



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

División de Ciencias Biológicas de la Salud
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica



Informe de servicio social

Título del Proyecto:

Farmacovigilancia en Pacientes Internados en el área de Nefrología (cuarto piso) en el Instituto Nacional de cardiología “Ignacio Chávez”

Lugar de Realización: Instituto Nacional de cardiología “Ignacio Chávez”

Fecha de Inicio: 4 de febrero de 2019

Fecha de Término: 4 de agosto de 2019

ALUMNO: Alan Orlando Valdivia Cobos

MATRICULA: 2142042084

Asesor Interno: M. en C. Francisco López Naranjo

Asesor Externo: Dr. Gustavo Seth Pastelín Hernández

CDMX NOVIEMBRE 2019

Agradecimientos

A mi familia:

Las familias pueden no ser perfectas, pero si están llenas de amor; muy probablemente esto no sea reflejado evidentemente, pero más allá de lo que como observadores podemos ver, existen muchos sentimientos involucrados, momentos que suceden en su interior de los que no nos podemos dar cuenta, pero lo que si podemos evidenciar y afirmar, es que la familia es el mayor órgano de toda sociedad, y lo mejor que podemos hacer es agradecerle a las cabezas o responsables de todas estas, gracias a cada persona que cada mañana despierta con la motivación y la incentivación para hacer de su familia un mejor grupo de personas cada día. Sin ustedes este triunfo jamás hubiese legado y ¡es un honor llevar su sangre y sus deseos en mis hombros, mil gracias donde quiera que estén!

Para Vanessa Paredes Medrano:

En los momentos oscuros has sido más que un faro que guía mi camino, eres mi soporte y la energía vital que necesito para continuar y seguir siendo el guerrero que nunca se rinde ante la adversidad. Gracias por darme más que un amiga, una compañera, más bien gracias por darme un universo, pero sobre todo gracias por ser la luz de mi hora más oscura, ¡Te Amo!.

Para Alejandro Leyva Uribe:

Como un amigo cercano, sin saber demasiado de mí, reflejaste cada noche un consejo que aportó bloques de construcción para que hoy pudiese ser el hombre y el profesionalista que soy. ¡Viva la Raza, viva los puños!.

Para la Lic. Lourdes Torres Peláez

Por ser una mujer trabajadora la considero un ejemplo a seguir, le agradezco de todo corazón el que me haya guiado, apoyado y abierto la puerta de farmacia y haberme hecho sentir como en familia con todo el equipo, le admiro y estoy en deuda por su entrega para el instituto.

Para Yoana Leyva López:

Como próximo colega he de reconocer el talento que posees y te agradezco las enseñanzas para ser un mejor profesionalista y dar un máximo rendimiento, elevando la calidad del gremio

Índice

Introducción	4
Antecedentes	5
Nefrología	7
Marco Referencial	16
Objetivo General:.....	17
Objetivos particulares:	17
Justificación.....	17
Metodología.....	18
Actividades.	19
Resultados.....	20
CASO REAL.....	29
Discusión de Resultados.....	30
Conclusiones.....	33
Referencias.	34
Antecedentes	40
Objetivo General:.....	43
Objetivos particulares:	43
Justificación.....	44
Metodología.....	45
Resultados.....	45
CASO REAL.....	53

Introducción

Durante la estancia hospitalaria, la seguridad del paciente debe ser la mayor prioridad, ya que es susceptible a acontecimientos externos y ajenos a la enfermedad que puedan agravar el estado de salud, desde la simple identificación correcta del paciente, la comunicación nula o deficiente entre el equipo multidisciplinario de salud o una mala praxis que puede derivar en un evento fatal. Derivado de esto, los errores en la medicación pueden propiciar al desarrollo de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y que constituyen en un problemática frecuente que de no atenderse rápida y oportunamente puede generar el incremento de la morbilidad y mortalidad, la cual es subestimada y por lo tanto costosa para el sistema sanitario y para la propia sociedad.

Una de las acciones correctivas para esta clase de errores, es el desarrollo de un sistema de medicación que abarque a todo el *personal* de la salud en todos sus servicios y que se pueda integrar en todas las fases del manejo y uso de medicamentos, este sistema debe integrar los procesos clínicos y administrativos relacionados para proporcionar una farmacoterapéutica segura. La prevalencia de la prescripción inapropiada de medicamentos fue reportada mayormente en la literatura médica y tuvo una fuerte correlación estadística con la presencia de polifarmacia, lo que genera un aumento directo de los costos tanto para un paciente como para una organización¹.

Se pudo determinar que los pacientes nefrópatas, que tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas a los medicamentos son aquellos que debido a la presencia de diversas enfermedades crónico degenerativos (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo e hipertiroidismo, entre otras), son vulnerables a una interacción farmacológica e incluso algún error en la prescripción y administración, por tal motivo, la ejecución e integración de un profesional farmacéutico al equipo de salud es vital, ya que él será una de las barreras de seguridad que pueda detener el progreso y proliferación de estos eventos indeseables.

Mediante la promoción del uso racional de medicamentos se puede disminuir el número de incidentes relacionado con la prescripción, a través de las acciones esenciales para la seguridad del paciente y en combinación con el desarrollo de la conciliación de medicamentos, definida como el proceso formal de valorar el listado completo de la medicación previa del paciente, contrastando con la prescripción farmacoterapéutica al ingreso, traslado y egreso; además en conjunto con la idoneidad de la medicación, proceso de análisis de la indicación farmacológica que todo paciente estará recibiendo durante su proceso de hospitalización y al alta hospitalaria, con ello podremos garantizar la seguridad, eficacia y eficiencia farmacoterapéutica del paciente.

Mediante un proceso de auditoria/inspección/verificación en la prescripción de medicamentos y que se pueda disminuir o evitar la incidencia de las interacciones farmacológicas potenciales por la administración simultanea de medicamentos. Se documenta igualmente el análisis de las dosis, frecuencias, vía de administración y las interacciones (potenciales o reales) que se asocien al medicamento-medicamento o medicamento-alimento, la duplicidad terapéutica y alergias. El análisis también comprende la composición de bases de datos internacionales de medicamentos en cuanto a la severidad de las interacciones y las recomendaciones para una segura prescripción y administración de medicamentos.

Antecedentes

Es indispensable tener un extenso conocimiento de la toxicidad derivada del consumo o aplicación de medicamentos genera especial preocupación entre los pacientes, los prescriptores, los dispensadores y las autoridades regulatorias las cuales son directamente una barrera de seguridad y por lo cual se ve amenazada por los errores en cualquier fase del manejo y uso de medicamentos y estos son una causa de agravamiento del estado de salud de los pacientes, debe considerar un aspecto importante en la estancia hospitalaria y puede ser esta la etapa crítica, para generar las medidas correctivas y no derive en un acontecimiento fatal.

La farmacovigilancia (FV) es una iniciativa global emprendida hace más de 45 años, con la finalidad de detectar oportunamente los riesgos inherentes al uso de fármacos. Entre algunos ejemplos que ilustran estos problemas, se encuentran los casos de muerte súbita en pacientes anestesiados con cloroformo, los casos de ictericia en pacientes tratados con arsenicales, el dietilenglicol, un solvente con propiedades tóxicas conocidas desde 1930 que dio lugar a miles de muertos. Hablando de casos específicos, la talidomida se sintetizó por primera vez en el año de 1954 por los laboratorios Chemie Grünenthal, en Alemania, conocida por sus efectos sedantes e hipnóticos, y utilizada como antiemético asociado al primer trimestre del embarazo, a mediados de los 50 era la tercera droga más vendida, sin toxicidad entonces reconocida, ya que fue probada en ratones a dosis 10,000 mg/kg sin observar efectos colaterales fatales. A finales de los 50 y principios de los 60 nacieron más de 12,000 niños con graves deformaciones congénitas, de madres que habían ingerido el fármaco, caracterizadas por desarrollos defectuosos en brazos, piernas o bien alteraciones masivas internas conocida como focomelia; sin embargo, en 1957 la talidomida empezó a utilizarse de una manera desmesurada causando que los números se incrementaran² esto dejo en visto la vulnerabilidad a que está sujeto un paciente tras la administración de medicamentos y que no existiera nada que regulara o reportara dichos eventos para el conocimiento público.

En México, la farmacovigilancia (FV) inicia desde 1995, con el Programa Notificación Voluntaria de sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM), con la participación de los laboratorios químicos farmacéuticos productores y la Secretaría de Salud, a través de La Dirección General de Insumos para la Salud, actualmente la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). A partir de este año, se crea el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) encargada de compilar la información referente la seguridad de todos los medicamentos a través del reporte de SRAM, eventos adversos (EA), reacciones adversas a un medicamento (RAM), eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas, provenientes de los profesionales de la salud, pacientes, comercializadores y distribuidores de toda la República Mexicana³.

En conjunto con la creación del Programa Notificación Voluntaria de SRAM, en México, se ha ido incrementando el número de notificaciones; estas se ingresan a la base de datos para su posterior evaluación y en caso de detectarse cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los mismos y vacunas con la participación de los laboratorios productores y la Secretaría de Salud, a través de la COFEPRIS, se da seguimiento oportuno y se emiten alertas a nivel nacional a profesionales de la salud para generación de alertas de seguridad que pueda disminuir la probabilidad de ocurrencia.

El 5 de julio de 2001, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el “Decreto de Creación de la COFEPRIS” que estableció la organización y funcionamiento de un órgano administrativo desconcentrado de la Secretaría de Salud, con autonomía técnica, administrativa y operativa, responsable del ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitarios en los términos de la Ley General de Salud y demás disposiciones aplicables, su objetivo, proteger a la población contra riesgos a la salud provocados por el uso y consumo de bienes y servicios, insumos para la salud, así como por su exposición a factores ambientales y laborales, la ocurrencia de emergencias sanitarias y la prestación de servicios de salud mediante la regulación, control y prevención de riesgos sanitarios y entre sus múltiples tareas destaca la Estrategia de Liberación de Medicamentos Genéricos para el ahorro de las familias, la cual tiene como objetivo ofrecer fármacos de calidad a bajo costo, contra las enfermedades que más aquejan a la población.

Sin embargo, se pudo observar la carencia de una norma que obligara a las instituciones a llevar a cabo actividades de FV, siendo este punto clave para que el Diario Oficial de la Federación publicara la “*NOM-220-SSA1-2016*”. *Instalación y Operación de Farmacovigilancia*, la cual establece los lineamientos para la instalación y operación de la Farmacovigilancia en el territorio nacional y a partir de

esta fecha el número de notificaciones se incrementó notablemente con la contribución de centros estatales, institucionales, así como, mediante el esfuerzo de todos los actores que integran el proceso de FV en el país⁴.

La farmacovigilancia en México la regulan los siguientes participantes:

- El Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Los Centros Estatales y Centros Institucionales de Farmacovigilancia.
- Los Centros Institucionales Coordinadores de Farmacovigilancia.
- Los profesionales de la salud.
- Los pacientes o consumidores

Nefrología.

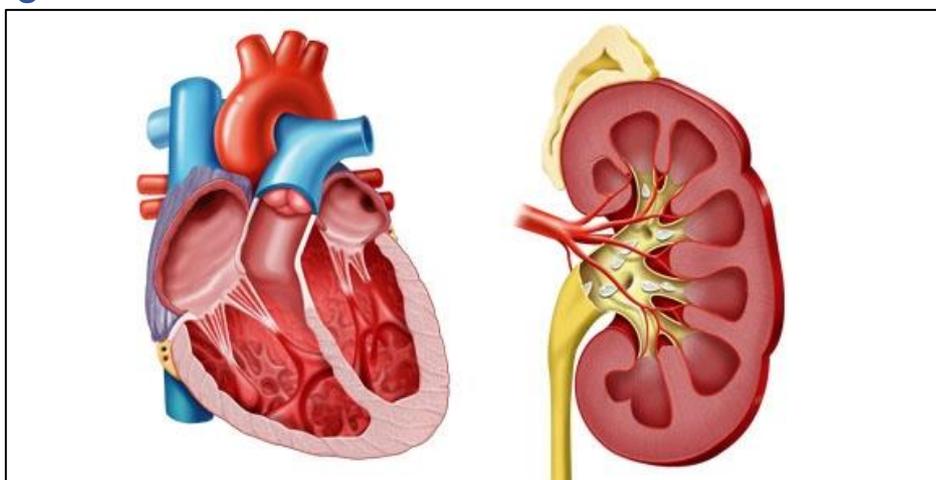


Imagen 1. Representación gráfica del Corazón y Riñón

El riñón es un órgano par que se ubica en la región retroperitoneal, entre el nivel de la doceava vértebra torácica y la tercera vértebra lumbar, su aspecto normal semeja un frijol de gran tamaño (Imagen 1.), el riñón derecho se ubica en posición más baja al ser desplazado por el hígado, tienen una longitud de 12 ± 2 cm, amplitud 6 cm y grosor 3 cm, su peso en un adulto normal es de 150 a 170 gramos. Por el hilio renal a cada riñón llega una arteria y egresa una vena, la vena renal del lado izquierdo es más larga que la del lado derecho, aspecto anatómico aprovechado por los cirujanos de trasplante, quienes preferencialmente lo utilizan en las nefrectomías de los donantes renales. La unidad funcional del riñón es la nefrona de las cuales hay aproximadamente un millón por cada riñón. Esta estructura se encuentra constituida por el glomérulo, túbulo contorneado proximal, rama descendente delgada, rama ascendente delgada, rama ascendente gruesa, túbulo contorneado distal, túbulo conector y túbulo colector (cortical y medular). Cada

túbulo colector recibe las terminales de seis túbulos conectores, y cada segmento nefronal está constituido por células con funciones de transporte específicas.

La barrera de filtración glomerular está compuesta por el endotelio fenestrado, membrana basal glomerular y célula epitelial visceral (o podocito) con pies que abrazan el asa capilar, entre pie y pie de podocito se encuentra el diafragma hendido. El endotelio tiene fenestraciones de 700 Å, por lo cual solo limita el paso de partículas de gran tamaño, como glóbulos rojos leucocitos y plaquetas. La membrana basal tiene un mejor efecto como barrera, el diámetro de los poros de la membrana basal glomerular es de 40-45 Å, por lo tanto moléculas con radio menor a 40 Å son libremente filtradas, aquí podemos incluir todas las proteínas de bajo peso molecular como la beta2 microglobulina y las hormonas. El riñón constituye el 0.5% de la masa corporal pero cerca del 25% del gasto cardiaco perfunde los riñones, de ahí que para un gasto cardiaco de 5 litros el flujo sanguíneo es de 1,5 litros/minuto, equivalente a un flujo sanguíneo renal de 600 ml/minuto. La tasa de filtración glomerular normalmente está cercana a 125 ml/ minuto, o 180 Litros por 24 horas, pero varía en condiciones normales con el sexo y edad. Puesto que solo una fracción del flujo plasmático es filtrable ello se conoce como fracción de filtración, y su valor es del 20% ($125 \times 100/600$). El flujo sanguíneo renal y la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) se mantienen normalmente en un rango muy estrecho gracias al fenómeno de autorregulación, de tal manera que cambios severos en la presión arterial sistémica pueden no modificarlos significativamente⁵.

En la autorregulación del flujo sanguíneo renal (FSR) y TFG intervienen dos mecanismos que finalmente actúan modificando el tono de la arteriola aferente: el mecanismo miogénico basado en propiedades intrínsecas de la musculatura lisa vascular, en forma tal que al aumentar la presión en las paredes de la arteriola aferente en forma refleja se genera contracción de las fibras musculares impidiéndose la modificación en el FSR y la retroalimentación (feedback) túbuloglomerular el cual se activa cuando se presenta alto filtrado glomerular, lo que genera excesivo aporte de cloruro de sodio a los segmentos distales, principalmente la macula densa, con aumento en sus concentraciones intracelulares, estimulándose la generación de Adenosina a partir del ATP y vasoconstricción de la arteriola aferente con disminución del filtrado glomerular; un tercer mecanismo también importante es el balance glomérulo tubular, que permite controlar el exceso de filtrado glomerular en presencia de incremento en el tono de la arteriola eferente⁶.

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como la disminución de la función renal, expresada por una TFG $< 60 \text{ mL/ min/1.73m}^2$ o como la presencia de daño renal durante más de 3 meses, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal

como albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen⁷.

Tras la confirmación diagnóstica, la ERC se clasificará según las categorías de FG y albuminuria y según la etiología (Imagen 2.). La causa de la ERC se establecerá según la presencia o ausencia de una enfermedad sistémica con potencial afectación renal o mediante las alteraciones anatomopatológicas observadas o presuntas⁸.

La evaluación del FG se llevará a cabo mediante la determinación de la creatinina sérica y una fórmula para estimar el FG, dicha determinación de creatinina sérica, se realizará mediante una prueba específica con trazabilidad adecuada a los estándares internacionales de referencia y con la mínima desviación respecto al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica. Las nuevas guías recomiendan el cambio de la ecuación para estimar el FG a la fórmula CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) de 2012⁹.

