartritis, prevenciones secundarias de eventos cardiovasculares, prevención al evento vascular-cerebral; furosemida pertenece al grupo de nefrología y urología, es indicado para el tratamiento del edema asociado a insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca e insuficiencia hepática, edema pulmonar; atorvastatina está en el grupo de endocrinología y metabolismo empleado para tratar la hipercolesterolemia e hiperlipidemias; enalapril se encuentra dentro del grupo de cardiología y es utilizado para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica; metoprolol está en el grupo de cardiología y está indicado para el tratamiento de la hipertensión leve o moderada, profilaxis en enfermedad isquémica miocárdica y amlodipino se encuentra en el grupo de cardiología y está indicado para la hipertensión arterial sistémica y angina de pecho así descrito en el Cuadro Básico de Medicamentos.

Siguiendo con las indicaciones del cuadro básico de medicamentos para el uso de los diferentes medicamentos y las indicaciones de estos para las diferentes enfermedades, es hasta cierto punto “normal” el encontrar que ciertos medicamentos son altamente prescritos para el tratamiento de ciertas enfermedades ya que son la primera línea de elección para el tratamiento de las mismas.

La prescripción elevada de aspirina de un total de 1569 medicamentos prescritos concuerda con el estudio realizado en 2014 por Patel P.S., y cols, el cual realizaron un estudio de posibles interacciones adversas fármaco-fármaco entre medicamentos prescritos en el departamento de pacientes ambulatorios de un hospital docente de atención terciaria; en donde también encontraron que el medicamento mayormente prescrito fue aspirina con 185 (10.15%) prescripciones de un total de 1821 fármacos prescritos, esto se atribuye a que la aspirina es uno de los principales medicamentos utilizados para la prevención de infartos y como una de las comorbilidades principales en este tipo de pacientes son los problemas cardiacos en ambos estudios, es por esto que su prescripción en la muestra fue elevada.

En el año 2013 Batista M.A. y cols realizaron un estudio en Brasil para identificar posibles interacciones fármaco-fármaco en pacientes con ERC y al analizar los patrones de prescripción de sus pacientes, encontraron que los medicamentos más utilizados por los médicos fueron: furosemida, aspirina, hidroclorotiazida, enalapril, amlodipino, nifedipino; lo que concuerda con los resultados obtenidos en este estudio, es atribuible a que las comorbilidades que

La prescripción entre los intervalos de edad solo se encontraron diferencias en los fármacos atorvastatina y amlodipino en los grupos etarios 61-70, 71-80 y 81 o más años, esto muestra la homogeneidad de la prescripción en las diferentes edades de la población del instituto y esto denota que la mayoría de los pacientes en estos grupos etarios las comorbilidades que más se presentan son hiperuricemia, hipertensión arterial y problemas cardiacos o que tienen una alta probabilidad de tener un infarto al miocardio

Con estos resultados se puede observar que los medicamentos prescritos concuerdan con el tipo de las comorbilidades encontradas como: cardiopatías, hipertensión arterial, hiperuricemia, diabetes mellitus; esto es aspirina es utilizado ampliamente como cardioprotector, alopurinol ya que el alopurinol es un inhibidor de la Xantina oxidasa la cual inhibe la oxidación de la hipoxantina a ácido úrico, reduciendo así los niveles de ácido úrico, y es el principal medicamento para tratar la gota y así reducir los niveles de ácido úrico, metoprolol se prescribe para el tratamiento de la hipertensión arterial, cardiopatías; atorvastatina está indicada para el tratamiento de la hipercolesterolemia e hiperlipidemia; furosemida es ampliamente utilizada para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y el edema pulmonar; amplodipino se prescribe para tratar la angina de pecho y la insulina es la más utilizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

9.2. INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO

Las interacciones fármaco-fármaco identificadas con mayor frecuencia en los pacientes de 50 años en adelante fueron: ácido acetilsalicílico-metoprolol, aspirina-furosemida, alopurinol-enalapril, ácido acetilsalicílico-enalapril, enalapril-furosemida; estas interacciones concuerdan con los medicamentos que son mayormente prescritos para este tipo de pacientes.

El resultado obtenido de la interacción ácido acetilsalicílico-metoprolol concuerda con el estudio realizado por Patel P.S., y cols, en el 2014; en el cual se encontró que la interacción entre medicamentos que más identificaron fue ácido acetilsalicílico-metoprolol identificado 126 veces (6.09%) la cual es una interacción de un AINE con un betabloqueador conduce a la reducción del efecto hipotensor del metoprolol, esto conlleva al incremento de la presión arterial provocando una falla terapéutica.

; en un estudio realizado Kothari N. y Ganguly B. en el 2014, encontraron que una de las interacciones más encontradas fue ácido acetilsalicílico-furosemida; en el 2008 en el estudio realizado por Ibañez A., y cols, observaron que esta misma interacción fue una de los principales ejemplos de interacciones en los pacientes

que estos investigadores estudiaron; este dato es similar y concuerda con lo encontrado en este estudio, la similitud de estos resultados los atribuimos a que estos medicamentos son de los más prescritos porque son los de primera línea de tratamiento para las comorbilidades mencionadas anteriormente, las repercusiones que pueden tener estas interacciones son un reingreso a urgencias u hospitalización por falla terapéutica, aumentando los costos para las instituciones de salud y para el mismo paciente.

Los resultados obtenidos de la identificación de interacciones medicamentosas que puedan agravar o interaccionar con alguna de las comorbilidades como puede ser el caso de alopurinol-enalapril, aspirina-losartan, alprazolam-digoxina, aspirina-carvedilol, alopurinol-ciclosporina, aliskeren-enalapril, entre otros. Y las interacciones que pueden causar algún tipo de toxicidad en los pacientes que se encontraron en este estudio son: aspirina-espironolactona, aspirina-furosemida, aspirina-hidroclorotiazida, atorvastatina-digoxina, ácido acetilsalicílico-digoxina, bumetanida-digoxina; los fármacos los que más toxicidad provocan son digoxina y ácido acetilsalicílico. Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y para el control de la respuesta ventricular en determinadas arritmias supraventriculares el fármaco utilizado es digoxina este medicamento es de margen terapéutico estrecho y por ello son frecuentes las intoxicaciones digitálicas se estima que el 4% de los pacientes en tratamiento crónico con digoxina llegan a presentar manifestaciones de toxicidad; la intoxicación digitálica es potencialmente mortal, esta ocasiona una mortalidad aproximadamente del 6%, Salvadó P.E. y cols, mencionan en el 2005 un caso de muerte por intoxicación digitálica la cual se sospecha que pudo estar presente por una IFF.

Ácido acetilsalicílico tiene interacciones importantes con diuréticos, IECA y ARAII el efecto que produce estas interacciones es una disminución de la función renal y esto conlleva al empeoramiento de la ERC. Se debe evitar la asociación de AINE + diurético + IECA o ARAII a esta asociación es conocida como triple whammy se menciona en la literatura que esta debe evitarse en pacientes con ERC en estadios avanzados, para evitar el deterioro de la función renal.

El mayor riesgo para que una interacción fármaco-fármaco ocurra es en pacientes de edad avanzada, aquellos que toman más de 4 medicamentos o aquellos que toman medicamentos con un índice terapéutico estrecho. De acuerdo con estudios previos el número de medicamentos usados por los pacientes es el mejor predictor de interacciones fármaco-fármaco.

Las interacciones entre los intervalos de edad son homogéneas; es decir son iguales para los diferentes intervalos de edades excepto por dos interacciones que se encontraron metoprolol-metformina y ácido acetilsalicílico-metformina en el intervalo de edad de 61-70 años

9.3. FÁRMACOS QUE TIENEN MÁS INTERACCIONES

En este estudio los resultados que se obtuvieron para los medicamentos que tuvieron más interacciones identificadas fueron: ácido acetilsalicílico, enalapril, acenocumarol, digoxina, alopurinol y metoprolol; en el caso de ácido acetilsalicílico, enalapril, alopurinol y metoprolol esto concuerda con los resultados de los patrones de prescripción; sin embargo, aunque los medicamentos acenocumarol y digoxina no están dentro de los medicamentos más prescritos en este estudio, son los medicamentos que más interaccionan con diferentes fármacos es por esto que están dentro de los medicamentos que se encontraron con más interacciones; en el caso de digoxina se obtuvo un resultado similar al estudio realizado por Gaddis M.G., y cols en el año 2002, encontró que digoxina, ácido acetilsalicílico y furosemida eran los medicamentos con un número significativo de fuentes de interacciones fármaco-fármaco; estos resultados concuerdan con los obtenidos en el presente estudio; se encontró en la literatura argumentan de manera consistente estos resultados, en varios estudios realizados en diferentes países tienen la misma consistencia en los resultados de los medicamentos más prescritos, así como las comorbilidades de los pacientes de edad avanzada y por ende de los medicamentos que tienen más interacciones; esto nos quiere decir que los pacientes tienen cierta homogeneidad con los pacientes mexicanos.

Ibañes A., y cols., realizaron un estudio en el año 2008, de interacciones fármaco-fármaco, en el cual encontraron que los medicamentos que más interacciones

tuvieron fueron ácido acetilsalicílico, acenocumarol, digoxina, IECA (enalapril), furosemida, estos resultados son similares con los resultados obtenidos en este trabajo.

En la década de los 90's Herr y cols, encontraron en una muestra de 341 pacientes los cuales no fueron seccionados por edad, que los medicamentos más frecuentes con interacciones clínicamente relevantes fueron antihipertensivos, carbamazepina y teofilina; en ese mismo año Beers y cols, informaron que el 89% de las IM fueron debidas a analgésicos opioides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas, antiácidos y diuréticos. En 1996 Goldberg, y cols, mostraron las IFF relacionadas con la medicación, de acuerdo al riesgo relativo y encontraron un mayor riesgo relativo con digoxina, ranitidina y furosemida; esto lo expresaron también en números absolutos siendo que los fármacos más frecuentemente responsables de IFF fueron furosemida, digoxina y prednisona, esta evaluación la realizaron en pacientes de 65 años o más versus 60 años o menores.

En el 2001 Hohl y cols, encontraron que los fármacos más frecuentemente implicados en interacciones eran antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos y anticoagulantes en una revisión de 300 pacientes de 65 años o más, para la identificación de interacciones utilizaron una base de datos llamada Pharm-Vigilance.

Los problemas relacionados con los fármacos son comunes en todas las etapas de la ERC; sin embargo, la mayoría de los estudios reclutan pacientes con ERC en estadios avanzados o en hemodiálisis (Cardone K.E., y cols, 2010, Manley H.J, y cols, 2005, Beilache S., y cols, 2012). Manley H.J, y cols, reportaron que solo el 4.5% de los pacientes sufrieron de interacciones fármaco-fármaco.

Los fármacos que más tienen interacciones entre los diferentes intervalos de edad son homogéneos, no se encuentran muchas diferencias entre estos.

9.4. GRAVEDAD DE LAS INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO

Para efectos de este estudio se clasificó la gravedad de las interacciones en tres grupos mayor, moderado y menor (Drug Interaction Facts, 2014); esta clasificación

concuera con algunos estudios realizados, como es el caso del estudio realizado por Pamu S., y cols en el 2017, el cual utilizo la misma clasificación para la gravedad de las interacciones, y en el estudio de Gaddis M.G., y cols en el 2002 se usó esta misma clasificación.