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g ³	30-300 mg/g ³	> 300 mg/g ³
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Imagen 2. Clasificación del filtrado glomerular según la Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012

De acuerdo con cifras oficiales, las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) representan 70% de todas las muertes. En gran medida el problema es consecuencia de falta de acción, desarticulación institucional y procesos mal encaminados. Podemos insistir que nos encontramos ante un problema mayúsculo, cuyas dimensiones e impacto en el acceso a servicios y en las finanzas del sector claman la atención necesaria¹⁰. Hoy día podríamos gastar ya 50% de todos nuestros recursos destinados a salud en ECNT, entre ellas la Enfermedad Renal Crónica, sin darnos cuenta de ello. La Enfermedad Renal Crónica es un problema de grandes dimensiones en México, cuyas proporciones e impacto, apenas hemos empezado a entender. El problema en su mayor parte es consecuencia de ECNT mal atendidas, que son el azote de las instituciones del sector, entre las que se

distinguen la obesidad, la diabetes, la hipertensión arterial sistémica, las dislipidemias, por mencionar las más importantes. Desafortunadamente a la fecha no contamos con información precisa, pues no existe en México un registro nacional CENTRALIZADO de casos de padecimientos renales, de gran valor para su caracterización, determinación de incidencias y prevalencias, análisis de costos, planeación de acciones y recursos, ya que muchas de las verdaderas causas de muerte que serían atribuibles a la enfermedad, en su progresión desde las etapas tempranas, quedan ocultas dentro de un genérico que casi siempre se reporta como muertes por enfermedades cardiovasculares¹¹.

Tratamiento.

Teniendo en cuenta la progresión del incremento de la IRC, tanto la monitorización cuidadosa como el tratamiento predialítico adecuado adquieren cada vez mayor importancia. Una valoración temprana por el nefrólogo ha demostrado un aumento en la supervivencia en esta población; esto y los beneficios del tratamiento con diálisis en el paciente en la actualidad.

- Detección de factores de reagudización y causas tratables de IRC.
- Prevenir o, en su caso, ralentizar la progresión de la IRC:

Modificación de la dieta: restricción proteica moderada (0,6-0,8 g/kg/día) en particular en pacientes con FG < 20 ml/min. La dieta debe contener unas calorías aproximadas de 35-40 Kcal/kg/día; de ellas, el 50-60% deben ser aportadas como hidratos de carbono y el resto con lípidos.

Control de la hipertensión arterial: medida más eficaz para ralentizar la progresión hacia la IRC. El objetivo se centra en mantener una TA diastólica aproximada a 80 mmHg. Se recomienda la reducción de la sal en la dieta, la eliminación del consumo de alcohol y el control del sobrepeso. Los Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y probablemente los Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) son considerados, desde el punto de vista farmacológico, como de elección, obteniendo mayores beneficios a mayor precocidad de uso. No olvidar que en ancianos con IRC avanzada o diabetes mellitus pueden provocar deterioro de la función renal e hiperpotasemia. Los diuréticos se administrarán en situaciones de hiperhidratación, debiendo ser de asa con FG < 30 ml/min.

Control de la hiperlipemia: su control podría tener un efecto beneficioso en su evolución. En numerosas ocasiones las medidas dietéticas resultan insuficientes, requiriendo la utilización de inhibidores de la HMG-CoA reductasa en hipercolesterolémicos y fibratos en hipertriglicéridémicos.

Control de la hiperglucemia: un control intensivo con el fin de evitar la microalbuminuria y, por consiguiente, la neuropatía asociada. Contraindicados el

uso de antidiabéticos orales (ADO) tipo sulfonilureas y biguanidas por el elevado riesgo de hipoglucemias severas y acidosis láctica, siendo necesario el uso de insulina para su control.

- Tratamiento sintomático de las complicaciones (total individualización con monitorización estricta del tratamiento).

Trastornos cardiovasculares: en la insuficiencia cardiaca congestiva es primordial, el control de la tensión arterial. La administración de diuréticos, la corrección de la anemia grave (Hb < 10) y de posibles arritmias (fibrilación auricular) ayudan en su tratamiento y prevención.

El diagnóstico de pericarditis indica el inicio de diálisis.

Trastorno del metabolismo del agua y del sodio: restricción hídrica en situaciones especiales (insuficiencia cardiaca (IC), HTA, edemas, hiponatremia...) vigilando probables cuadros de deshidratación. En IC adición de diuréticos de asa y, en ocasiones, tiazidas, para el control de edemas refractarios. En las fases poliúricas establecer balances exactos de líquidos (diuresis de 24 horas + 500 ml), de sodio (ionograma en orina de 24 horas) y de potasemia. Se recomienda, a su vez, una dieta hiposódica para el control de la HTA.

Hiperpotasemia: restricción de alimentos ricos en potasio (frutas, verduras, frutos secos). Corrección de la acidosis añadiendo, en casos necesarios, resinas de intercambio iónico, vigilando el estreñimiento.

Acidosis metabólica: debe controlarse con suplementos de bicarbonato sódico (2-6 g/día) para mantener niveles de bicarbonato en plasma en torno a 22 mEq/l. Se inicia tratamiento cuando el bicarbonato sérico es inferior a 18 mEq/l.

Hiperuricemia: se iniciará tratamiento con alopurinol si hiperuricemia > de 10 mg/dl o existe clínica de gota.

Anemia: tras valoración etiológica, en caso de que sea sintomática o el hematocrito inferior al 30%, estaría indicado el tratamiento con eritropoyetina (EPO) en dosis de 25-100 U/kg subcutánea 3 veces en semana hasta alcanzar un hematocrito del 31-36%. En casos de factores carenciales, iniciar tratamiento sustitutivo.

Alteraciones de la hemostasia: existe un riesgo de sangrado al producirse un aumento del tiempo de hemorragia secundaria a la disfunción plaquetar.

Síntomas gastrointestinales: traducen habitualmente un estado de uremia avanzada, siendo un indicador de inicio de tratamiento dializante una vez descartadas posibles causas sobreañadidas.

Síntomas neuromusculares: indican un estado de uremia terminal, constituyendo una de las indicaciones para el inicio de diálisis.

- Tratamiento sustitutivo renal: basado en la diálisis, bajo cualquiera de sus modalidades, o en el trasplante renal.
- a) **Diálisis:** se define como un tratamiento sustitutivo, que cumple como principal función la de la depuración a nivel renal. La inclusión de un paciente en un programa de diálisis se debe individualizar en función de las condiciones clínicas, físicas, mentales y sociales del mismo. No existe contraindicación alguna para desestimar este tipo de tratamiento únicamente por cuestiones de edad.

Actualmente existen dos modalidades de diálisis: diálisis peritoneal y hemodiálisis.

Diálisis peritoneal: depuración a través de la membrana peritoneal natural. Se trata de un tratamiento domiciliario, realizado por el propio enfermo tras un período de adiestramiento.

Hemodiálisis: tratamiento depurativo, realizado a través de un acceso vascular (catéter o fístula), con dirección hacia un circuito extracorpóreo y membrana artificial donde se produce la diálisis con regreso de la sangre una vez depurada, a través del acceso, al organismo.

Plasmaféresis: procedimiento por el que el plasma se separa de la sangre y se procesa para eliminar selectivamente algunos componentes. Una vez procesado se reinfunde al paciente. El recambio plasmático se define como el procedimiento por el que el plasma se separa de la sangre y lo sustituye un líquido de reposición. En la práctica clínica ambos términos se utilizan como sinónimos, aunque en la inmensa mayoría de las ocasiones se elimina el plasma separado de la sangre total y lo sustituye una solución de reposición isovolumétrica.

- b) **Trasplante renal:** constituye un tratamiento alternativo para la ERC. Los resultados en torno a la supervivencia han mejorado en los últimos años gracias a la meticulosidad en la selección del receptor, los cuidados perioperatorios y el uso de nuevos fármacos inmunosupresores, más seguros y eficaces, reduciendo de forma considerable los límites en torno a la edad del paciente previamente establecidos¹².

Donador de Órgano.

El tipo de donante consta siempre en el consentimiento informado para la intervención quirúrgica que firma el paciente antes de ir a quirófano y en la hoja del donante que acompaña el órgano. Éstos se clasifican en:

- Trasplante renal de donante vivo.
- Trasplante renal de donante cadáver sin factor de riesgo renal.
- Trasplante renal de donante cadáver con factor de riesgo renal.
- Trasplante renal de donante cadáver a corazón parado (NHBD).

El tipo de donante no condiciona en especial los cuidados intraoperatorios del enfermo, pero debemos esperar una respuesta diferente del injerto según este tipo, sobre todo en lo que respecta a diuresis postoperatoria.

Técnica Quirúrgica.

Los riñones pueden ser implantados en una fosa ilíaca (trasplante heterotópico) o en la fosa renal izquierda (trasplante ortotópico). El trasplante ortotópico obliga a colocar al enfermo en posición lateral y arqueado, estos enfermos son más complejos (más riesgo cardiovascular). En algunos casos se puede hacer sustitución aortobifemoral y la colocación del injerto renal en el mismo acto quirúrgico (colabora cirugía vascular). Este hecho alarga la intervención y modifica los cuidados debido al pinzamiento prolongado de la aorta y la heparinización endovenosa del enfermo.

Tratamiento Farmacológico.

- La analgesia se pueden realizar mediante catéter peridural (Metadona 4-6 mg/8 h peridural) durante las primeras 24h alternando con Paracetamol ev (1 gr/8h iv). Esta pauta es suficiente en la mayor parte de los casos. Eventualmente pueden utilizarse la Bupremorfina (1/2-1 cada 8 h sbc). Es aconsejable evitar los AINES por el riesgo de nefrotoxicidad).
- Protección gástrica: Ranitidina 50 mg/12 iv (2-3 d) y posteriormente vía oral (150 mg/12h). En caso de antecedentes de úlcera duodenal o en pacientes sintomáticos se aconseja omeprazol (40 mg/24 h vo/iv).
- El tratamiento diurético se utilizará para forzar la diuresis en las siguientes circunstancias: Presencia de necrosis tubular aguda (NTA) oligúrica y especialmente en situaciones de sobrepeso (fenómeno habitual en los primeros días post-TR). Se emplea furosemida a dosis variables (20-80 mg /4-6-8-12h iv o en perfusión continua en casos severos 250-500 mg/24h iv).
- La hipocalcemia (Calcio iónico < 1) se tratará con Gluconato Cálcico (1-2 viales/8h iv) aunque suele resolverse durante las primeras 24-48 h.
- Profilaxis de trombosis venosa profunda. Se suele reservar para pacientes obesos o que precisan encamamiento prolongado o en pacientes con riesgo

de enfermedad tromboembólica. Se realiza con heparina de bajo peso molecular.

- El tratamiento hipotensor se individualizará en función de las necesidades del paciente. No es infrecuente tener que prescribir hipotensores a lo largo del ingreso hospitalario (especialmente si el paciente ya tenía antecedentes de hipertensión). Se emplean habitualmente: antagonistas del calcio (amlodipino, lercanidipino, nifedipina retardada), diuréticos (furosemida), Beta-bloqueantes (bisoprolol, atenolol) o alfabloqueantes (doxazosina). En el post-operatorio inicial se intentará evitar los IECA o ARAI por el riesgo de disfunción renal o el diltiazem o verapamil por la interacción con la Ciclosporina/Tacrólimus.
- En caso de anemia asintomática y a la espera que el injerto renal inicie la producción endógena de eritropoyetina, se puede administrar de forma exógena eritropoyetina recombinante y ferroterapia.
- La medicación habitual del paciente en diálisis se suspende en el post-trasplante a excepción de aquellos tratamientos imprescindibles (antiepilépticos, antianginosos, hormonas tiroideas, etc).

Monitorización del tratamiento inmunosupresor.

Se realizará la prescripción de los fármacos inmunosupresores de forma individualizada y siguiendo los protocolos individualizados. Es habitual para el tratamiento inmunosupresor: Basiliximab, Tacrólimus, Micofenolato de Mofetil en conjunto de esteroides. En pacientes de alto riesgo inmunológico (hiperinmunizados o retrasplantes con pérdida del injerto previo en el primer año) se emplea cuádruple terapia (Timoglobulina-tacrolimus-micofenolato-esteroides). Si el donante vivo tiene edad avanzada (> 60años) se utiliza basiliximb-sirolimus-micofenolato mofetil-esteroides.

La monitorización de los inmunosupresores constituye una herramienta primordial en el tratamiento del trasplante. Existe un estrecho margen terapéutico entre la toxicidad y el riesgo de presentar un rechazo. Por otra parte existe una elevada variabilidad interindividual para las mismas dosis que obliga a monitorizar el tratamiento. El tratamiento inmunosupresor se monitorizará de forma habitual cada 24-72h. Para ajustar la dosis más adecuada para el paciente. La situación funcional del injerto también influye en los niveles deseados. Se pueden monitorizar los siguientes fármacos: Ciclosporina, Tacrólimus, Ácido micofenólico o Micofenolato de mofetil.

El protocolo básico consiste en la determinación valle predosis del fármaco (C_{min}) en Ciclosporina, Rapamicina, Tacrolimus, Ac. Micofenólico y determinación a las 2 horas (C₂) de la administración para mejor ajuste de los valores de Ciclosporina.

Actualmente se puede realizar un perfil farmacocinético del tratamiento inmunosupresor. La utilidad reside en que el área bajo la curva y la Cmax donde los niveles blanco recomendados 15 ng/mL y se han relacionado con la eficacia inmunosupresora con una sensibilidad mayor que la Cmin (5 ng/mL, niveles valle predosis) no obstante, no se suele realizar de rutina.

Profilaxis de las enfermedades infecciosas.

A pesar de conocer el status serológico antes del trasplante, se realiza una nueva determinación el mismo día del trasplante para conocer eventuales modificaciones. En el momento del ingreso se analiza: antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), virus de la hepatitis C (VHC), RNA-VHC, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), IgG e IgM citomegalovirus (CMV), IgG-VEB, IgG-Toxoplasma, entre otros.

Evolución del trasplante renal.

La evolución habitual se caracteriza por una progresiva mejoría en la condición clínica del paciente con una rápida evolución hacia la normalización de la función renal. En líneas generales, nos podemos encontrar fundamentalmente con tres situaciones:

- I. Pacientes con excelente función renal. Es la situación ideal, y de hecho la más frecuente (más del 90%) en el trasplante de donante vivo. La diuresis es excelente, no existen requerimientos de diálisis y la función renal se normaliza rápidamente alcanzando valores normales en los primeros días pos-trasplante. En estas circunstancias, no se requieren excesivos controles excepto constantes vitales, volumen de diuresis, bioquímica sanguínea y valores séricos de anticalcineurínicos (en el caso de que estos estén incluidos en el protocolo inmunosupresor).
- II. Pacientes con moderada disfunción renal. En estos pacientes, la evolución suele ser con mantenimiento de diuresis y una lenta mejoría de la función renal. Si la función renal mejora progresivamente, aunque de manera lenta, no se suelen requerir otros controles diferentes a los del apartado anterior. Probablemente necesitaremos estudios complementarios (Ecografía y/o Renograma) en el caso de que la función renal se estabilice en valores superiores a la normalidad o muestre algún moderado deterioro. En estos casos habrá que descartar alguna moderada obstrucción o también toxicidad por anticalcineurínicos.
- III. Pacientes con retraso de la función del injerto (necrosis tubular aguda). La necrosis tubular aguda (NTA) post-trasplante se define como la necesidad de diálisis en la primera semana post-trasplante debido a un estado de oliguria o anuria con persistencia de la insuficiencia renal. Si bien es una

complicación relativamente frecuente en el trasplante renal de donante cadáver, es muy excepcional en TR de donante vivo¹³.

Marco Referencial

Farmacovigilancia: La OMS define a la farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. Todos los medicamentos pueden producir reacciones adversas, esto se debe a muchos factores que tienen que ver con el cómo y dónde actúa un medicamento en el organismo, así como con la respuesta del mismo ante el medicamento¹⁴.

Reacción adversa a medicamentos (RAM): Según la OMS, “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”. Nótese que esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. En la actualidad se excluye las intoxicaciones o sobredosis. Respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el hombre. En esta descripción es importante ver que se involucra la respuesta del paciente, que los factores individuales pueden tener un papel importante y que el fenómeno es nocivo (una respuesta terapéutica inesperada, por ejemplo, puede ser un efecto colateral pero no ser una reacción adversa).

Sospecha de reacción adversa a medicamento (SRAM): a cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurra después de la administración de uno o más medicamentos.

Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVI): se definen como: manifestación(es) clínica(s) o evento médico¹ que ocurre después de la vacunación y es supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización. La temporalidad dependerá de cada una de las vacunas.

Error en la medicación (EM): se define como cualquier acontecimiento evitable en el que la dosis de medicamento que recibe el paciente difiere de la recetada por el prescriptor o de la que establecen las políticas y procedimientos del hospital.

Evento adverso (EA): cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento¹⁵.

Objetivo General:

Colaborar en la calidad de atención farmacológica de los pacientes que ingresen al servicio de Nefrología, con la finalidad de detectar oportunamente problemas relacionados a la medicación (interacciones farmacológicas, errores de medicación, SRAM, etc.), disminuyendo así la probabilidad de incidencia con intervenciones farmacéuticas adecuadas.