En este trabajo se identificó que una importante cantidad de interacciones fueron de severidad moderada, seguidas de las interacciones mayores y las que menos se identificaron fueron las interacciones menores, y solo se identificó un caso de contraindicación; estos resultados son similares a los obtenidos en un estudio realizado por Gaddis M.G., y cols en el 2002, en pacientes del departamento de emergencias, ellos mostraron que la gravedad de las interacciones encontradas eran de carácter moderado. Aunque interacciones de este tipo de severidad no conllevan a la muerte del paciente o que pueda presentar algún tipo de invalidez como secuela de interacciones fármaco-fármaco, se deben de tener en consideración al momento de la prescripción porque con algunas de ellas se puede llegar a una falla terapéutica o que haya ingresos o reingresos hospitalarios y como se mencionó anteriormente repercute en los costos del tratamiento.

En el estudio realizado por Batista M.A. y cols, en el 2013, mostraron que la severidad de las interacciones moderadas (76.9%) fueron las que se identificaron con mayor porcentaje; las interacciones mayores fueron identificadas en un 16.8%; las interacciones menores obtuvieron 5.9%, y con un menor porcentaje las contraindicaciones (0.4%), los resultados obtenidos por estos autores son similares a los obtenidos en el presente estudio.

También se identificaron las combinaciones de medicamentos que interaccionan con una clasificación de gravedad mayor, esto con el propósito de que el medico tenga en cuenta de la gravedad de estas interacciones y así poder prevenir un evento adverso asociado a interacciones medicamentosas y poder mejorar el tratamiento del paciente o su calidad de vida; las combinaciones con las que se debe tener precaución al momento de prescribirlas son: aspirina-furosemida, alopurinol-enalapril, aspirina-metformina y acenocumarol-alpurinol; esto concuerda con las interacciones medicamentosas que más se identificaron en la terapia.

En general se observa que la mayoría de las interacciones identificadas en los pacientes con ERC del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” son de carácter moderado, la importancia de conocer estas interacciones es que así se puede prevenir el efecto adverso que producen estas interacciones y poder evitar un reingreso a hospitalización o la visita a Urgencias de los pacientes y así minimizar los gastos de los servicios de salud

9.5. PORCENTAJE DE INTERACCIONES POR GENERO 50 A 80 AÑOS

En el presente trabajo se obtuvo una muestra de 164 pacientes, de los cuales 65%(106) fueron hombres, y 35% (58) mujeres; es por esto que se decidió no hacer comparación de posibles interacciones entre género ya que se tiene más pacientes hombres que mujeres y por lo tanto la comparación no sería significativa, solamente se pretende mostrar que porcentaje dentro del mismo género masculino en el estudio se identificaron interacciones fármaco-fármaco en su prescripción médica, y que porcentaje dentro del género femenino se identificaron las interacciones medicamentosas durante su tratamiento farmacológico, nuestro estudio muestra que de un total de 150 (100%) pacientes los que mostraron tener interacciones medicamentosas fueron 99 (66%) fueron hombres y 51 (34%) fueron mujeres, y se encontró que 7 pacientes de ambos géneros no se identificaron interacciones medicamentosas durante su tratamiento farmacológico.

En conjunto de los dos géneros se obtuvo que un 91% de los pacientes se identificó alguna interacción medicamentosa y un 9% de los pacientes no se identificó interacción fármaco-fármaco dentro de la prescripción terapéutica en el periodo de estudio.

9.6. NÚMERO DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS POR EDAD

Con base en la revisión de la literatura se encontró que el número de medicamentos prescritos aumenta conforme va aumentando la edad, y las comorbilidades que presenten estos; los resultados obtenidos en este estudio mostraron que los pacientes entre rangos de edad de 50 a 80 años se obtuvo un promedio 7 medicamentos utilizados en la terapia farmacológica de estos. Para el grupo de 81 o más años se observó un descenso del número de medicamentos utilizados con

un promedio de 5 medicamentos utilizados; esto puede deberse a que en este rango de edad el número de pacientes fue menor con un total de 23 pacientes con respecto a los otros tres grupos de edades, también pudo haber influido el tipo y el número de comorbilidades de los pacientes en este grupo. No se puede comparar con personas más jóvenes ya que él estudió se centró en pacientes adultas como edad mínima de 50 años. Estos resultados concuerdan con el estudio realizado en el 2008 por Gaddis G.M. y cols, el cual encontró que los pacientes de 60 años o más tomaban 7.2 medicamentos en promedio.

En algunos estudios se ha observado una relación entre la cantidad de medicamentos prescritos y la cantidad de interacciones presentadas; es decir a mayor cantidad de medicamentos utilizados, se puede observar mayor número de interacciones medicamentosas; un ejemplo de esta relación se muestra en el estudio que realizo en el 2008 Ibañez A., y cols, en el cual se encontró una relación entre el número de interacciones con el número de medicamentos prescritos. Esto coincide con los resultados obtenidos en este estudio ya que se observó que en pacientes que tenían un consumo de 6 o más medicamentos la probabilidad de presentar interacciones fármaco-fármaco aumentaron que aquellos que consumen menos de 5 medicamentos.

El uso racional de medicamentos pretende evitar la polifarmacia, las interacciones farmacológicas son un problema habitual en pacientes polimedcados y causa grave de reacciones adversas a los medicamentos; diversos estudios muestran interacciones entre el 0.4% y el 39% de los pacientes medicados y se encuentran en 0.3%-8% del total de prescripciones; aunado a la cantidad de medicamentos recetados, la edad avanzada es un factor asociado a su concurrencia (Delafuente J.C, 2003, Batista M.A., y cols, 2014).

La polifarmacia está asociada la aparición de interacciones medicamentosas; conforme a lo encontrado en la literatura, los pacientes que toman 5 medicamentos tienen el 50% de presentar una interacción fármaco-fármaco; mientras que los pacientes con 7 o más medicamentos tienen el 100% de probabilidad de experimentar los efectos de las interacciones medicamentosas (Delafuente J.C,

2003, Batista M.A., y cols, 2014). Esto de nota que los pacientes encontrados en este estudio tienen en promedio 7 medicamentos en su tratamiento terapéutico entonces tienen una probabilidad del 100% de presentar alguna interacción de las identificadas.