Objetivos particulares:

- Introducir de manera satisfactoria al Químico Farmacéutico en el equipo de salud para garantizar la idoneidad del tratamiento farmacológico.
- Garantizar que el 100 % de los pacientes que ingresen al servicio de nefrología tengan una medicación idónea.
- Colaborar con el equipo multidisciplinario de salud a favor del mejor tratamiento posible para los pacientes.
- Evaluar las ventajas, nocividad, eficacia y riesgos que pueden presentar los medicamentos, evitando efectos adversos.
- Brindar educación al paciente y su familia a cerca de la relevancia clínica de una adecuada prescripción y su cumplimiento.
- Disminuir la probabilidad de ocurrencia de problemas relacionados a la medicación.
- Promover de forma efectiva el uso racional de medicamentos. (URM)

Justificación.

La Insuficiencia Renal es un padecimiento que consiste en la pérdida progresiva, permanente e irreversible de las funciones de los riñones, entre ellas: la capacidad de filtrar sustancias tóxicas de la sangre, la eliminación natural de líquidos y la capacidad endócrina (producción de hormonas). Esto es un llamado de atención para un mejor conocimiento de las enfermedades renales, así como de su prevención y tratamiento oportunos. Dicho esto, es de vital importancia generar medidas en las terapias que no incrementen la gravedad de la condición generada por la enfermedad. Diversos estudios reportan que aproximadamente del 2.4 al 12.0% de todas las admisiones hospitalarias están relacionadas con las RAM. Adicionalmente del 5 al 8% de los pacientes hospitalizados experimentan RAM graves y 0.05 al 0.44% fatales. Por otra parte, se ha determinado que 5 al 10% de los costos hospitalarios están relacionados con las RAM y la mayoría de los estudios acerca de la incidencia de las RAM han sido publicados en Estados Unidos o en países europeos, los estudios reportados son heterogéneos y presentan cierta variabilidad en la metodología por lo que sus resultados no se pueden extrapolar debido a su carencia de estandarización^{16,17}. Por lo tanto, el atender estas dos

grandes problemáticas para el sector salud es de vital importancia el generar acciones que sean más efectivas y den resultados contundentes al menor tiempo y costo posible, por lo tanto, la aplicación de barreras como la idoneidad y la conciliación de medicamentos pueda repercutir positivamente en la farmacoterapia, disminuyendo así considerablemente los problemas relacionados con medicamento (PRM).

Metodología.

El siguiente estudio es de tipo prospectivo, longitudinal y transversal, en el cual se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron por más de un día al servicio de nefrología, excluyendo aquellos que eran donadores de riñón, dado que la farmacoterapia de dichos pacientes se enfoca en disminuir las molestias y/o dolor y mediante un análisis estadístico se obtuvieron datos de gran relevancia clínica.

Actividades.

En la siguiente tabla se detalla las actividades realizadas durante el periodo de revisión.

Secuencia	Actividad	Personal
1	Ejecución del proceso de <u>conciliación</u> de medicamentos.	Enfermería, Farmacovigilante
2	Elaborar y actualizar un perfil farmacoterapéutico para cada paciente, evaluando toda la farmacoterapia.	Farmacovigilante
3	Entrevistar a los pacientes con la intención de obtener toda información pertinente que pueda contribuir con la prescripción (posibles RAMS, alergias no identificadas previamente o alguna otra manifestación).	Farmacovigilante
4	Validar la prescripción de los medicamentos una mediante el uso de bases de datos internacionales de medicamentos (<i>iDoctus, Micromedex, MedScape, UptoDate, Pudmed, Elsevier, entre otras</i>) <u>monitoreando los medicamentos, dosis, frecuencia, vía y horario de administración.</u>	Farmacovigilante
5	Notificar a través de intervenciones farmacéuticas durante el pase de visita médico, los problemas relacionados a la medicación y donde el medico evalúa las correcciones para las terapias.	Farmacovigilante Medico Prescriptor
6	Educar al paciente y/o familiar sobre la correcta administración de sus medicamentos y el resguardo correcto de los mismos.	Farmacovigilante
8	Desarrollar bases de datos estadísticas que representen gráficamente el desarrollo de las actividades para la prevención de los errores de la medicación.	Farmacovigilante

Tabla 1: Cuadro de actividades.

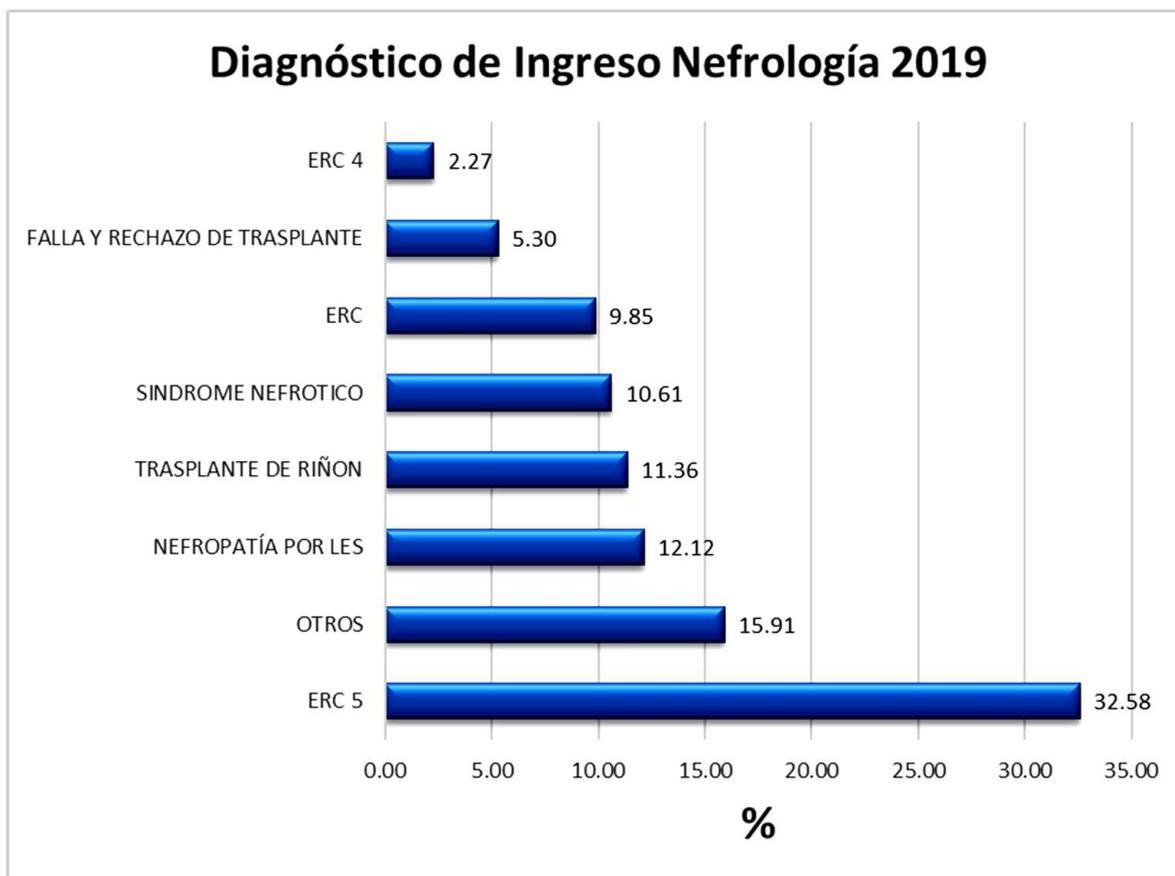
Resultados

Los resultados obtenidos en el servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez al llevar a cabo el proceso de validación de la idoneidad de la prescripción médica durante en el periodo comprendido de febrero-agosto de 2019, están reflejados en la tabla 2. Con una "n" poblacional de 136 pacientes, se resalta un alto índice de comorbilidades entre ellas la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS).

NEFROLOGÍA		
n=136		
<u>FEBRERO-AGOSTO 2019</u>		
Género	MASCULINO	55.14%
	FEMENINO	44.85%
Edad 40 ± 14	<40	58.14%
	40-60	25.73%
	>60	15.44%
Polifarmacia	≤4 MEDICAMENTOS	19.85%
	≥ 5 MEDICAMENTOS	80.15%
Días de estancia hospitalaria	8±6	

Tabla 2 Resultados estadísticos del servicio de Nefrología FEBRERO-AGOSTO 2019

Observando una predominancia del 55.14% del género masculino con un mínimo de edad de 18 años y un máximo de edad de 84 años; así mismo contamos con una media en la estancia hospitalaria de 11 días y que en su mayoría ingresaron con Insuficiencia Renal Crónica etapa 5 lo que indica que el filtrado glomerular (criterio de clasificación de enfermedad renal por National Kidney Foundation) es menor a 15 mL/min/1.73 m² (31.02%), Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en donde dicha patología determina un incremento significativo en la morbi-mortalidad del paciente siendo en múltiples estudios el predictor más importante de morbimortalidad¹⁸ y en el periodo de revisión se manifestó con el 11.76%, de igual manera se presentó un índice del 11.03% de pacientes protocolizados para trasplante renal, así mismo se manifestó la presencia de pacientes con el diagnóstico de Síndrome Nefrótico (SNF) como se puede ver representado en la gráfica 1.



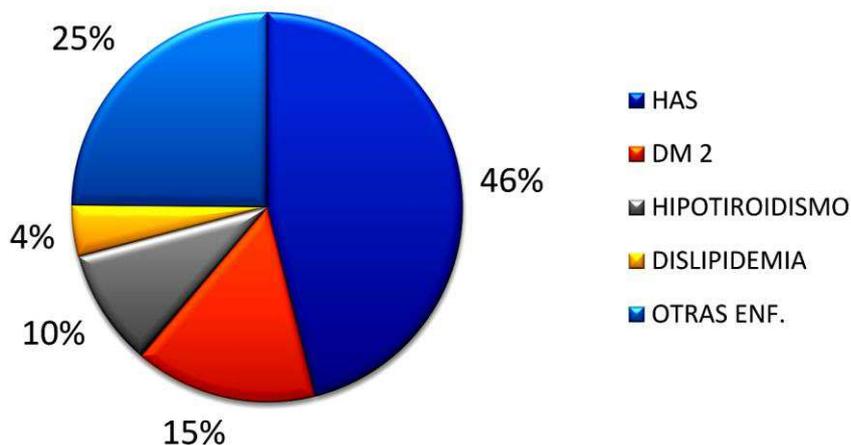
Grafica 1. Diagnóstico de ingreso al servicio de Nefrología Feb-Ago.

El 11.03% de los pacientes presentó alguna alergia conocida a algún medicamento, fueron reportadas al cuerpo de médicos adscritos para generar acciones correctivas, así mismo el 79.41% de los pacientes ingresados ya contaban con una medicación previa a su ingreso hospitalario, lo que deja ver la necesidad de llevar a cabo el procedimiento de conciliación que permita garantizar que los pacientes reciban todos sus medicamentos de uso crónico o que exista alguna justificación clínica para su cambio o suspensión.

Durante la revisión se encontró que el 46% de ellos padecían Hipertensión Arterial Sistémica, 15% Diabetes Mellitus Tipo II, 10% Hipotiroidismo, y 4% algún tipo de Dislipidemia, mientras que el 25% de los pacientes presentaron otras enfermedades como: anemia, cáncer, estenosis uretral, entre otras (Grafica 2). Así mismo todas estas enfermedades crónicas pueden ser precedentes a que exista una mayor prescripción de medicamentos y una mayor incidencia en la presencia de problemas relacionados al uso de medicamentos. Las enfermedades crónico degenerativas son una de los principales factores de riesgo hacia la salud donde existe una alta probabilidad de desarrollar una insuficiencia renal crónica que deriva en la Enfermedad Renal Crónica (ERC), se demostró que durante la estancia hospitalaria

un paciente nefropata en base a su polifarmacia tiene mayor incidencia de presentar de 1 a 2 interacciones farmacológicas y con ello la probabilidad de presentar consecuencias o efectos reales ante la combinación de medicamentos interaccionantes, por consecuencia de efectos secundarios o por la SRAM.

Enfermedades Crónico-Degenerativas



Grafica 2. Principales comorbilidades del servicio de Nefrología FEBRERO-AGOSTO 2019.

Como se puede apreciar en la *tabla N°3*, en el 79.18% de los pacientes hospitalizados se identificaron interacciones farmacológicas, así mismo, las de mayor relevancia clínica son en las que interactúan los mismos medicamentos y son catalogadas como **GRAVES** mostrando una incidencia 57.96% y con mayor riesgo de presentar efectos reales, las moderadas con un 2.85% y las de menor impacto clínico medicamentos y alimentos con 18.36%.

Tipo de interacciones farmacológicas que se identificaron en el servicio de Nefrología.			
		Resultados	
Tipo de interacción		número de interacciones	Porcentaje (%)
Medicamento - Medicamento	Graves	142	57.96%
	Moderadas	7	2.86%
Medicamento-Alimento		45	18.37%
Sin interacciones		51	20.82%
Total		245	100%.

Tabla 3. Tipo de interacciones farmacológicas identificadas

El impacto crítico que tienen las interacciones, es grave, ya que los efectos de la interacción atenúan la enfermedad del paciente aumentando el peligro a la vida o incremento de las lesiones al paciente poniendo en riesgo la viabilidad de los órganos en pacientes protocolizados y para garantizar el máximo beneficio, se debe prevenir y evitar estas combinaciones y sin olvidar o menospreciar las interacciones moderadas generando daño progresivo que va deteriorando la situación clínica del paciente y requiere un monitoreo más riguroso sobre los signos vitales o algún cambio que pueda experimentar el paciente con una significancia clínica.

En cuanto al mecanismo de las interacciones farmacológicas se clasificaron en farmacocinéticas ya que puede manifestarse una alteración en cualquier fase del sistema de absorción (Micofenolato de Mofetil con Omeprazol: El uso simultáneo puede reducir la exposición al ácido micofenólico (MPA), el metabolito activo del micofenolato Mofetil), distribución (Ciclosporina con Micofenolato de Mofetil: El uso concurrente puede provocar una disminución de la distribución en plasma de micofenolato a causa de una inhibición de la recirculación enterohepática), metabolismo (Tacrólimus con prednisona: El uso simultáneo puede dar como resultado una disminución de las concentraciones mínimas de Tacrólimus y un mayor riesgo de rechazo de órganos mediado por citocromo CYP3A o eliminación (Paracetamol con Isonizida: debido a la posibilidad de que la isoniazida induzca citocromo CYP2E1, puede aumentar la retención de los metabolitos tóxicos de acetaminofén) lo que puede conducir a efectos tóxicos o ineficacia terapéutica con un porcentaje de incidencia de 47.35%, en cuanto a interacciones con mecanismo farmacodinámico, las cuales son aquellas que tienen influencia del fármaco sobre receptores y órganos en los que actúa con una incidencia del 31.84% tal y es el caso de la administración de Tacrólimus con zumo de toronja ya que esta interacción favorece el incremento de las concentraciones de inmunosupresor debido a una inhibición del metabolismo de Tacrólimus mediado por CYP3A

Interacciones farmacológicas Medicamento-Medicamento							
Interacción	Inciden cia	Porcent aje	Mecanis mo	Interacción	#	%	Mecanis mo
acenocumarol- enoxaparina	1	0.68	FD	metocloprami da-tacrolimus	4	2.72	FD
alopurinol-enalapril	8	5.44	FD	metocloprami da-tramadol	1	0.68	FC
alprazolam- haloperidol	1	0.68	FD	micofenolato de mofetil- dexlansopras ol	1	0.68	FC
alprazolam- midazolam	1	0.68	FD	micofenolato de mofetil- omeprazol	18	12.24	FC
alprazolam-sertralina	1	0.68	FD	moxifloxacino -olanzapina	1	0.68	FD
amlodipino/clopidog rel	1	0.68	FD	moxifloxacino -prednisona	1	0.68	FD
amlodipino- tacrolimus	1	0.68	FC	nifedipino- prednisona	14	9.52	FD
aspirina-furosemida	1	0.68	FD	nifedipino- tacrolimus	1	0.68	FD
atorvastatina- complejo b	1	0.68	FD	prednisona- ibuprofeno	2	1.36	FD
azatioprina-enalapril	1	0.68	FD	prednisona- tramadol	5	3.4	FC
bezafibrato- atorvastatina	1	0.68	FC	sertralina- haloperidol	1	0.68	FD
bisoprolol/insulina acción intermedia	1	0.68	FC	tacrolimus- amlodipino	1	0.68	FC
carbonato de calcio- levotiroxina	1	0.68	FC	tacrolimus- hidroxicloroqu ina	2	1.36	FD
ciclosporina- furosemida	1	0.68	FD	tacrolimus- metocloprami da	2	1.36	FD
ciclosporina- micofenolato de mofetil	2	1.36	FC	tacrolimus- micofenolato de mofetil	4	2.72	FC
ciclosporina- prednisona	1	0.68	FD	tacrolimus- olanzapina	1	0.68	FD
dexametasona/talido mida	1	0.68	FD	tacrolimus- omeprazol	4	2.72	FD
enalapril-cloruro de potasio	1	0.68	FD	tacrolimus- prednisona	38	25.85	FC
enalapril- espironolactona	6	4.08	FD	imprimina- propafenona	1	0.68	FD
enalapril-losartan	1	0.68	FD	isoniazida- paracetamol	1	0.68	FD
enoxaparina sodica- acenocumarina	1	0.68	FC	lidocaína- metoprolol	1	0.68	FC
fluconazol-tramadol	1	0.68	FD	metocloprami da-insulina humana de acción intermedia (NPH)	1	0.68	FD

furosemida-insulina humana de acción intermedia (NPH)	1	0.68	FD	metoclopramida-insulina humana de acción rápida	1	0.68	FD
hidroxicloroquina-moxifloxacino	1	0.68	FD	metoclopramida-olanzapina	1	0.68	FD
hidroxicloroquina-olanzapina	1	0.68	FD	metoclopramida-sulfato de morfina	2	1.36	FD
TOTAL	38	25.84		TOTAL	109	74.13	
TOTAL= 100							
Interacciones farmacológicas Medicamento-Alimento							
Interacción	Inciden- cia	Porcent aje	Mecanis mo	Interacción	Inciden- cia	Porcent aje	Mecanis mo
enoxaparina sodica-apio	3	6.67	FD	levotiroxina-soya	1	2.22	FD
heparina-aguacate	2	4.44	FD	tacrolimus-zumo de toronja	39	86.67	FC
TOTAL	5	11.11		TOTAL	40	88.89	
TOTAL= 100							