La prevalencia de interacciones entre pacientes adultos mayores, con enfermedades crónicas como cáncer y sujetos con enfermedad hepática; es alta Rama M, y cols, analizó la prevalencia de las interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados por ERC, detectaron un total de 474 (76.09%) casos de interacciones con medicamentos con una media de 2.7 interacciones por receta y en el 19.6% de los casos observaron interacciones medicamentosas graves con medicamentos cardiovasculares; en nuestro estudio se encontró una media de 7.3 ± 6.2 interacciones identificadas en las prescripciones analizadas, y 1192 interacciones en total en 150 (91%) casos.

Las RAM'S son causa de daño a los pacientes y para su atención requieren recursos económicos, una buena práctica clínica para detectar y predecir RAM'S en pacientes vulnerables incluye documentación detallada y revisión periódica de medicamentos prescritos; los nuevos medicamentos deben prescribirse con precaución con objetivos terapéuticos claros y el reconocimiento del impacto que un medicamento puede tener en múltiples sistemas orgánicos.

10. CONCLUSIONES

En los expedientes analizados en los 164 pacientes, los medicamentos más prescritos para los pacientes adultos en este estudio son alopurinol, ácido acetilsalicílico, furosemida, insulina, atorvastatina, enalapril, metoprolol y amlodipino, esto debido a que estos medicamentos son los de primera línea para el tratamiento de las diferentes comorbilidades como, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatías, dislipidemias. El número de medicamentos prescritos en los pacientes con padecimientos nefrológicos atendidos en el periodo de enero 2016 a diciembre 2017, es en promedio de 5 a 7 medicamentos por paciente.

Las interacciones fármaco-fármaco que más se identificaron en el tratamiento de los pacientes en las diferentes consultas son ácido acetilsalicílico-metoprolol

(4.45%), aspirina-furosemida (3.78%), alopurinol-enalapril (3.36%), ácido acetilsalicílico-enalapril (3.27%), y enalapril-furosemida (2.94%), y por lo tanto los medicamentos con más interacciones medicamentosas en este estudio son aspirina (28.36%), enalapril (8.64%), acenocumarol (7.80%), insulina (6.21%), digoxina (5.45%) y alopurinol (4.53%); digoxina y acenocumarol interactúan con un gran número de medicamentos.

Las interacciones moderadas se identificaron con mayor frecuencia, las interacciones con una gravedad mayor y se tiene que tener más conocimiento de ellas fueron aspirina-furosemida, alopurinol-enalapril, aspirina-metformina, acenocumarol-alopurinol.

Las interacciones medicamentosas que pueden causar toxicidad *per se* fueron ácido acetilsalicílico-espironolactona, ácido acetilsalicílico-furosemida, ácido acetilsalicílico-hidroclorotiazida, atorvastatina-digoxina, ácido acetilsalicílico-digoxina, bumetanida-digoxina, se debe tener especial cuidado al momento de la prescripción de la combinación de estos medicamentos, para evitar el aumento excesivo de la toxicidad por la falla renal que presentan los pacientes, esto puede acentuar la interacción fármaco-fármaco en algunos casos. La severidad de las interacciones que están implicadas en provocar toxicidad en su mayoría son las interacciones mayores y de estas es aspirina-furosemida es la de mayor incidencia en esta clase de pacientes.

Se propone que para poder minimizar las interacciones fármaco-fármaco en pacientes ambulatorios, se contemple el importante papel del farmacéutico hospitalario, es decir que se abran plazas para los farmacéuticos en los hospitales y estos sean la primera línea para detectar las interacciones que puedan presentarse cuando un médico haga la prescripción y que estos puedan hacer las intervenciones necesarias para la mejora de la terapia del paciente.

11. BIBLIOGRAFÍA

Abdulrahman M.A., Elberry A.A., "Evaluation of applying drug dose adjustment by physicians in patients with renal impairment", *Sau Pharmac Jour*, 2012, 20, 217-220.

Altamirano G.A., Noyola S.F., Reyes Montes M.R., Blancarte I.A., Pacheco A., Gertrudiz N., Vázquez A., "Urea salival y telehemodiálisis", *Rev Hosp Jua Mex*, 2007; 74(2):66-68

Arredondo A., Rangel R., "Costos de intervenciones para pacientes con insuficiencia renal crónica", *Rev de Saú Púb Jour Of Pub Heal*, Vol. 32, Num. 3., año 1998, pag. 255-61.

Batista M.A., Maria Da Silva F.N., Basile C.F.A., Baumgratz de Paula R., "Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients", *Jour Bras Nefrol* 2014;36(1):26-34

Baxter K., 2008, *Stockley's Drug Interactions*, London U.K , edición 18ª, Pharmaceutical Press

Beers MH, Storrie M, Lee G., "Potential adverse drug interactions in the emergency room", *Ann Intern Med*. 1990; 112:61-4.

Belaiche S., Romanet T., Allenet B., Calop J., Zaoui P., "Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study", *Jour Nephrol* 2012; 25:782-8.

Boletín de información terapéutica, "Ajuste de dosis en Insuficiencia Renal", Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Servicio de farmacología clínica, 2002, Vol.1, N°8

Cardone K.E., Bacchus S., Assimon M.M., Pai A.B., Manley H.J., "Medication-related problems in CKD", *Adv Chronic Kidney Dis*, 2010;17:404-12

Castillo B. Y., Valenzuela B. E., "Fármacos en el adulto mayor", Temas de Medicina Interna, Univ Cat de Chile, junio 2001.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 2014 [https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541]

Consejo de Salubridad General, "Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos", Edición 2014.

Corsonello A., Pedone C., Corica F., Mussi C., Carbonin P., Antonelli I.R., "Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients", Arch Intern Med, 2005, 165, 790-795

Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos, edición 2014, Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud, Consejo de Salubridad General.

De la Fuente J.C., "Understanding and preventing drug interactions in elderly patients", Crit Rev Oncol Hematol, 2003;48:133-43.

De la Prada A. F., "Prescripción Farmacológica en la enfermedad renal", Hos Son Dureta: Serv de Nefro, 2014. (www.elcomprimido.com/.../PDC_HUSD_Curso10_Prescripcionfarmacologicaenlaenfermedadrenal.ppt) [Revisado 12 de septiembre del 2016, 19:30].

Drugs.com: Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects, Copyright ©2000-2008, All Rights Reserved [https://www.drugs.com/]

Estrada H. L., Morales E. M., Ríos S. M., y cols., "La Farmacovigilancia en México. Una necesidad imperante", Med Int de Méx 2013., 29:200-203.

Fundación Mexicana del Riñón, 2012 [https://www.fundrenal.org.mx/]

Gaddis G.M., Holt T.R., Woods M., "Drug Interactions in at-risk Emergency Department Patients", Acad Emerg Med., 2002, Vol 9, No 11.

Gámez J. A., Montell H. O., Ruano Q. V., y cols., "Enfermedad renal crónica en el adulto mayor", Rev Méd Elect, 2013, Vol. 35, No 4., pp. 306-318.

Goldberg RM, Mabeen J, Chan L, Wong S., “Drug–drug and drug-induced interactions in the ED: an analysis of high-risk population”, *Am Jour Emerg Med.* 1996; 14:447–50.

Hanora L.A, Gallager P., “Predicting Risk of Adverse Drug Reactions in older adults”, *Ther Adv Drug Saf*, 2016, Vol 7(1),11-22

Herrera C. R., Alesso L., 2012, “Farmacovigilancia hacia una mayor seguridad en el uso de medicamentos”, Argentina, Edición Cogmolio, pág. 24.

Herr R.D., Caravai E.M., Tyler L.S., Long E., Linscott M.S.,” Prospective evaluation of adverse drug interactions in the emergency department”. *Ann Emerg Med.* 1992; 21: 1331–4.

Hohl C.M., Dankoff J., Colacone A., Afilalo M., “Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department”, *Ann Emerg Med.* 2001; 38:666–71.

IDoctus: Medicina en la palma de la mano, ©IDoctus 2018, actualizado 15-07-2018 [<http://mx.idoctus.com/inicio>]

Ibañez A., Alcalá M., García J., Puche E., “Drug-Drug Interactions in patients from an internal medicine service”, *Farma Hospi*, 2008; 32(5): 293-7

Información Farmacoterapéutica de la Comarca (INFAC), “Dosificación de medicamentos en la enfermedad renal crónica”, vol. 22, N°1/2, 2014:1-11

INVIMA, “Avances en la cultura del reporte”, *Boletín Informativo de Farmacovigilancia*, No 3, 2009.

Kappel J., Calissi P., “Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency”, *Canadian Med Asso Jour*, 2002; 166 (4).

Kongkaew C., Noyce P., Ashcroft D., “Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies”, *Ann Pharmacother*, 2008, 42:1017-1025

Kothari N., Ganguly B., "Potential drug-drug interactions among prescribed to hypertensive patients", Jour of Clin Res, 2014, Vol 8 (11): HC01-HC04.

Levey S.A., Coresh J., Hopkins J., "Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification", 2002, Pag. 43.

López C.M., "Enfermedad Renal Crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México", 2010, Primera edición, Fac de Med, Universidad Autónoma de México, pág 19-90

Manley H.J., Cannella C.A., Bailie G.R., St Peter W.L., "Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis", Am Jour Kidney Dis, 2005;46:669-80.

Manual CTO de medicina y cirugía, Nefrología , 6° edición , 2006, pp.24-33

Martín L. C., Archivos de Cardiología de México, "El Instituto de Cardiología Ignacio Chávez desde la perspectiva de un discípulo español", Vol. 74, Suplemento 2, abril-junio 2004.

Matzke G.R., Aronoff G.R., Atkinsin A.J., Bennett W.M., Decker B.S., y cols, "Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)", Inter Soc of Neph, 2011, 80,1122-1137

Mawer G.E., "Dosage adjustment in renal insufficiency", Br Jour Clin Pharmac, 1982, 13, 145-153

Micromedex® 1.0 Healthcare Series (electronic versión), Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA, Available at: <http://www.micromedexsolutions.com> (citado el 01 junio del 2018)

Morena S., Núñez P., García M.E.M., "Fármacos en insuficiencia renal y hepática", Boletín Farmacoterapéutico de Castilla- La Mancha, 2011, Vol. 12, N°1.

Mozayzni A., Raymon L.P., 2004, New Handbook of Drug Interactions: A clinical and forensic guide, New Jersey, USA, Editorial Humana Press

Muruganathan A., "Drug dose adjustment in cronic renal diseases", 2007, Medicine Update, Vol. 17.

Munar M.Y., Singh H., "Drug dosing adjustments in patients with Chronic Kidney Disease", Ame Fam Phys, Vol. 75, No 10, 2007.

Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la Farmacovigilancia

[http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017]

Organización Mundial de la Salud (OMS), "La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos", octubre 2004.

Pamu S., Singh T., Ravi S., Ranganayakulu S.V., "Evaluations of Drug-Drig Interactions in Hypertensive patients in secondary care hospital", 2017, Jour of Pharm and Biol Scienc, Ver 4, PP:45-50.

Patel P.S., Rana D.A., Suthar J.V., Malhotra S.D., Patel V.J., "A study of potential adverse dru-drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient deparment of a tertiary care teaching hospital", j Basic Clin Pharm, 2014; 5:44-8

Pintado V. S., "La catástrofe de la Talidomida en el cincuentenario de su comercialización", Hospital San Agustin Avilés. Principado de Asturias España. JANO, Núm. 1.726, año 2009.

Pirmohamed M., James S., Meakin S., Green C., Scott A., Walley T., y cols , "Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients, Brit Med Jour, 2004, 329:15-19

Prieto de Paula J.M., Franco H.S., Mayor T.E., Palomino D.J., Prieto de Paula J.F., "Alteraciones del equilibrio ácido-base", Dial Traspl, 2012;33(1):25-34

Rama M., Viswanathan G., Acharya L.D., Attur R.P., Reddy P.N., Raghavan S.V., "Assessment of Drug-Drug Interactions among Renal Failure Patients of Nephrology Ward in a South Indian Tertiary Care Hospital", Indian Jour Pharm Sci, 2012;74:63-8.