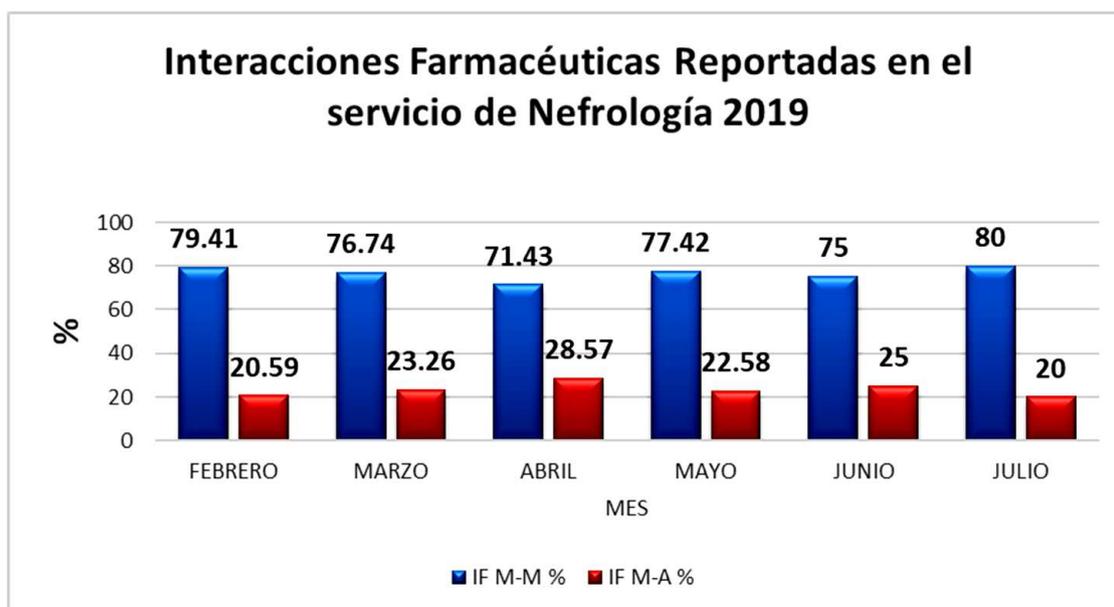
Tabla N°5 Interacciones, incidencia y mecanismos de acción del servicio de Nefrología Fc: Farmacocinética, Fd: Farmacodinámica FUENTE: base de datos de idoneidad nefrología 2019

Las interacciones predominantes entre los medicamentos, de acuerdo con lo reportado en la tabla 5, fueron entre inmunosupresores y hormona corticosuprarrenal, los esteroides tienen una potente acción antiinflamatoria inhibiendo la proliferación y el reclutamiento celular e inhibición de las síntesis de prostaglandinas, donde la coadministración de inmunosupresión está relacionada con la interrupción de las señales de proliferación de linfocitos T y así bloquear la síntesis de interleucina 2, pero como efecto secundario puede reducir la actividad terapéutica del inmunosupresor, donde la acción medica fue monitorear niveles sanguíneos del inmunosupresor y ajustar dosis. La administración conjunta de *Tacrólimus-Prednisona* y *Tacrólimus-Micofenolato de mofetil (MPA)* fueron las combinaciones que con más frecuencia; En el primer caso el Tacrólimus, un sustrato de las enzimas del citocromo P4503A4 y la glicoproteína P (P-gp), pueden dar lugar a una reducción en los niveles orgánicos del inmunosupresor generando descenso o perdida completa de la actividad terapéutica, conduciendo a un alto riesgo del rechazo de trasplante por parte del organismo. El mecanismo es la disminución del aclaramiento del fármaco debido a la inhibición competitiva de la actividad del CYP450 3A4 (farmacocinético). La relación de la dosis de esteroides y de Tacrólimus es de vital monitoreo para garantizar un afectivo funcionamiento del órgano trasplantado pues esta combinación hace vulnerable a las concentraciones de Tacrólimus puedan variar desproporcionadamente según el paciente y dicho monitoreo permite alcanzar los niveles óptimos en estos pacientes de forma segura. Estos medicamentos actúan en diferentes fases del ciclo celular para inhibir la activación o la proliferación de linfocitos T, que son los principales mediadores del

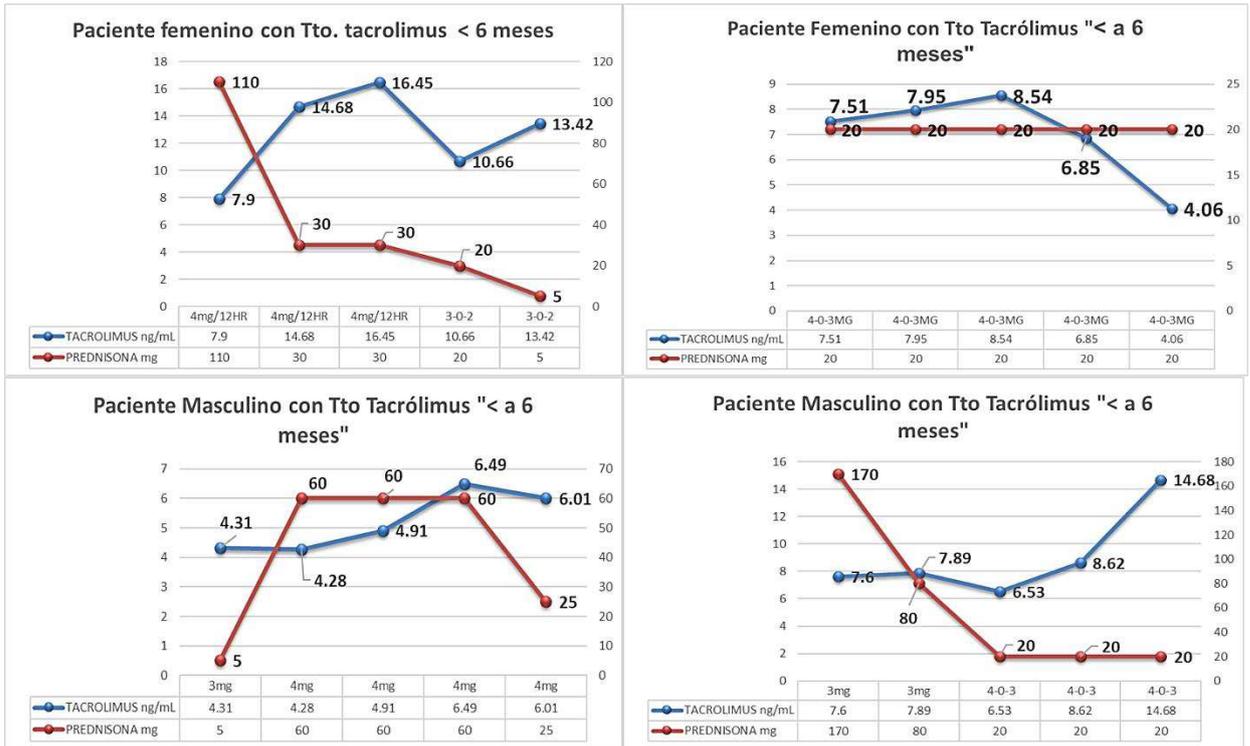
rechazo celular agudo. Así mismo se reportó una incidencia significativa de la interacción Micofenolato de Mofetil con antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBP) ya que por sí mismo el MPA puede generar úlceras gastrointestinales y es necesario proteger al paciente de estas lesiones, la interacción puede afectar la disolución, disminuyendo de la absorción de MPA (o su metabolito activo) cuando se aumenta el pH gástrico.

Las interacciones entre medicamentos no es más que la sospecha de existencia de cualquier modificación cualitativa o cuantitativa del efecto de un medicamento debido a la administración de otro; estas interacciones pueden causar sobredosis graves (efectos tóxicos) o mortales, o pueden provocar que los medicamentos lleguen a niveles tan bajos que sean ineficaces.

Del periodo de revisión se eligieron dos pacientes de cada mes para llevar el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de Tacrólimus en la ración a las dosis del mismo en combinación con su dosis correspondiente de Prednisona. El criterio de elección fue aquellos que pacientes que fueron trasplantados en un periodo menor a 6 meses y aquellos que superen a los 7 meses y cuyo tratamiento inmunosupresor sea de Tacrólimus (Grafica 3).

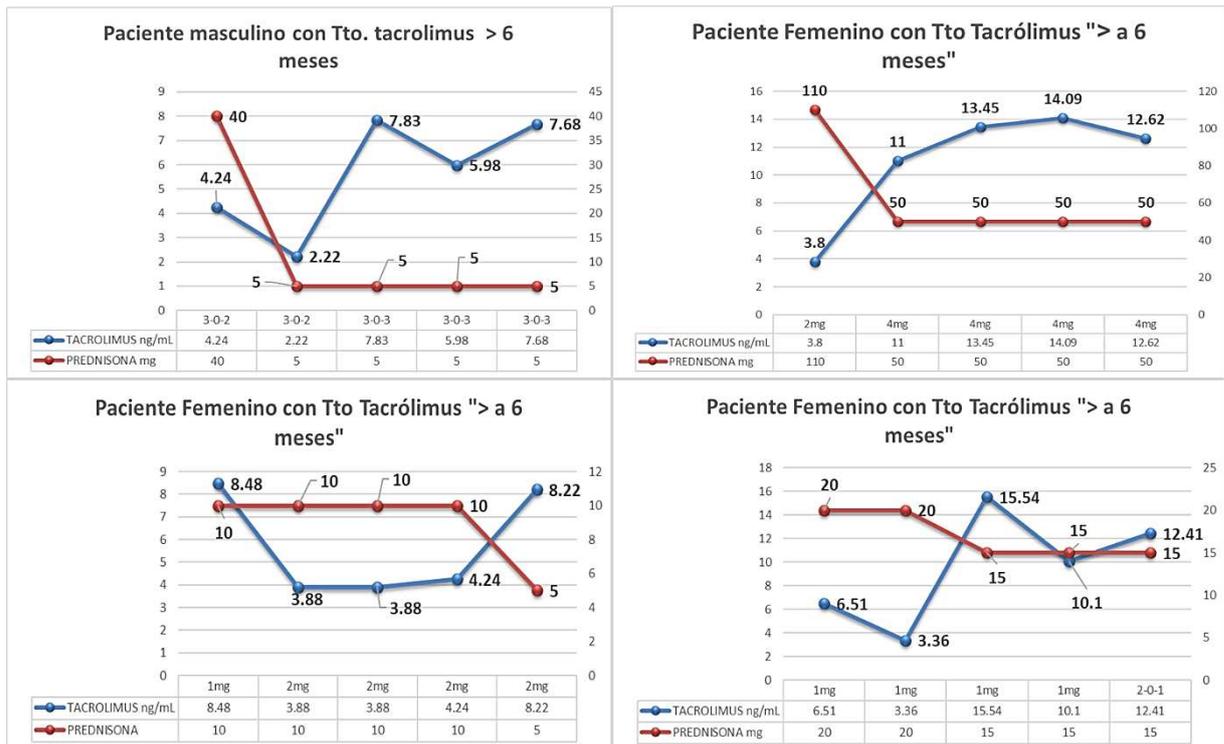


Grafica 3. Resumen mensual de interacciones (IF): Medicamento-Medicamento (M-M) y Medicamento-Alimento (M-A)



Grafica 4. Pacientes con trasplante Renal menor a 6 meses con Tto. De Tacrólimus y Prednisona.

De la gráfica 4, de las diversas concentraciones de Tacrólimus demostraron una tendencia en los pacientes post-trasplantados menores a 6 meses donde a mayor dosis de Prednisona menor concentración plasmática de Tacrólimus y dependiendo del esquema y su disminución de la dosis del corticoide se podían alcanzar las metas esperadas del inmunosupresor, pero gracias a que se reajusta las dosis de inmunosupresor elevándolas y haciendo evidente el monitoreo permanente y constante de los análisis sanguíneos para garantizar que el órgano trasplantado no sea rechazado o exista algún fallo.



Grafica 5. Pacientes con trasplante Renal mayor a 6 meses con Tto. De Tacrólimus y Prednisona

Respecto a pacientes post-trasplantados en un periodo mayor a 6 meses y con tratamiento de Prednisona e inmunosupresor con Tacrólimus representados en la gráfica 5 y donde podemos apreciar que en dosis de mantenimiento de corticoide e inmunosupresor puede favorecer la interacción farmacológica desencadenado deficiencia en los niveles de Tacrólimus y hasta el reajuste en el esquema de dosificación de prednisona es donde se puede alcanzar las metas de los niveles y así mermar el avance del fallo o rechazo de órgano. El monitoreo constante en estos pacientes es vital, al igual que la educación del manejo y uso responsable de los medicamentos reduciendo la probabilidad de las alteraciones de los niveles plasmáticos del inmunosupresor.

Referente a las interacciones medicamento-alimento, podemos destacar que tuvo más prevalencia entre la terapia de mantenimiento de inmunosupresión (Tacrólimus) con zumo de toronja. Esta interacción es de vital atención ya que se conoce que un agente inmunosupresor, se metaboliza principalmente por las enzimas hepáticas CYP3A y donde se podría esperar que los medicamentos coadministrados que inhiben este sistema enzimático, aumenten las concentraciones plasmáticas de Tacrólimus y cuando se coadministra con zumo de toronja inhibe el sistema CYP3A presentando mayores niveles de Tacrólimus (15 ng/mL) e incurrir en un mayor riesgo de efectos adversos.

CASO REAL

Reacción alérgica a “**CAPTOPRIL**”



Imagen 3. Paciente femenino del servicio de NEFROLOGÍA que manifestó reacción alérgica a CAPTOPRIL

Caso: Femenina de 26 años sin alergias conocidas, con antecedentes de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Hipertensión Arterial Sistémica, Síndrome de Cushing. Seguía tratamiento de LES de Tacrólimus 2mg/12 horas, Amlodipino 5mg/12 horas, Micofenolato de Mofetil 500mg/8 horas, Prednisona 50mg//24 horas. Fue llevada a procedimiento de tomografía y presentó presión arterial elevada, se le administró 25mg de Captopril vía oral 25mg como dosis única, para atender la crisis hipertensiva, posterior al procedimiento fue llevada a piso y durante la entrevista de conciliación la paciente manifestó problemas para respirar e inflamación de rostro, se consultó con la enfermera y el médico adscrito por el edema de cara e iniciar las maniobras pertinentes administrando carga de epinefrina. A la exploración presentó T^a 37,7 °C y edema de cara, labios mejillas, lengua y cuello; no había lesiones en tórax, ni en miembros superiores o inferiores (Imagen 3).

Analizando el caso podemos definir que independientemente del agente productor de la anafilaxia, la reacción está mediada por la inmunoglobulina E (IgE), que aparece cuando el antígeno (Ag) alcanza el torrente circulatorio. Cuando el Ag

reacciona con la IgE sobre los basófilos y mastocitos, se generan o liberan histamina, leucotrienos (agentes activos de la llamada "sustancia reactiva lenta de la anafilaxia"(SRS-A)) y otros mediadores. Estos mediadores causan la contracción del músculo liso y la dilatación vascular que caracteriza a la anafilaxia. La disnea y los síntomas gastrointestinales, se deben a la contracción del músculo liso; mientras que la vasodilatación y la extravasación de plasma hacia los tejidos causan urticaria y angioedema, ocasionando una disminución en el volumen de plasma efectivo, siendo esta la causa principal del shock. El líquido se extravasa hacia los alveolos y produce edema pulmonar y angioedema obstructivo de vías aéreas superiores, si la reacción es prolongada podría llegar a producir arritmias y shock cardiogénico lo que responde o fundamenta lo acontecido¹⁹

Discusión de Resultados.