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Capítulo II, De la Investigación Farmacológica, 2006.

Rehman W., Arfons L.M., Lazarus H.M., "The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide: lessons learned in drug development", *Ther Adv Hematol*, 2011, 2(5):291-308

Reyes R. A., "Farmacovigilancia en instituciones de salud", *Rev. Invest. MedSur. Mex.*, 2011; 18(3): 102-110.

Salas R. S. G., Pérez M. M. E., Meléndez L. S. G., "Farmacovigilancia intensiva en el servicio de medicina interna del Hospital Regional No 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tijuana, B. C.", *Rev. Mex. Cienc. Fram* 43, (4), 2012.

Salvadó P.E., Pajarón G.M., Nogué X.S., Bragulat B.E., "Intoxicación digitalica mortal", *Rev Clín Esp*, 2005; 205 (1):40-44.

Samper E, MedTempus, Blog de Medicina y Salud, "La Catástrofe de la Talidomida", 24 Agosto 2006 (<http://medtempus.com/archives/la-catastrofe-de-la-talidomida/>), [Revisado 24 de Agosto del 2016, 18:32].

Suárez A., LillyPadMx, Lilly, "Enfrenta México retos en farmacovigilancia", 17 de Junio del 2013, Edición: México Internacional, (<https://lillypad.mx/entry.php?e=36>). [Revisado 26 de agosto del 2016, 22:45].

Tatro D.S., 2014, Drug Interactions Facts," The Authority on Drug Interactions", USA, editorial Facts & Comparisons,

Valcesia M., Malgor L., "Función renal y fármacos, reacciones adversas de fármacos, sobre la función renal", Utilización de fármacos en insuficiencia renal. *Farmacología Medica*, Vol. 5, año 2000, Farmacología del SNC "Farmacología clínica". Capítulo 11, (med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/.../11_rinion.pdf)

Velázquez., "Farmacología Básica y Clínica", 18° Edición, 2008, Editorial Medica Panamericana, pág 1148-1156

Veerbeck R.K., Musuamba F.T., "Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction", *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65:757-773.

12. ANEXOS

GLOSARIO

Hiperfosfatemia: La hiperfosfatemia son niveles elevados de fosfato en la sangre, las cifras de fosforo en sangre son superiores a 5 mg/dL en los adultos.

Hiperpotasemia: Es un trastorno hidroeléctrico correspondiente a un exceso de potasio en la sangre. Se produce hiperpotasemia cuando la tasa sanguínea de potasio es superior a 5 mmol/L.

Hipoalbuminemia: Es la disminución de la cantidad de albúmina contenida en el plasma sanguíneo.

Hipopotasemia: La hipopotasemia es una condición en la que aparecen niveles de potasio séricos inferiores a los niveles normales; la concentración normal de potasio en suero es 3.5-5.0 mEq/L, por lo que se considera hipopotasemia cuando tenemos valores de potasio por debajo de 3.5 mEq/L

Hipotensión ortostática: Es también llamada hipotensión postural y es una forma de presión arterial baja que se produce cuando una persona se pone de pie tras estar sentado o acostado y está puede hacer sentir mareado o aturdido, e incluso se puede llegar al desmayo.

Hipovolemia: Disminución del volumen total de sangre que circula por el cuerpo.

Miopatía: Significa enfermedad del tejido muscular, ocasiona problemas con el tono y la contracción de los músculos del esqueleto; estos problemas van desde la rigidez hasta la debilidad, con diferentes grados de severidad.

Neuropatía periférica: Es el resultado de una lesión en los nervios periféricos, lo cual produce dolor, pérdida de sensibilidad, debilidad e incapacidad para controlar los músculos, por lo general en las manos y en los pies.

Osteoartritis: La osteoartritis es la degradación del cartílago de las articulaciones y es la forma más común de la artritis; causa dolor, inflamación y disminución de los movimientos en las articulaciones.

Rabdomiólisis: Es la descomposición del tejido muscular que ocasiona la liberación de los contenidos de las fibras musculares, como la mioglobina en el torrente sanguíneo; algunas de éstas son tóxicas para el riñón y con frecuencia causan daño renal.

Tasa de Filtración Glomerular: Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo de los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman y normalmente se mide en mililitros por minuto (mL/min).

PRECIO DE LOS MEDICAMENTOS PRESCRITOS

Se buscó información acerca del precio de los medicamentos que fueron prescritos a los pacientes en su terapia farmacológica con el fin de conocer cuáles son los medicamentos más caros, esto porque el paciente tiene que costear la compra de los medicamentos prescritos para regresar a su estado de salud. y los resultados obtenidos muestran que los medicamentos más caros fueron: Denosumab con un precio de \$7,119.50; seguido de Ciclosporina con un costo de \$5,977, Ácido micofenólico con un precio de \$5,189.00, Renagel tiene un costo de \$4,793.50, Examestano con un precio de \$3,652.00; Letrozol cuesta \$2,901.50, los precios de los medicamentos se clasificaron en rangos de precio ya que es muy amplio los precios como se puede observar en la Tabla 9.