Con este trabajo documental, estimamos que los pacientes durante la hospitalización fueron susceptibles a un incremento de la clasificación del daño renal y está relacionada con el manejo de medicamentos, en especial pacientes con antecedentes de hipertensión o insuficiencia cardíaca en los cuales se encuentran implicados fármacos cardiovasculares que atenúan la progresión de la ERC durante la hospitalización. Por lo tanto, estos pacientes son especialmente vulnerables a la alteración de la función renal durante el ingreso y para prevenir los episodios de ERC, sería necesario prestar especial atención a las dosis de los medicamentos cardiovasculares, especialmente a las de los diuréticos y otros antihipertensivos, y evitar algunas combinaciones como por ejemplo con los Anti Inflamatorios No Esteroides (AINE), ya que algunos pueden disminuir la efectividad del tratamiento antihipertensivo cuando se utilizan simultáneamente con antihipertensivos, en especial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, bloqueadores beta y antagonistas de los receptores de angiotensina²⁰. Además, en la medida de lo posible se deberán prevenir factores de riesgo como la depleción de volumen, deshidratación e hipotensión durante la hospitalización. En nuestro estudio, los antihipertensivos como el Enalapril o Losartan son algunos de los cuales podemos encontrar interacción farmacológica de los cuales se debe monitorear con especial atención dado que pueden diezmar dicha progresión de la insuficiencia.

Por otro lado los inmunosupresores como el Tacrólimus en coadministración de prednisona, y medios de contraste u otros fármacos inductores e inhibidores del CYP3A4 pueden ocasionar que se manifieste una disminución o incremento de su biodisponibilidad, algunos medicamentos pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad dado que se ha relacionado con frecuencia con del incremento la creatinina y el nitrógeno ureico en la sangre (BUN) que son indicativos del

incremento del daño a la nefrona²¹. En la estancia hospitalaria a pesar de las medidas preventivas recomendadas en las terapias no bastan para garantizar el avance del deterioro del riñón y por lo tanto se deben atender las diversas comorbilidades que acompañan esta lesión.

En México desde el año 2010, las enfermedades crónicas no transmisibles contribuyeron con el 71% de la carga global de la enfermedad. Entre los años 1990 y 2010, la mortalidad en el sexo masculino cambió sus tendencias, especialmente la ERC aumentó sus cifras exorbitantemente y pasó de ser la vigésima a la quinta posición de enfermedades que provocan muerte prematura, mientras que la cardiopatía isquémica pasó de la novena a la segunda posición. Así, en México la ERC contribuye con el 25% de las muertes por diabetes mellitus, 28% de las muertes relacionadas con cardiopatía hipertensiva y con el 6% de las defunciones por nefritis y nefrosis. Así mismo en México este componente representa 25% de las muertes por diabetes, 28% de las muertes relacionadas con cardiopatía hipertensiva y sólo 6% de las defunciones que la Dirección General de Información en Salud clasifica como nefritis y nefrosis²².

En este trabajo se demostró que la ERC se diagnosticó de igual manera en hombres que en mujeres y que posiblemente gracias a los factores de riesgo de aparición de la nefropatía están presentes de manera desproporcionada en los pacientes en ambos sexos de esta muestra de estudio. Con relación al grupo de análisis, se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos de edad y la prevalencia de ERC. Este resultado podría deberse a que los cambios en la filtración glomerular a causa del envejecimiento que en forma teórica deben mantenerse se mantienen en 140ml/min/1.73m² hasta los 30 años, y a partir de ese momento, la filtración glomerular desciende de forma lineal en unos 8ml/min/1.73m² por década²³ y de acuerdo con el estudio realizado por *Guzmán, et al.* y con sustento en los resultados obtenidos podemos determinar que en la actualidad tiene mayor incidencia el desarrollo de las nefropatías subsecuentes a diversas comorbilidades en los varones a diferencia lo reportado en el artículo que demuestra un ligero empate en los números de incidencia entre hombres y mujeres. Dicho esto es atribuible el descuido en la atención de las diferentes comorbilidades que incrementan el deterioro de los órganos vecinos incrementando la incidencia de las nefropatías. Podemos definir que en el riñón existe un proceso de autorregulación que mantiene constante el flujo de sangre y la presión capilar intraglomerular, a pesar de fluctuaciones en la presión arterial media. Este mecanismo de autorregulación del flujo y la presión hidrostática glomerular constituye un elemento importante en la protección glomerular, ya que en modelos animales el incremento de la presión intraglomerular se relaciona con susceptibilidad para desarrollar daño renal. La HAS, una enfermedad de muy alta prevalencia (alrededor de un 30-45% en la población general, con un marcado aumento a edades más avanzadas), y

siendo el riñón uno de los órganos diana más importantes, no es de extrañar que la lesión vascular renal secundaria a la HAS, nefroangioesclerosis (NAE) o nefrosclerosis, sea una de las causas más importantes de insuficiencia renal crónica²⁴ y esto lo podemos ver representado por nuestro alto índice de pacientes con dicha enfermedad (47%) que fueron susceptibles en el agravamiento de la lesión renal y requirieron atención primaria.

En cuanto a la diabetes, si esta no es controlada adecuadamente provocara que el nivel de azúcar en la sangre aumente, generando cuadros de hiperglucemia y esta a su vez dañara a los tejidos generando lesiones en: riñones, corazón, vasos sanguíneos, ojos, pies y nervios; cuando el azúcar se acumula puede producir engrosamiento o endurecimiento en las arterias y en los vasos sanguíneos, por ende, la presión arterial aumenta, causando más problemas cardiovasculares presentes el resultado será fatal²⁵.

En la terapia de inmunosupresión, un meta-análisis que comparó que Tacrólimus contra ciclosporina como pauta de inmunosupresión primaria en el trasplante renal, mostró que a un año, Tacrólimus es superior que ciclosporina, mejorando la supervivencia del injerto y previniendo el rechazo agudo, pero aumenta la incidencia de diabetes postrasplante, y los efectos neurológicos y gastrointestinales²⁶. Por lo tanto el uso en la terapia es la base para determinarlo como el medicamento de excelencia y donde se debe hacer énfasis en la importancia del monitoreo farmacológico en ambas etapas del trasplante (preparación y mantenimiento) pues esta se puede verse afectada en las concentraciones plasmáticas por diversos factores dado que el Tacrólimus también es sustrato de la glicoproteína P (P-gp), producto del gen de resistencia a fármacos (MDR1). La P-gp es una bomba de salida dependiente de adenosintrifosfato (ATP) que contribuye a la protección del cuerpo de toxinas ambientales, limitando su absorción a partir del lumen gastrointestinal o incrementando su excreción biliar y urinaria. Varios estudios han reportado que la farmacocinética de Tacrólimus está inversamente relacionada con la cantidad de MDR1 en el intestino y en estudios recientes sugirieron que gran parte de la variabilidad que está asociada con Tacrólimus, es debida a diferencias genéticas en la expresión de CYP3A4 y P-gp, esto incluye la variabilidad interindividual, ya que existe evidencia de que afroamericanos y latinos tienen menor biodisponibilidad de Tacrólimus que los caucásicos²⁷ y dicho lo anterior podría dar respuesta parcial a la variabilidad de las concentraciones y donde se debe contemplar como un criterio de evaluación en la monitorización de la terapia. Por otro lado el apego terapéutico a la terapia inmunosupresora es lo más importante para garantizar la viabilidad del órgano trasplantado y repercute directamente la responsabilidad en el paciente y donde debe seguir las instrucciones del médico tratante, estar pendiente de las consultas de seguimiento y realizarse estudios

cuantitativos de Tacrólimus para determinar puntos de variación crítico y ejercer las medidas pertinentes para remediarlo.

Conclusiones

Como culminación, en nuestro estudio podemos determinar que los pacientes con ERC o alguna nefropatía deben tener una atención integral y de alta calidad, que durante la hospitalización en servicios médicos y quirúrgicos, se pudo relacionar el incremento del daño renal con medicamentos de las diversas terapias. De estos, los más frecuentemente implicados fueron fármacos utilizados para tratar enfermedades cardiovasculares como diuréticos o los inhibidores del sistema renina-angiotensina u otros como los inmunosupresores, algún AINE y por último el medio de contraste como insumo para el diagnóstico que tiene altas probabilidades de generar alguna reacción alérgica en los pacientes y es por esto que el farmacovigilante tiene un papel fundamental como herramienta auxiliar para el análisis detallado sobre las terapias y así poder generar una intervención oportuna con los médicos tratantes que derivaran en una alternativa que sea viable y segura. La intervención en la estancia hospitalaria del farmacovigilante es una barrera crítica de seguridad, que debe considerarse para el desarrollo de las diversas terapias farmacéuticas y que de esta forma sea incluido como parte vital del equipo de salud.

Además, los pacientes con daño renal tienen un índice alto de relación con antecedentes patológicos cardiovasculares que de descuidarse progresara el daño, donde es vital la atención y el manejo adecuado de ellas, cosa que en la práctica es un tanto complicada por lo que considero 3 principales razones: 1. el desconocimiento de cómo llevar el tratamiento adecuado y donde es vital la capacitación del farmacovigilante sobre el uso racional de los medicamentos, el cual también es responsabilidad de los médicos tratantes, pero por razones ajenas, no es llevada de forma adecuada; 2. El paciente tiene una tendencia a que en cuanto siente mejoría, deja la medicación a un lado y de igual forma la manera en la que comen se ve alterada y regresan a los viejos hábitos dañinos como el alcohol, cigarro o los productos altos en contenido de azúcar; 3. Por último y no menos importante el aspecto económico impide en algunas ocasiones continuar con la medicación o con algún procedimiento vital para mantener las funciones renales tales como las plasmaféresis o las diálisis que si no es por alguna fundación, es difícil mantenerlas. En este sentido es vital la capacitación no solo al paciente, si no a la familia o personas que interactúan con el paciente, para mantener ese uso de medicamentos de una forma racional y segura. Queda claro que en la actualidad es difícil hablar del tratamiento estándar en inmunosupresión, puesto que no sólo aparecen nuevos fármacos, sino que también se añaden nuevas estrategias de tratamiento y de monitorización, aunque parece implícito parece la monitorización

de Tacrólimus y así fundamentarse en la concentración sanguínea permanentemente para no cambiar el abordaje de la terapia aunque exista la tendencia de la polifarmacia en la terapia que pueda alterar dichas concentraciones.

Como recomendación final es vital establecer la capacidad de apoyo que tiene un farmacovigilante durante el desarrollo de la terapia como parte vital de equipo de salud, ya que puede viciarse el uso de ciertos medicamentos en las terapias en las cuales puede generar un evento adverso. El establecer esta importancia con el servicio de médicos tratantes, cuerpo de enfermería y el servicio de nutrición incrementaría de una forma exponencial la calidad del servicio hospitalario, el entendimiento que todo personal del equipo de salud es vital es algo fundamental e imperativo y de igual manera fundamentar que nadie afectara la praxis de ningún integrante del equipo.

Referencias.

1. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. Clinics in geriatric medicine. [citado 18 abril 2019] 2012;28(2):173-86 Disponible en: https://medstopper.com/files/Polypharmacy_adverse-drug_reactions_geriatric.pdf
2. Parra Lucan Ma. La responsabilidad civil por medicamentos y productos sanitarios a la luz del caso de la talidomida. Revista CESCO de Derecho de Consumo, [Internet]. 2013 [citado 18 abril 2019];8:130-46. Disponible en: <https://revista.uclm.es/index.php/cesco/article/view/410/352>
3. Rodríguez JL, García JL, Giral C, Hernández D y Jasso L. Farmacovigilancia I. El inicio, Rev Med IMSS [Internet]. 2004 [citado 18 abril 2019];42(4):327-9. Disponible en: <http://salud.edomexico.gob.mx/html/descarga.php?archivo=Medica/FARMACO%20VIGILANCIA-I.PDF>
4. RENNKE H G, DENKER B M; Renal Pathophysiology, the essentials; third edition; Baltimore; Lippincott William and Wilkins; 2010; 1- 378.
5. COFEPRI. [Internet]. Cimzaragoza.files.wordpress.com. 2019 [citado 18 April 2019]. Disponible en: <https://cimzaragoza.files.wordpress.com/2014/03/fv03.pdf>
6. Rennke H, Denker B. Renal pathophysiology National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification [Internet] 2010. [citado 18 de Abril 2019] Disponible en: https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. [Internet] 2002 [citado 27 de Julio 2019] Disponible en: https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf

8. Tamayo y Orozco J, Lastiri Quirós H. La enfermedad renal crónica en México Hacia una política nacional para enfrentarla [Internet]. 1st ed. México: Intersistemas; 2016 [citado 27 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/publicaciones/ultimas_publicaciones/ENF-RENAL.pdf
9. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). [Internet] 2005 [citado 27 de Julio 2019];39(2 Suppl 1):S1-266 Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2009-CKD-Controversy-Conf.pdf>
10. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, de Francisco ALM, et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. [Internet] 2013 [citado 27 de Julio 2019] Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-documento-consenso-recomendaciones-sobre-utilizacion-articulo-S1695403313003317>
11. Hernández Ugalde Felipe, Álvarez Escobar María del Carmen, Martínez Leyva Grecia, Junco Sánchez Víctor Luís, Valdés Gasmury Ivette, Hidalgo Ruiz Maricela. Polifarmacia en el anciano. Retos y soluciones. Rev.Med.Electrón. [Internet]. 2018 [citado 27 de Julio 2019] ; 40(6): 2053-2070. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000602053&lng=es.
12. Fernández-García J, Cervantes-Maldonado H, Zarazúa-Juárez M, Reyes-Rodríguez D, Castellanos-Olivares A. Protocolo anestésico para trasplante renal del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI [Internet]. 2019 [citado 22 de Agosto 2019];40:176-189 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma173e.pdf>
13. Cofan Federico, Torregrosa Jose-Vicente. Manejo clínico del paciente trasplantado renal de donante vivo. Arch. Esp. Urol. [Internet]. 2005 Ago [citado 22 de Agosto de 2019] ; 58(6): 531-536. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142005000600010&lng=es
14. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos [Internet]. 2019 [citado 19 de Mayo 2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>
15. COFEPRIS. Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos. [Internet] Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; 2018 [citado 18 mayo 2019]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/293842/03_NOM-220_Gu_aSRAMVerFin_2018-01-25.pdf
16. Durán-Arenas Luis, Ávila-Palomares Paula D, Zendejas-Villanueva Rodrigo, Vargas-Ruiz María Magaly, Tirado-Gómez Laura L, López-Cervantes Malaquías. Costos directos de la hemodiálisis en unidades públicas y privadas. Salud pública Méx [revista en la Internet]. 2011 [citado 18 de Mayo 2019] ; 53(Suppl 4): 516-524. Disponible en:

- http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011001000016&lng=es.
17. Salas Rojas Silvia Guadalupe, Pérez Morales María Eugenia, Meléndez López Samuel Guillermo, Castro Pastrana Lucila Isabel. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. Rev. mex. cienc. farm [revista en la Internet]. 2012 Septiembre [citado 28 de Abril 2019] ; 43(3): 19-35. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300003&lng=es.
 18. Danila, Maria & Pons-Estel, Guillermo & Zhang, Jie & M Vilá, Luis & D Reveille, John & Alarcon, Graciela. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: Data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. Rheumatology [Internet]. 2009 [citado 19 de Mayo 2019] 48. 542-5. 10.1093. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2722801/>
 19. Nicolás Sánchez F. J., Moreno Arias G., Gort Oromí A., Sarrat Nuevo R. M., Nicolás Sánchez M. E., Cabau Rubies J.. Angioedema asociado a captopril. An. Med. Interna (Madrid) [Internet]. 2007 [citado 2019 Ago 19] ; 24(11): 562-563. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007001100013&lng=es.
 20. Villa J, Cano A, Franco D, Monsalve M, Hincapié J, Amariles P. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos [Internet]. Elsevier.es. 2019 [citado 29 de Agosto 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-S021265671400050X>
 21. K.A.Guzmán Guillén, J.C.Fernández de Córdoba Aguirre, F.Mora Bravo, J.Vintimilla Maldonado. Prevalencia y factores asociados a enfermedad renal crónica. [revista en la Internet]. 2014 [citado 11 de Julio 2019]; 77, 108-113. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0185106314000055>
 22. Cristina Canal, Rodrigo Pellicer, Carme Facundo, Silvia García-García, Rosario Montañés-Bermúdez, César Ruiz-García, Mónica Furlano, Iara Karlla Da Silva, José A. Ballarín, Jordi Bover. Tablas para la estimación del filtrado glomerular mediante la nueva ecuación CKD-EPI a partir de la concentración de creatinina sérica. [revista en la Internet];39:4: 339-454[citado 11 de julio de 2019]; Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v34n2/original_breve.pdf
 23. S.Torres-CondeJ.Herrador-ParedesL.Muñoz-AbadM.J.Lozano-FernándezJ.Pozuelos-Estrada. Nefroangioesclerosis hipertensiva, a propósito de un caso con proteinuria en rango nefrótico, sin hipoalbuminemia ni edema. [revista en la Internet];41(tomo 8): e75-e77 [citado 18 de Julio 2019]; Disponible en: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rpmesp/v34n3/1726-4642-rpmesp-34-03-00570.pdf
 24. Lozano Rafael, Gómez-Dantés Héctor, Garrido-Latorre Francisco, Jiménez-Corona Aída, Campuzano-Rincón Julio César, Franco-Marina Francisco et al . La carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y desafíos para el sistema de salud en México. Salud pública Méx [revista en la Internet]. 2013 [citado 29 de Abril 2019] ;

- 55(6): 580-594. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013001000007&lng=es.
25. Halbesma N, F. Jansen D, W. Heymans M, P. Stolk R, E. de Jong P, T. Gansevoort R. Development and Validation of a General Population Renal Risk Score [Internet]. [citado 20 de Abril 2019]. Disponible en:
<https://pdfs.semanticscholar.org/d9d9/bad28613eb4c4c3fde87f89da6681a5e03df.pdf>
26. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. [revista en la Internet]. 2005 [citado 20 de Abril 2019];(4):CD003961. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1246079/>
27. Reyes-Pérez Herlinda, Medeiros-Domingo Mara. Uso de tacrolimus en pediatría. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [revista en la Internet]. 2006 [citado 2019 Ago 12]; 63(4): 276-285. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462006000400010&lng=es.