Tabla 9.-Tabla de medicamentos más caros	
Rango de precio (\$)	Medicamento
\$500-\$1000	Levodopa, Etoricoxib, Eprosartan, Clorhidrato de lercanidipino, Insulina lantus, Insulina glargina, Salmeterol con Fluticasona, Metformina/Sitagliptina, Linagliptina/Metformina, Telmisartan/Amlodipino, Seroquel, Ivabradina, Azatioprina, Tiotropio/Olodaterol, Ciprofibrato, Apixaban, Memantina, Hidroclorotizida/Irbesartan, Exetimibe/Simvastatina, Levetitacetam, Heparina, Vartalon, Insulina Mix, Fenofibrato, Dusterida + Tamsulosina, Trayenta, Aliskiren, Ezetimibe, Mirtazapina, Quetiapina, Nebivolol, Combivent, Sitagliptina, Rosuvastatina, Prasugrel, Glimепirida/Metformina, Calcipotriol, Finasteride, Glicazida, Atridiol
\$1100-\$2000	Bromazepam, Rivaroxaban, Hidroxiurea, Linagliptina, Talidomida, Alendronato, Bipap, Alfacetoanalogos, Eritropoyetina, Alprazolam, Levodopa/Carbidopa
\$2000-\$3000	Letrozol
\$3000-\$4000	Examestano
\$4000-\$5000	Renagel
\$5000-\$6000	Ciclosporina, Ácido micofenólico
\$6000-\$7000	Denosumab

Es importante ver el costo que tendría para el paciente su prescripción médica, porque se ha encontrado en la literatura que el costo de los medicamentos es una de las causas del incumplimiento terapéutico y puede causar que se agraven las comorbilidades del paciente, esto puede provocar un aumento en el número de

medicamentos prescritos y aun incremento en la incidencia de hospitalización y por lo tanto un alto costo en la atención médica.

AJUSTE DE DOSIS DE MEDICAMENTOS EN LA ENFERMEDAD

Tabla 5.- Recomendaciones de ajuste de dosis de medicamentos cuando en la enfermedad renal

FÁRMACO	DOSIS USUAL	ETAPA DE LA INSUFICIENCIA RENAL	1	2	3A
			TFG (ml/min/1.73 m2)	≥90	60-89
Captopril	25 mg c/8 hrs		25 mg	25 mg	25 mg
Enalapril	5-10 mg c/12 hrs		5-10 mg	5-10 mg	5-10 mg
Lisinopril	5-10 mg al día		5-10 mg	5-10 mg	5-10 mg
Ramipril	5-10 mg al día		5-10 mg	5-10 mg	5-10 mg
Atenolol	5-100 mg al día		5-100 mg	5-100 mg	5-100 mg
Bisoprolol	10 mg al día		10 mg	10 mg	10 mg
Amilorida	5 mg al día		5 mg	5 mg	5 mg
Espironolactona	50-100 mg al día		50-100 mg al día	50-100 mg cada 6 a 12 hrs	50-100 mg cada 6 a 12 hrs
Hidroclorotiazida	25-50 mg al día		25-50 mg	25-50 mg	25-50 mg
Clortalidona	25-50 mg al día		25-50 mg	25-50 mg	25-50 mg
Acarbosa	50-100 mg tres veces al día		50-100 mg tres veces al día	50-100 mg tres veces al día	Evitar
Glibenclamida	2.5-5 mg al día		2.5-5 mg	2.5-5 mg	No recomendado
Metformina	500 mg al día u 850 mg c/8-12 hrs		500 mg al día u 850 mg c/8-12 hrs	500 mg al día u 850 mg c/8-12 hrs	500 mg al día u 850 mg c/8-12 hrs
Fluconazol	200-400 mg cada 24 hrs		200-400 mg	200-400 mg	200-400 mg
Aciclovir	200-800 mg cada 4-12 hrs		200-800 mg cada 4-12 hrs	200-800 mg cada 4-12 hrs	200-800 mg cada 4-12 hrs
Amoxicilina	250-500 mg cada 8 horas		250-500 mg cada 8 horas	250-500 mg cada 8 horas	250-500 mg cada 8 horas
Levofloxacino	250-700 mg cada 24 hrs		250-700 mg cada 24 hrs	250-700 mg cada 24 hrs	250-700 mg cada 24 hrs
Nitrofurantoina	500-1000 mg cada 6 hrs		500-1000 mg cada 6 hrs	500-1000 mg cada 6 hrs	500-1000 mg cada 6 hrs
Pravastatina	10-20 mg al día	10-20 mg al día	10-20 mg al día	10-20 mg al día	

Rosuvastatina	5-40 mg al día		5-40 mg al día	5-40 mg al día	5-40 mg al día
Simvastatina	10-20 mg al día		10-20 mg al día	10-20 mg al día	10-20 mg al día
Alopurinol	300 mg al día		300 mg al día	75% de la dosis	75% de la dosis
Gabapentina	300-600 mg tres veces al día		300-600 mg tres veces al día	900-3600 mg tres veces al día	400-1400 mg dos veces al día
Levetiracetam	500-1000 mg cada 12 hrs		500-1000 mg cada 12 hrs	500-1000 mg cada 12 hrs	250-750 mg cada 12 hrs
Metotraxato	7.5-15 mg por semana		7.5-15 mg por semana	7.5-15 mg por semana	2.5-7.5 mg por semana
Ácido micofenólico	1-1.5 mg cada 12 hrs		1-1.5 mg cada 12 hrs	1-1.5 mg cada 12 hrs	1-1.5 mg cada 12 hrs
Mirtazapina	15-45 mg cada 24 hrs		15-45 mg cada 24 hrs	15-45 mg cada 24 hrs	30 mg cada 24 hrs
Paracetamol	500-650 mg cada 4-6 hrs		500-650 mg cada 4-6 hrs	500-650 mg cada 4-6 hrs	500-650 mg cada 6 hrs
Pentoxifilina	400 mg cada 8 hrs		400 mg cada 8 hrs	400 mg cada 8 hrs	400 mg cada 8 hrs
Pregabalina	150-600 mg cada 24 hrs		150-600 mg cada 24 hrs	150-600 mg cada 24 hrs	75-300 mg cada 24 hrs
Sulfasalazina	50 mg cada 6-8 hrs		50 mg cada 6-8 hrs	50 mg cada 6-8 hrs	Evitar
Topiramato	50-400 mg cada 12 hrs		50-400 mg cada 12 hrs	50-400 mg cada 12 hrs	25-200 mg cada 12 hrs
Tramadol	50-100 mg cada 6-8 hrs		50-100 mg cada 6-8 hrs	50-100 mg cada 6-8 hrs	50-100 mg cada 12 hrs
Sitagliptina			No se necesita ajuste	No se necesita ajuste	50 mg al día
Vidagliptina			No se necesita ajuste	No se necesita ajuste	No se necesita ajuste
Insulina			No se necesita ajuste	No se necesita ajuste	25% de la dosis
Nebivolol	2.5 mg al día		No se necesita ajuste	No se necesita ajuste	No se necesita ajuste
Lercandipino	10 mg cada 24 hrs		20 mg cada 24 hrs	20 mg cada 24 hrs	20 mg cada 24 hrs
Rivaroxaban	15 mg cada 24 hrs		15 mg cada 24 hrs	15 mg cada 24 hrs	15 mg cada 24 hrs
Apixaban	10 mg cada 12 hrs		No se necesita ajuste	No se necesita ajuste	No se necesita ajuste
Digoxina			No se necesita ajuste	No se necesita ajuste	25-75% de la dosis cada 36 hrs
Colchicina	1 mg cada 24 hrs		No se necesita ajuste	No se necesita ajuste	No se necesita ajuste