Vo. Bo. del asesor interno.
M. en C. Francisco López Naranjo

Vo. Bo. del asesor externo.
Dr. Gustavo Seth Pastelín Hernández



Casa abierta al tiempo
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

División de Ciencias Biológicas de la Salud
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica



Informe de servicio social

Título del Proyecto:

Farmacovigilancia en Pacientes Internados en el área de
Nefrología (cuarto piso) en el Instituto Nacional de cardiología
“Ignacio Chávez”

Lugar de Realización: Instituto Nacional de cardiología “Ignacio Chávez”

Fecha de Inicio: 4 de febrero de 2019 Fecha de Término: 4 de agosto de 2019

ALUMNO: Alan Orlando Valdivia Cobos MATRICULA: 2142042084
Dirección: San Isidro It.17, Pedregal de Santa Úrsula Coapa, 04600, Coyoacán,
CDMX

Teléfono: 5560329109

Correo: alanovc@outlook.com

Asesor Interno: M. en C. Francisco López Naranjo

Asesor Externo: Dr. Gustavo Seth Pastelín Hernández

CDMX NOVIEMBRE 2019

Vo. Bo. del asesor interno.
M. en C. Francisco López Naranjo

Vo. Bo. del asesor externo.
Dr. Gustavo Seth Pastelín Hernández

Resumen.

Los errores en la medicación pueden propiciar al desarrollo de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y que constituyen en un problemática frecuente que de no atenderse rápida y oportunamente puede generar el incremento de la morbilidad y mortalidad, la cual es subestimada y por lo tanto costosa para el sistema sanitario y para la propia sociedad. Una de las acciones correctivas para esta clase de errores, es el desarrollo de un sistema de medicación que abarque a todo el *personal* de la salud en todos sus servicios y que se pueda integrar en todas las fases del manejo y uso de medicamentos, este sistema debe integrar los procesos clínicos y administrativos relacionados para proporcionar una farmacoterapéutica segura¹.

Mediante la promoción del uso racional de medicamentos se puede disminuir el número de incidentes relacionado con la prescripción, a través de las acciones esenciales para la seguridad del paciente y en combinación con el desarrollo de la conciliación de medicamentos, definida como el proceso formal de valorar el listado completo de la medicación previa del paciente, contrastando con la prescripción farmacoterapéutica al ingreso, traslado y egreso; además en conjunto con la idoneidad de la medicación, proceso de análisis de la indicación farmacológica que todo paciente estará recibiendo durante su proceso de hospitalización y al alta hospitalaria, con ello podremos garantizar la seguridad, eficacia y eficiencia farmacoterapéutica del paciente.

Antecedentes

Es indispensable tener un extenso conocimiento de la toxicidad derivada del consumo o aplicación de medicamentos genera especial preocupación entre los pacientes, los prescriptores, los dispensadores y las autoridades regulatorias las cuales son directamente una barrera de seguridad y por lo cual se ve amenazada por los errores en cualquier fase del manejo y uso de medicamentos y estos son una causa de agravamiento del estado de salud de los pacientes, debe considerar un aspecto importante en la estancia hospitalaria y puede ser esta la etapa crítica, para generar las medidas correctivas y no derive en un acontecimiento fatal.

La farmacovigilancia (FV) es una iniciativa global emprendida hace más de 45 años, con la finalidad de detectar oportunamente los riesgos inherentes al uso de fármacos. A finales de los 50 y principios de los 60 nacieron más de 12,000 niños con graves deformaciones congénitas, de madres que habían ingerido el fármaco, caracterizadas por desarrollos defectuosos en brazos, piernas o bien alteraciones masivas internas conocida como focomelia; sin embargo, en 1957 la talidomida empezó a utilizarse de una manera desmesurada causando que los números se incrementaran² esto dejó en visto la vulnerabilidad a que está sujeto un paciente tras la administración de medicamentos y que no existiera nada que regulara o

reportara dichos eventos para el conocimiento público. En México, la farmacovigilancia (FV) inicia desde 1995, con el Programa Notificación Voluntaria de sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM), con la participación de los laboratorios químicos farmacéuticos productores y la Secretaría de Salud, a través de La Dirección General de Insumos para la Salud, actualmente la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). A partir de este año, se crea el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) encargada de compilar la información referente la seguridad de todos los medicamentos a través del reporte de SRAM, eventos adversos (EA), reacciones adversas a un medicamento (RAM), eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas, provenientes de los profesionales de la salud, pacientes, comercializadores y distribuidores de toda la República Mexicana³.

El riñón es un órgano par que se ubica en la región retroperitoneal, entre el nivel de la doceava vértebra torácica y la tercera vértebra lumbar, su aspecto normal semeja un frijol de gran tamaño, el riñón derecho se ubica en posición más baja al ser desplazado por el hígado, tienen una longitud de 12 +/- 2 cm, amplitud 6 cm y grosor 3 cm, su peso en un adulto normal es de 150 a 170 gramos. La unidad funcional del riñón es la nefrona de las cuales hay aproximadamente un millón por cada riñón. La tasa de filtración glomerular normalmente está cercana a 125 ml/ minuto, o 180 Litros por 24 horas, pero varía en condiciones normales con el sexo y edad. Puesto que solo una fracción del flujo plasmático es filtrable ello se conoce como fracción de filtración, y su valor es del 20% ($125 \times 100/600$). El flujo sanguíneo renal y la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) se mantienen normalmente en un rango muy estrecho gracias al fenómeno de autorregulación, de tal manera que cambios severos en la presión arterial sistémica pueden no modificarlos significativamente⁴

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como la disminución de la función renal, expresada por una TFG < 60 mL/ min/1.73m² o como la presencia de daño renal durante más de 3 meses, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal como albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen⁵. La evaluación de la Filtración glomerular (FG) se llevará a cabo mediante la determinación de la creatinina sérica y una fórmula para estimarla, dicha determinación de creatinina sérica, se realizará mediante una prueba específica con trazabilidad adecuada a los estándares internacionales de referencia y con la mínima desviación respecto al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica. Las nuevas guías recomiendan el cambio de la ecuación para estimar el FG a la fórmula CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) de 2012⁶.

KDIGO 2012 Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g ³	30-300 mg/g ³	> 300 mg/g ³
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Imagen 1. Clasificación del filtrado glomerular según la Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012

Tratamiento.

Control de la hipertensión arterial: medida más eficaz para ralentizar la progresión hacia la IRC. El objetivo se centra en mantener una TA diastólica aproximada a 80 mmHg. Se recomienda la reducción de la sal en la dieta, la eliminación del consumo de alcohol y el control del sobrepeso. Los Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y probablemente los Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) son considerados, desde el punto de vista farmacológico, como de elección, obteniendo mayores beneficios a mayor precocidad de uso. No olvidar que en ancianos con IRC avanzada o diabetes mellitus pueden provocar deterioro de la función renal e hiperpotasemia. Los diuréticos se administrarán en situaciones de hiperhidratación, debiendo ser de asa con FG < 30 ml/min.

Control de la hiperlipemia: su control podría tener un efecto beneficioso en su evolución. En numerosas ocasiones las medidas dietéticas resultan insuficientes, requiriendo la utilización de inhibidores de la HMG-CoA reductasa en hipercolesterolémicos y fibratos en hipertrigliceridémicos.

Control de la hiperglucemia: un control intensivo con el fin de evitar la microalbuminuria y, por consiguiente, la neuropatía asociada. Contraindicados el uso de antidiabéticos orales (ADO) tipo sulfonilureas y biguanidas por el elevado riesgo de hipoglucemias severas y acidosis láctica, siendo necesario el uso de insulina para su control.

Tratamiento sustitutivo renal: basado en la diálisis, bajo cualquiera de sus modalidades, o en el trasplante renal.

- a) Diálisis: se define como un tratamiento sustitutivo, que cumple como principal función la de la depuración a nivel renal. La inclusión de un paciente en un

programa de diálisis se debe individualizar en función de las condiciones clínicas, físicas, mentales y sociales del mismo. No existe contraindicación alguna para desestimar este tipo de tratamiento únicamente por cuestiones de edad. Actualmente existen dos modalidades de diálisis: diálisis peritoneal y hemodiálisis.

Diálisis peritoneal: depuración a través de la membrana peritoneal natural. Se trata de un tratamiento domiciliario, realizado por el propio enfermo tras un período de adiestramiento.

Hemodiálisis: tratamiento depurativo, realizado a través de un acceso vascular (catéter o fístula), con dirección hacia un circuito extracorpóreo y membrana artificial donde se produce la diálisis con regreso de la sangre una vez depurada, a través del acceso, al organismo.

Plasmaféresis: procedimiento por el que el plasma se separa de la sangre y se procesa para eliminar selectivamente algunos componentes. Una vez procesado se reinfunde al paciente. El recambio plasmático se define como el procedimiento por el que el plasma se separa de la sangre y lo sustituye un líquido de reposición. En la práctica clínica ambos términos se utilizan como sinónimos, aunque en la inmensa mayoría de las ocasiones se elimina el plasma separado de la sangre total y lo sustituye una solución de reposición isovolumétrica.

- b) Trasplante renal: constituye un tratamiento alternativo para la ERC. Los resultados en torno a la supervivencia han mejorado en los últimos años gracias a la meticulosidad en la selección del receptor, los cuidados perioperatorios y el uso de nuevos fármacos inmunosupresores, más seguros y eficaces, reduciendo de forma considerable los límites en torno a la edad del paciente previamente establecidos⁷.

Objetivo General:

Colaborar en la calidad de atención farmacológica de los pacientes que ingresen al servicio de Nefrología, con la finalidad de detectar oportunamente problemas relacionados a la medicación (interacciones farmacológicas, errores de medicación, SRAM, etc.), disminuyendo así la probabilidad de incidencia con intervenciones farmacéuticas adecuadas.

Objetivos particulares:

- Introducir de manera satisfactoria al Químico Farmacéutico en el equipo de salud para garantizar la idoneidad del tratamiento farmacológico.

- Garantizar que el 100 % de los pacientes que ingresen al servicio de nefrología tengan una medicación idónea.
- Colaborar con el equipo multidisciplinario de salud a favor del mejor tratamiento posible para los pacientes.
- Evaluar las ventajas, nocividad, eficacia y riesgos que pueden presentar los medicamentos, evitando efectos adversos.
- Brindar educación al paciente y su familia a cerca de la relevancia clínica de una adecuada prescripción y su cumplimiento.
- Disminuir la probabilidad de ocurrencia de problemas relacionados a la medicación.
- Promover de forma efectiva el uso racional de medicamentos. (URM)

Justificación.

La Insuficiencia Renal es un padecimiento que consiste en la pérdida progresiva, permanente e irreversible de las funciones de los riñones, entre ellas: la capacidad de filtrar sustancias tóxicas de la sangre, la eliminación natural de líquidos y la capacidad endócrina (producción de hormonas). Esto es un llamado de atención para un mejor conocimiento de las enfermedades renales, así como de su prevención y tratamiento oportunos. Dicho esto, es de vital importancia generar medidas en las terapias que no incrementen la gravedad de la condición generada por la enfermedad. Diversos estudios reportan que aproximadamente del 2.4 al 12.0% de todas las admisiones hospitalarias están relacionadas con las RAM. Adicionalmente del 5 al 8% de los pacientes hospitalizados experimentan RAM graves y 0.05 al 0.44% fatales. Por otra parte, se ha determinado que 5 al 10% de los costos hospitalarios están relacionados con las RAM y la mayoría de los estudios acerca de la incidencia de las RAM han sido publicados en Estados Unidos o en países europeos, los estudios reportados son heterogéneos y presentan cierta variabilidad en la metodología por lo que sus resultados no se pueden extrapolar debido a su carencia de estandarización^{16,17}. Por lo tanto, el atender estas dos grandes problemáticas para el sector salud es de vital importancia el generar acciones que sean más efectivas y den resultados contundentes al menor tiempo y costo posible, por lo tanto, la aplicación de barreras como la idoneidad y la conciliación de medicamentos pueda repercutir positivamente en la farmacoterapia, disminuyendo así considerablemente los problemas relacionados con medicamento (PRM).

Metodología.

El siguiente estudio es de tipo prospectivo, longitudinal y transversal, en el cual se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron por más de un día al servicio de nefrología, excluyendo aquellos que eran donadores de riñón, dado que la farmacoterapia de dichos pacientes se enfoca en disminuir las molestias y/o dolor y mediante un análisis estadístico se obtuvieron datos de gran relevancia clínica.

Resultados

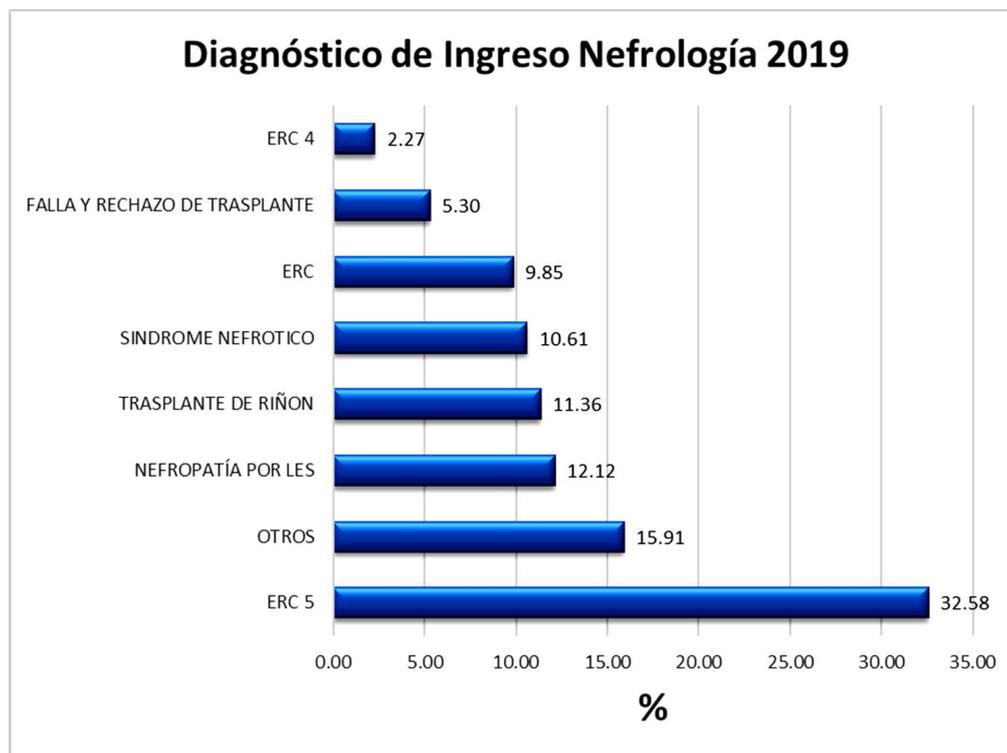
Los resultados obtenidos en el servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez al llevar a cabo el proceso de validación de la idoneidad de la prescripción médica durante en el periodo comprendido de febrero-agosto de 2019, están reflejados en la tabla no.1. Con una "n" poblacional de 136 pacientes, se resalta un alto índice de comorbilidades entre ellas la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS).

NEFROLOGÍA		
n=136		
<u>FEBRERO-AGOSTO 2019</u>		
Género	MASCULINO	55.14%
	FEMENINO	44.85%
Edad 40 ± 14	<40	58.14%
	40-60	25.73%
	>60	15.44%
Polifarmacia	≤4	19.85%
	≥ 5	80.15%
Días de estancia hospitalaria	8±6	

Tabla 1 *Resultados estadísticos del servicio de Nefrología FEBRERO-AGOSTO 2019*

Observando una predominancia del 55.14% del género masculino con un mínimo de edad de 18 años y un máximo de edad de 84 años; así mismo contamos con una media en la estancia hospitalaria de 11 días y que en su mayoría ingresaron con Insuficiencia Renal Crónica etapa 5 lo que indica que el filtrado glomerular (criterio de clasificación de enfermedad renal por National Kidney Foundation) es menor a 15 mL/min/1.73 m² (31.02%), Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en donde dicha patología determina un incremento significativo en la morbi-mortalidad del paciente siendo en múltiples estudios el predictor más importante de morbimortalidad⁸ y en

el periodo de revisión se manifestó con el 11.76%, de igual manera se presentó un índice del 11.03% de pacientes protocolizados para trasplante renal, así mismo se manifestó la presencia de pacientes con el diagnóstico de Síndrome Nefrótico (SNF) como se puede ver representado en la gráfica no. 1.