Alfacetoanalogos	4-8 tabs tres veces al día		4-8 tabs tres veces al día	4-8 tabs tres veces al día	4-6 tabs tres veces al día
Bezafibrato	200 mg cada 8 hrs		200 mg cada 8 hrs	200 mg cada 8 hrs	200 mg cada 12 hrs
Calcio	1-2 tab cada 24 hrs		1-2 tab cada 24 hrs	1-2 tab cada 24 hrs	1-2 tab cada 24 hrs
Ciprofibrato			Valorar función renal	Valorar función renal	Valorar función renal
Fenitoina	100 mg cada 8 hrs		No se necesita ajuste	No se necesita ajuste	No se necesita ajuste
Finasteride	5 mg cada 24 hrs		No se necesita ajuste	No se necesita ajuste	No se necesita ajuste
Gliclazida	30-120 mg cada 24 hrs		No se necesita ajuste	No se necesita ajuste	No se necesita ajuste
Glimepirida	1-4 mg cada 24 hrs		No se necesita ajuste	No se necesita ajuste	No se necesita ajuste
Hidralazina	12.5-50 mg cada 12 hrs		No se necesita ajuste	No se necesita ajuste	intervalos de dosis cada 8 hrs
Propafenona			No se necesita ajuste	No se necesita ajuste	20-30% de la dosis
Tamsulosina	0.24 mg cada 24 hrs		No se necesita ajuste	No se necesita ajuste	No se necesita ajuste
Telmisartan	20-80 mg al día		No se necesita ajuste	No se necesita ajuste	No se necesita ajuste

Muruganathan A, 2007; Munar M.Y., 2007; Mawer G.E., 1982; Matzke G.R, 2011;

AMM
Casa abierta al tiempo



La Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

Otorga la Presente
CONSTANCIA

a:

**María Guadalupe González Alba, Francisco
López Naranjo, Jaime Kravzov Jinich, Karina
Sánchez Herrera, Magdalena Madero Rovalo**



Por obtener el 1er lugar como **EXPOSITOR** del cartel titulado: "Principales Interacciones Fármaco-Fármaco en Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"" con el eje **TEMÁTICO FARMACOVIGILANCIA Y TECNIVIGILANCIA** en el **5to Simposio Iberoamericano en Farmacia Social "Dra. Marina Atagracia Martínez"**, "Farmacepidemiología, La Farmacia para Grandes Poblaciones.

Realizado en la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Ciudad de México, los días 21 y 22 de Junio de 2018.

M. en C. F. Francisco López Naranjo
Presidente del Comité Científico

Dr. Karina Sánchez Herrera
Coordinadora de la Licenciatura en
Química Farmacéutica Biológica



La Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

Otorga la Presente **CONSTANCIA a:**

Maria Guadalupe González Alba, Francisco López Nararajo, Jaime Kravzov Jimich, Karina Sánchez Herrera, Magdalena Madero Rovalo.

Por su participación como **EXPOSITOR** del cartel titulado "**Principales interacciones fármaco-fármaco en pacientes con insuficiencia renal crónica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez."**" con eje temático en **FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA** del 5to Simposio Iberoamericano en Farmacia Social "Dra. Marina Altgracia Martínez", "Farmacoepidemiología, La Farmacia para Grandes Poblaciones".

Realizado en la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Ciudad de México, los días 21 y 22 de Junio de 2018.



Fernando de León

Rafael Díaz García

Karina Sánchez Herrera

Dr. Fernando de León González
Rector de Unidad

Mtro. Rafael Díaz García
Director de la División de Ciencias
Biológicas y de la Salud

Dr. Karina Sánchez Herrera
Coordinadora de la Licenciatura de
Química Farmacéutica Biológica

_____ Otorga la presente _____

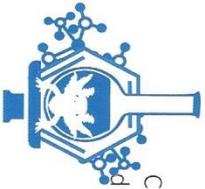
Constancia



*Maria Guadalupe González Alba, Francisco López
Naranjo, Jaime Kravzov Jinich, Karina Sánchez
Herrera, Magdalena Madero Rovalo*

a: _____

Como ganador del 2do. lugar en el eje temático de Farmacia Social y Farmacovigilancia durante el 2do Congreso Interuniversitario en QFB "La Química en Todas Partes" y la 3ra Feria Farmacéutica "Conozcamos más del Mundo Farmacéutico".



Realizado en la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco, Ciudad de México el 21 de Noviembre de 2017.



M. en C. Irvin Fabián Bonola Gallardo
Comité Científico del 2do Congreso Interuniversitario en QFB
"La Química en Todas Partes" y la 3ra Feria Farmacéutica
"Conozcamos más del Mundo Farmacéutico".

Dra. Karina Sánchez Herrera
Coordinadora de la Licenciatura en
Química Farmacéutica Biológica