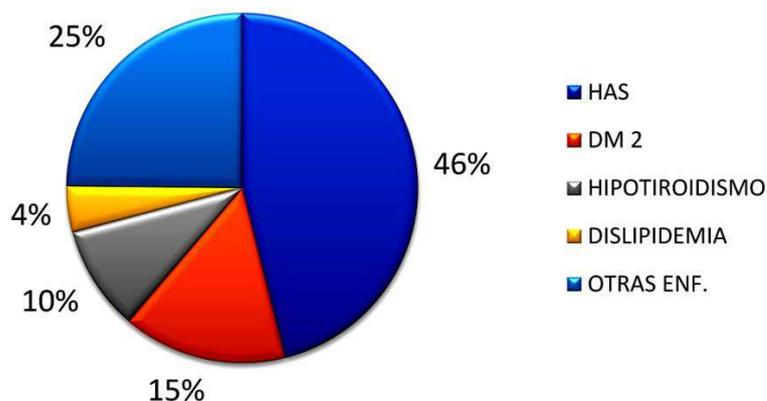


Gráfica 1. Diagnóstico de ingreso al servicio de Nefrología Feb-Ago.

El 11.03% de los pacientes presentó alguna alergia conocida a algún medicamento, fueron reportadas al cuerpo de médicos adscritos para generar acciones correctivas, así mismo el 79.41% de los pacientes ingresados ya contaban con una medicación previa a su ingreso hospitalario, lo que deja ver la necesidad de llevar a cabo el procedimiento de conciliación que permita garantizar que los pacientes reciban todos sus medicamentos de uso crónico o que exista alguna justificación clínica para su cambio o suspensión. Durante la revisión se encontró que el 46% de ellos padecían Hipertensión Arterial Sistémica, 15% Diabetes Mellitus Tipo II, 10% Hipotiroidismo, y 4% algún tipo de Dislipidemia, mientras que el 25% de los pacientes presentaron otras enfermedades como: anemia, cáncer, estenosis uretral, entre otras. Así mismo todas estas enfermedades crónicas pueden ser precedentes a que exista una mayor prescripción de medicamentos y una mayor incidencia en la presencia de problemas relacionados al uso de medicamentos. Las enfermedades crónico degenerativas son una de los principales factores de riesgo hacia la salud donde existe una alta probabilidad de desarrollar una insuficiencia renal crónica que deriva en la Enfermedad Renal Crónica (ERC), se demostró que durante la estancia

hospitalaria un paciente nefropata en base a su polifarmacia tiene mayor incidencia de presentar de 1 a 2 interacciones farmacológicas y con ello la probabilidad de presentar consecuencias o efectos reales ante la combinación de medicamentos interaccionantes, por consecuencia de efectos secundarios o por la SRAM.

Enfermedades Crónico-Degenerativas



Grafica 2. Principales comorbilidades del servicio de Nefrología FEBRERO-AGOSTO 2019.

Como se puede apreciar en la *tabla N°3*, en el 79.18% de los pacientes hospitalizados se identificaron interacciones farmacológicas, así mismo, las de mayor relevancia clínica son en las que interactúan los mismos medicamentos y son catalogadas como **GRAVES** mostrando una incidencia 57.96% y con mayor riesgo de presentar efectos reales, las moderadas con un 2.85% y las de menor impacto clínico medicamentos y alimentos con 18.36%.

Tipo de interacciones farmacológicas que se identificaron			
Tipo de interacción		Resultados	
		número de interacciones	Porcentaje (%)
Medicamento - Medicamento	Graves	142	57.96%
	Moderadas	7	2.86%
Medicamento-Alimento		45	18.37%
Sin interacciones		51	20.82%
Total		245	100%.

Tabla 4 Tipo de interacciones farmacológicas identificadas

El impacto crítico que tienen las interacciones, es grave, ya que los efectos de la interacción atenúan la enfermedad del paciente aumentando el peligro a la vida o incremento de las lesiones al paciente poniendo en riesgo la viabilidad de los órganos en pacientes protocolizados y para garantizar el máximo beneficio, se debe

prevenir y evitar estas combinaciones y sin olvidar o menospreciar las interacciones moderadas generando daño progresivo que va deteriorando la situación clínica del paciente y requiere un monitoreo más riguroso sobre los signos vitales o algún cambio que pueda experimentar el paciente con una significancia clínica.

En cuanto al mecanismo de las interacciones farmacológicas se clasificaron en farmacocinéticas ya que puede manifestarse una alteración en cualquier fase del sistema de absorción (Micofenolato de Mofetil con Omeprazol: El uso simultáneo puede reducir la exposición al ácido micofenólico (MPA), el metabolito activo del micofenolato Mofetil), distribución (Ciclosporina con Micofenolato de Mofetil: El uso concurrente puede provocar una disminución de la distribución en plasma de micofenolato a causa de una inhibición de la recirculación enterohepática), metabolismo (Tacrólimus con prednisona: El uso simultáneo puede dar como resultado una disminución de las concentraciones mínimas de Tacrólimus y un mayor riesgo de rechazo de órganos mediado por citocromo CYP3A o eliminación (Paracetamol con Isonizida: debido a la posibilidad de que la isoniazida induzca citocromo CYP2E1, puede aumentar la retención de los metabolitos tóxicos de acetaminofén) lo que puede conducir a efectos tóxicos o ineficacia terapéutica con un porcentaje de incidencia de 47.35%, en cuanto a interacciones con mecanismo farmacodinámico, las cuales son aquellas que tienen influencia del fármaco sobre receptores y órganos en los que actúa con una incidencia del 31.84% tal y es el caso de la administración de Tacrólimus con zumo de toronja ya que esta interacción favorece el incremento de las concentraciones de inmunosupresor debido a una inhibición del metabolismo de Tacrólimus mediado por CYP3A.

Interacciones farmacológicas Medicamento-Medicamento							
Interacción	Incidencia	Porcentaje	Mecanismo	Interacción	Incidencia	Porcentaje	Mecanismo
acenocumarol-enoxaparina	1	0.68	FD	metoclopramida-tacrolimus	4	2.72	FD
alopurinol-enalapril	8	5.44	FD	metoclopramida-tramadol	1	0.68	FC
alprazolam-haloperidol	1	0.68	FD	micofenolato de mofetil-dexlansoprasol	1	0.68	FC
alprazolam-midazolam	1	0.68	FD	micofenolato de mofetil-omeprazol	18	12.24	FC
alprazolam-sertralina	1	0.68	FD	moxifloxacino-olanzapina	1	0.68	FD
amlodipino/clopidogrel	1	0.68	FD	moxifloxacino-prednisona	1	0.68	FD
amlodipino-tacrolimus	1	0.68	FC	nifedipino-prednisona	14	9.52	FD
aspirina-furosemida	1	0.68	FD	nifedipino-tacrolimus	1	0.68	FD
atorvastatina-complejo b	1	0.68	FD	prednisona-ibuprofeno	2	1.36	FD

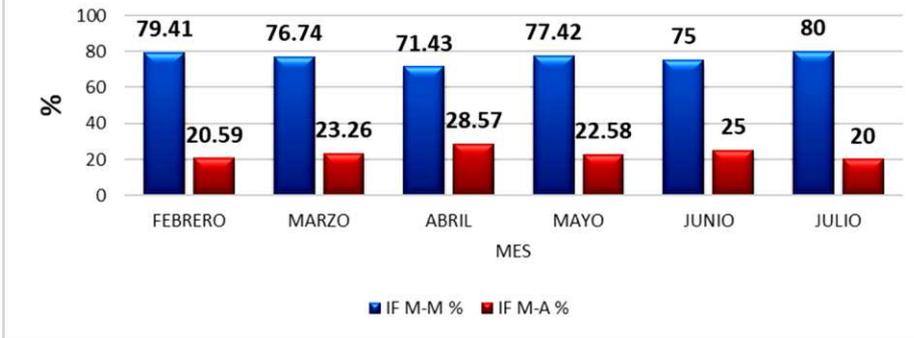
azatioprina-enalapril	1	0.68	FD	prednisona-tramadol	5	3.4	FC
bezafibrato-atorvastatina	1	0.68	FC	sertralina-haloperidol	1	0.68	FD
bisoprolol/insulina acción intermedia	1	0.68	FC	tacrolimus-amlodipino	1	0.68	FC
carbonato de calcio-levotiroxina	1	0.68	FC	tacrolimus-hidroxiclороquina	2	1.36	FD
ciclosporina-furosemida	1	0.68	FD	tacrolimus-metoclopramida	2	1.36	FD
ciclosporina-micofenolato de mofetil	2	1.36	FC	tacrolimus-micofenolato de mofetil	4	2.72	FC
ciclosporina-prednisona	1	0.68	FD	tacrolimus-olanzapina	1	0.68	FD
dexametasona/talidomida	1	0.68	FD	tacrolimus-omeprazol	4	2.72	FD
enalapril-cloruro de potasio	1	0.68	FD	tacrolimus-prednisona	38	25.85	FC
enalapril-espironolactona	6	4.08	FD	imprimina-propafenona	1	0.68	FD
enalapril-losartan	1	0.68	FD	isoniazida-paracetamol	1	0.68	FD
enoxaparina sodica-acenocumarina	1	0.68	FC	lidocaína-metoprolol	1	0.68	FC
fluconazol-tramadol	1	0.68	FD	metoclopramida-insulina humana de acción intermedia (NPH)	1	0.68	FD
furosemida-insulina humana de acción intermedia (NPH)	1	0.68	FD	metoclopramida-insulina humana de acción rápida	1	0.68	FD
hidroxiclороquina-moxifloxacino	1	0.68	FD	metoclopramida-olanzapina	1	0.68	FD
hidroxiclороquina-olanzapina	1	0.68	FD	metoclopramida-sulfato de morfina	2	1.36	FD
TOTAL	38	25.84		TOTAL	109	74.13	
TOTAL= 100							
Interacciones farmacológicas Medicamento-Alimento							
Interacción	Incidencia	Porcentaje	Mecanismo	Interacción	Incidencia	Porcentaje	Mecanismo
enoxaparina sodica-apio	3	6.67	FD	levotiroxina-soya	1	2.22	FD
heparina-aguacate	2	4.44	FD	tacrolimus-zumo de toronja	39	86.67	FC
TOTAL	5	11.11		TOTAL	40	88.89	
TOTAL= 100							

Tabla N°5 Interacciones, incidencia y mecanismos de acción del servicio de Nefrología Fc: Farmacocinética, Fd: Farmacodinámica FUENTE: base de datos de idoneidad nefrología 2019

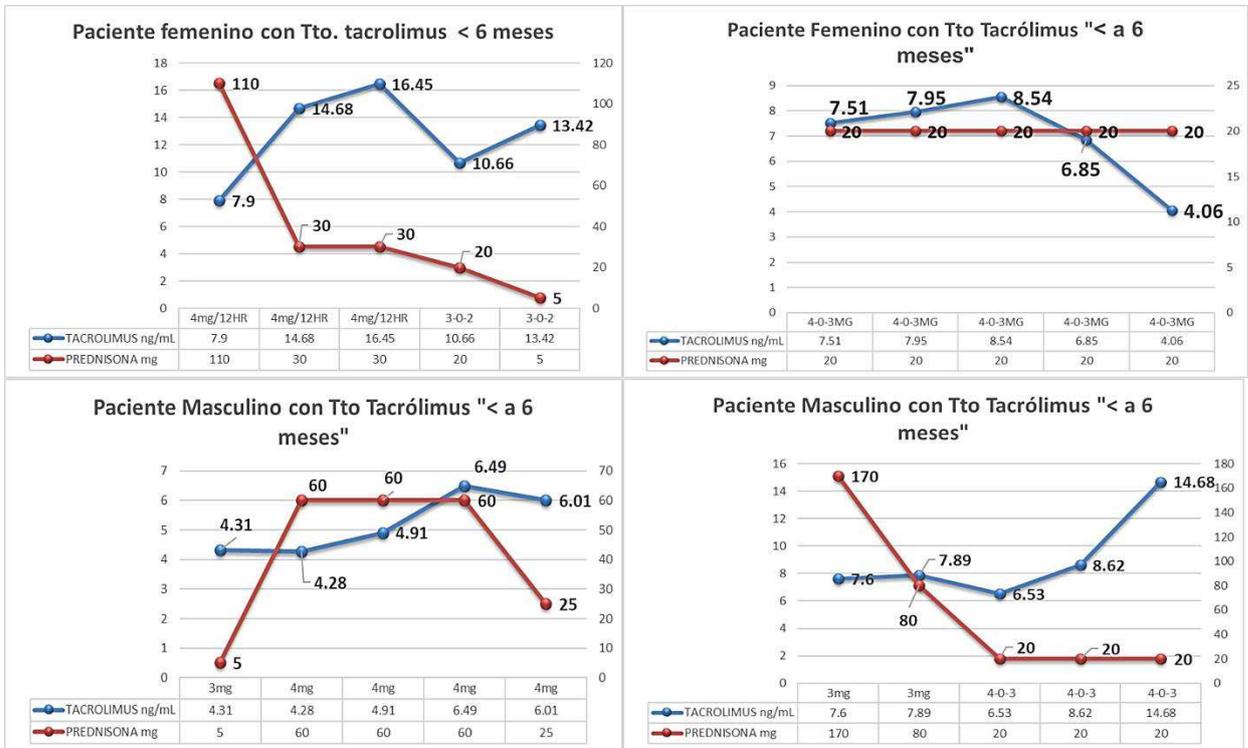
Las interacciones predominantes entre los medicamentos, de acuerdo con lo reportado en la tabla 3, fueron entre inmunosupresores y hormona corticosuprarrenal, los esteroides tienen una potente acción antiinflamatoria inhibiendo la proliferación y el reclutamiento celular e inhibición de las síntesis de prostaglandinas, donde la coadministración de inmunosupresión está relacionada con la interrupción de las señales de proliferación de linfocitos T y así bloquear la síntesis de interleucina 2, pero como efecto secundario puede reducir la actividad terapéutica del inmunosupresor, donde la acción médica fue monitorear niveles sanguíneos del inmunosupresor y ajustar dosis. La administración conjunta de *Tacrólimus-Prednisona* y *Tacrólimus-Micofenolato de mofetil (MPA)* fueron las combinaciones que con más frecuencia; En el primer caso el Tacrólimus, un sustrato de las enzimas del citocromo P4503A4 y la glicoproteína P (P-gp), pueden dar lugar a una reducción en los niveles orgánicos del inmunosupresor generando descenso o pérdida completa de la actividad terapéutica, conduciendo a un alto riesgo del rechazo de trasplante por parte del organismo. El mecanismo es la disminución del aclaramiento del fármaco debido a la inhibición competitiva de la actividad del CYP450 3A4 (farmacocinético). La relación de la dosis de esteroides y de Tacrólimus es de vital monitoreo para garantizar un afectivo funcionamiento del órgano trasplantado pues esta combinación hace vulnerable a las concentraciones de Tacrólimus puedan variar desproporcionadamente según el paciente y dicho monitoreo permite alcanzar los niveles óptimos en estos pacientes de forma segura. Estos medicamentos actúan en diferentes fases del ciclo celular para inhibir la activación o la proliferación de linfocitos T, que son los principales mediadores del rechazo celular agudo. Así mismo se reportó una incidencia significativa de la interacción Micofenolato de Mofetil con antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBP) ya que por sí mismo el MPA puede generar úlceras gastrointestinales y es necesario proteger al paciente de estas lesiones, la interacción puede afectar la disolución, disminuyendo de la absorción de MPA (o su metabolito activo) cuando se aumenta el pH gástrico.

Las interacciones entre medicamentos no es más que la sospecha de existencia de cualquier modificación cualitativa o cuantitativa del efecto de un medicamento debido a la administración de otro; estas interacciones pueden causar sobredosis graves (efectos tóxicos) o mortales, o pueden provocar que los medicamentos lleguen a niveles tan bajos que sean ineficaces. Del periodo de revisión se eligieron dos pacientes de cada mes para llevar el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de Tacrólimus en la ración a las dosis del mismo en combinación con su dosis correspondiente de Prednisona. El criterio de elección fue aquellos que pacientes que fueron trasplantados en un periodo menor a 6 meses y aquellos que superen a los 7 meses y cuyo tratamiento inmunosupresor sea de Tacrólimus.

Interacciones Farmacéuticas Reportadas en el servicio de Nefrología 2019



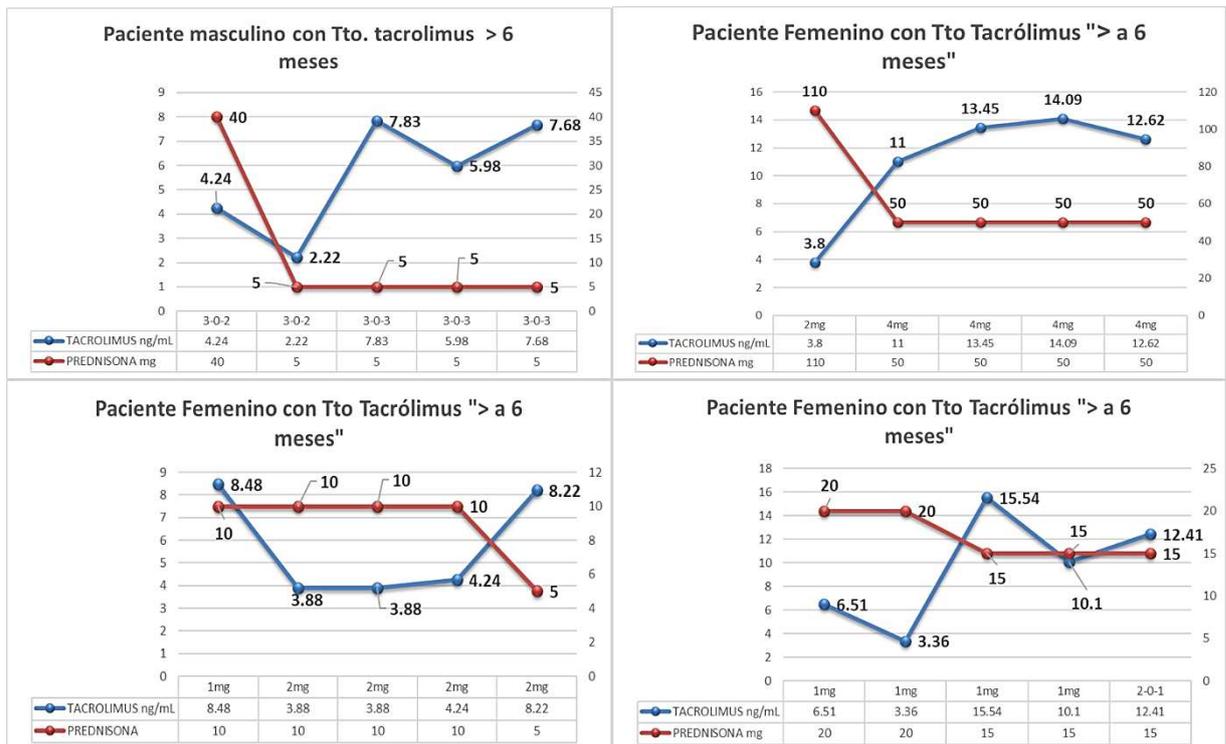
Grafica 3. Resumen mensual de interacciones (IF): Medicamento-Medicamento (M-M) y Medicamento-Alimento (M-A)



Grafica 4. Pacientes con trasplante Renal menor a 6 meses con Tto. De Tacrólimus y Prednisona.

De la gráfica 4, de las diversas concentraciones de Tacrólimus demostraron una tendencia en los pacientes post-trasplantados menores a 6 meses donde a mayor dosis de Prednisona menor concentración plasmática de Tacrólimus y dependiendo del esquema y su disminución de la dosis del corticoide se podían alcanzar las metas esperadas del inmunosupresor, pero gracias a que se reajusta las dosis de inmunosupresor elevándolas y haciendo evidente el monitoreo permanente y

constante de los análisis sanguíneos para garantizar que el órgano trasplantado no sea rechazado o exista algún fallo.



Gráfica 5. Pacientes con trasplante Renal mayor a 6 meses con Tto. De Tacrólimus y Prednisona

Respecto a pacientes post-trasplantados en un periodo mayor a 6 meses y con tratamiento de Prednisona e inmunosupresor con Tacrólimus representados en la gráfica 5 y donde podemos apreciar que en dosis de mantenimiento de corticoide e inmunosupresor puede favorecer la interacción farmacológica desencadenado deficiencia en los niveles de Tacrólimus y hasta el reajuste en el esquema de dosificación de prednisona es donde se puede alcanzar las metas de los niveles y así mermar el avance del fallo o rechazo de órgano. El monitoreo constante en estos pacientes es vital, al igual que la educación del manejo y uso responsable de los medicamentos reduciendo la probabilidad de las alteraciones de los niveles plasmáticos del inmunosupresor.

Referente a las interacciones medicamento-alimento, podemos destacar que tuvo más prevalencia entre la terapia de mantenimiento de inmunosupresión (Tacrólimus) con zumo de toronja. Esta interacción es de vital atención ya que se conoce que un agente inmunosupresor, se metaboliza principalmente por las enzimas hepáticas CYP3A y donde se podría esperar que los medicamentos coadministrados que inhiben este sistema enzimático, aumenten las concentraciones plasmáticas de Tacrólimus y cuando se coadministra con zumo de

toronja inhibe el sistema CYP3A presentando mayores niveles de Tacrólimus (15 ng/mL) e incurrir en un mayor riesgo de efectos adversos.

CASO REAL

Reacción alérgica a “**CAPTOPRIL**”



Imagen 2. Paciente femenina del servicio de NEFROLOGÍA que manifestó reacción alérgica a CAPTOPRIL

Caso: Femenina de 26 años sin alergias conocidas, con antecedentes de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Hipertensión Arterial Sistémica, Síndrome de Cushing. Seguía tratamiento de LES de Tacrólimus 2mg/12 horas, Amlodipino 5mg/12 horas, Micofenolato de Mofetil 500mg/8 horas, Prednisona 50mg//24 horas. Fue llevada a procedimiento de tomografía y presentó presión arterial elevada, se le administró 25mg de Captopril vía oral 25mg como dosis única, para atender la crisis hipertensiva, posterior al procedimiento fue llevada a piso y durante la entrevista de conciliación la paciente manifestó problemas para respirar e inflamación de rostro, se consultó con la enfermera y el médico adscrito por el edema de cara e iniciar las maniobras pertinentes administrando carga de epinefrina. A la exploración presentó T^a 37,7 °C y edema de cara, labios mejillas, lengua y cuello; no había lesiones en tórax, ni en miembros superiores o inferiores.

Se definió que el agente productor de la anafilaxia, la reacción está mediada por la inmunoglobulina E (IgE), que aparece cuando el antígeno (Ag) alcanza el torrente circulatorio. Cuando el Ag reacciona con la IgE sobre los basófilos y mastocitos, se

generan o liberan histamina, leucotrienos (agentes activos de la llamada "sustancia reactiva lenta de la anafilaxia"(SRS-A)) y otros mediadores. Estos mediadores causan la contracción del músculo liso y la dilatación vascular que caracteriza a la anafilaxia. La disnea y los síntomas gastrointestinales, se deben a la contracción del músculo liso; mientras que la vasodilatación y la extravasación de plasma hacia los tejidos causan urticaria y angioedema, ocasionando una disminución en el volumen de plasma efectivo, siendo esta la causa principal del shock. El líquido se extravasa hacia los alveolos y produce edema pulmonar y angioedema obstructivo de vías aéreas superiores, si la reacción es prolongada podría llegar a producir arritmias y shock cardiogénico lo que responde o fundamenta lo acontecido⁹

Discusión de resultados.

Con este trabajo documental, estimamos que los pacientes durante la hospitalización fueron susceptibles a un incremento de la clasificación del daño renal y está relacionada con el manejo de medicamentos, en especial pacientes con antecedentes de hipertensión o insuficiencia cardíaca en los cuales se encuentran implicados fármacos cardiovasculares que atenúan la progresión de la ERC durante la hospitalización. Estos pacientes presentan vulnerabilidad durante a la alteración de la función renal durante el ingreso por los errores en la medicación y es necesario prestar especial atención a las dosis de los medicamentos cardiovasculares, especialmente a las de los diuréticos con otros antihipertensivos, evitando algunas combinaciones, por ejemplo: Antiinflamatorios no Esteroides (AINE), que pueden disminuir la efectividad del tratamiento antihipertensivo cuando se utilizan simultáneamente, en especial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos, bloqueadores beta o antagonistas de los receptores de angiotensina¹⁰ y en nuestro estudio se ejemplifica con el uso de Enalapril, los cuales se determinó interacción farmacológica requiriendo monitoreo para determinar si existe una progresión de la lesión renal.

De igual forma, se demostró que la ERC se diagnosticó de igual manera en hombres que en mujeres y que posiblemente gracias a los factores de riesgo de aparición de la nefropatía, están presentes de manera desproporcionada en los pacientes en ambos sexos de esta muestra de estudio. Podemos definir que en el riñón existe un proceso de autorregulación que mantiene constante el flujo de sangre y la presión capilar intraglomerular, a pesar de fluctuaciones en la presión arterial media. Este mecanismo de autorregulación del flujo y la presión hidrostática glomerular constituye un elemento importante en la protección glomerular, ya que en modelos animales el incremento de la presión intraglomerular se relaciona con susceptibilidad para desarrollar daño renal. La HAS, una enfermedad de muy alta prevalencia (alrededor de un 30-45% en la población general, con un marcado aumento a edades más avanzadas), y siendo el riñón uno de los órganos diana más

importantes, no es de extrañar que la lesión vascular renal secundaria a la HAS, nefroangioesclerosis (NAE) o nefrosclerosis, sea una de las causas más importantes de insuficiencia renal crónica¹¹ y esto lo podemos ver representado por nuestro alto índice de pacientes con dicha enfermedad (47%) que fueron susceptibles en el agravamiento de la lesión renal y requirieron atención primaria. En pacientes diabéticos, si esta no es controlada adecuadamente provocara que el nivel de azúcar en la sangre aumente, generando cuadros de hiperglucemia y esta a su vez dañara a los tejidos generando lesiones en: riñones, corazón, vasos sanguíneos, ojos, pies y nervios; cuando el azúcar se acumula puede producir engrosamiento en las arterias y en los vasos sanguíneos, por ende, la presión arterial aumenta, causando más problemas cardiovasculares presentes el resultado será fatal¹².

En la terapia de inmunosupresión el uso de Tacrólimus es la base dado sus beneficios demostrados, por lo tanto el uso en la terapia es la base del tratamiento pero requiriendo un monitoreo farmacológico en ambas etapas del trasplante (preparación y mantenimiento) pues esta se puede ser afectada en las concentraciones plasmáticas por diversos factores dado que el Tacrólimus también es sustrato de la glicoproteína P (P-gp), producto del gen de resistencia a fármacos (MDR1). Varios estudios han reportado que la farmacocinética de Tacrólimus está inversamente relacionada con la cantidad de MDR1 en el intestino y en estudios recientes sugirieron que gran parte de la variabilidad que está asociada con diferencias genéticas en la expresión de CYP3A4 y P-gp, esto incluye la variabilidad interindividual, ya que existe evidencia de que afroamericanos y latinos tienen menor biodisponibilidad de Tacrólimus que los caucásicos¹³ dando respuesta parcial a la variabilidad de las concentraciones y donde el contemplar como un criterio de evaluación en la monitorización de la terapia. Por otro lado el apego terapéutico a la terapia inmunosupresora es lo más importante para garantizar la viabilidad del órgano trasplantado y repercute directamente la responsabilidad en el paciente y donde debe seguir las instrucciones del médico tratante, estar al pendiente de las consultas de seguimiento y realizarse estudios cuantitativos de Tacrólimus para determinar puntos de variación crítica y ejercer las medidas pertinentes para remediarlo.

Conclusiones.

Como culminación, en nuestro estudio podemos determinar que los pacientes con ERC o alguna nefropatía deben tener una atención integral y de alta calidad, que durante la hospitalización en servicios médicos y quirúrgicos, se pudo relacionar el incremento del daño renal con medicamentos de las diversas terapias. De estos, los más frecuentemente implicados fueron fármacos utilizados para tratar enfermedades cardiovasculares como diuréticos o los inhibidores del sistema

renina-angiotensina u otros como los inmunosupresores, algún AINE y por último el medio de contraste como insumo para el diagnóstico que tiene altas probabilidades de generar alguna reacción alérgica en los pacientes y es por esto que el farmacovigilante tiene un papel fundamental como herramienta auxiliar para el análisis detallado sobre las terapias y así poder generar una intervención oportuna con los médicos tratantes que derivaran en una alternativa que sea viable y segura.

La intervención en la estancia hospitalaria del farmacovigilante es una barrera crítica de seguridad, que debe considerarse para el desarrollo de las diversas terapias farmacéuticas y que de esta forma sea incluido como parte vital del equipo de salud.

Además, los pacientes con daño renal tienen un índice alto de relación con antecedentes patológicos cardiovasculares que de descuidarse progresara el daño, donde es vital la atención y el manejo adecuado de ellas, cosa que en la práctica es un tanto complicada por lo que considero 3 principales razones: 1. el desconocimiento de cómo llevar el tratamiento adecuado y donde es vital la capacitación del farmacovigilante sobre el uso racional de los medicamentos, el cual también es responsabilidad de los médicos tratantes, pero por razones ajenas, no es llevada de forma adecuada; 2. El paciente tiene una tendencia a que en cuanto siente mejoría, deja la medicación a un lado y de igual forma la manera en la que comen se ve alterada y regresan a los viejos hábitos dañinos como el alcohol, cigarro o los productos altos en contenido de azúcar; 3. Por último y no menos importante el aspecto económico impide en algunas ocasiones continuar con la medicación o con algún procedimiento vital para mantener las funciones renales tales como las plasmaféresis o las diálisis que si no es por alguna fundación, es difícil mantenerlas. En este sentido es vital la capacitación no solo al paciente, si no a la familia o personas que interactúan con el paciente, para mantener ese uso de medicamentos de una forma racional y segura. Queda claro que en la actualidad es difícil hablar del tratamiento estándar en inmunosupresión, puesto que no sólo aparecen nuevos fármacos, sino que también se añaden nuevas estrategias de tratamiento y de monitorización, aunque parece implícito parece la monitorización de Tacrólimus y así fundamentarse en la concentración sanguínea permanentemente para no cambiar el abordaje de la terapia aunque exista la tendencia de la polifarmacia en la terapia que pueda alterar dichas concentraciones.

Referencias

1. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. Clinics in geriatric medicine. [citado 18 abril 2019] 2012;28(2):173-86 Disponible en: https://medstopper.com/files/Polypharmacy_adverse-drug_reactions_geriatric.pdf
2. Parra Lucan Ma. La responsabilidad civil por medicamentos y productos sanitarios a la luz del caso de la talidomida. Revista CESCO de Derecho de Consumo, [Internet]. 2013 [citado 18 abril 2019];8:130-46. Disponible en: <https://revista.uclm.es/index.php/cesco/article/view/410/352>
3. Rodríguez JL, García JL, Giral C, Hernández D y Jasso L. Farmacovigilancia I. El inicio, Rev Med IMSS [Internet]. 2004 [citado 18 abril 2019];42(4):327-9. Disponible en: <http://salud.edomexico.gob.mx/html/descarga.php?archivo=Medica/FARMACO%20VIGILANCIA-I.PDF>
4. COFEPRIS. [Internet]. Cimzaragoza.files.wordpress.com. 2019 [citado 18 April 2019]. Disponible en: <https://cimzaragoza.files.wordpress.com/2014/03/fv03.pdf>
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. [Internet] 2002 [citado 27 de Julio 2019] Disponible en: https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf
6. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). [Internet] 2005 [citado 27 de Julio 2019];39(2 Suppl 1):S1-266 Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2009-CKD-Controversy-Conf.pdf>
7. Fernández-García J, Cervantes-Maldonado H, Zarazúa-Juárez M, Reyes-Rodríguez D, Castellanos-Olivares A. Protocolo anestésico para trasplante renal del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI [Internet]. 2019 [citado 22 de Agosto 2019];40:176-189 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma173e.pdf>
8. Danila, Maria & Pons-Estel, Guillermo & Zhang, Jie & M Vilá, Luis & D Reveille, John & Alarcon, Graciela. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: Data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. Rheumatology [Internet]. 2009 [citado 19 de Mayo 2019] 48. 542-5. 10.1093. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2722801/>
9. Nicolás Sánchez F. J., Moreno Arias G., Gort Oromí A., Sarrat Nuevo R. M., Nicolás Sánchez M. E., Cabau Rubies J.. Angioedema asociado a captopril. An. Med. Interna (Madrid) [Internet]. 2007 [citado 2019 Ago 19] ; 24(11): 562-563. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007001100013&lng=es.
10. Villa J, Cano A, Franco D, Monsalve M, Hincapié J, Amariles P. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos [Internet]. Elsevier.es. 2019 [citado 29 de Agosto 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-S021265671400050X>

11. Lozano Rafael, Gómez-Dantés Héctor, Garrido-Latorre Francisco, Jiménez-Corona Aída, Campuzano-Rincón Julio César, Franco-Marina Francisco et al . La carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y desafíos para el sistema de salud en México. Salud pública Méx [revista en la Internet]. 2013 [citado 29 de Abril 2019] ; 55(6): 580-594. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013001000007&lng=es.
12. Halbesma N, F. Jansen D, W. Heymans M, P. Stolk R, E. de Jong P, T. Gansevoort R. Development and Validation of a General Population Renal Risk Score [Internet]. [citado 20 de Abril 2019]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/d9d9/bad28613eb4c4c3fde87f89da6681a5e03df.pdf>
13. Reyes-Pérez Herlinda, Medeiros-Domingo Mara. Uso de tacrolimus en pediatría. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [revista en la Internet]. 2006 [citado 2019 Ago 12]; 63(4): 276-285. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462006000400010&lng=es.