UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN TRASPLANTE RENAL EN UNA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

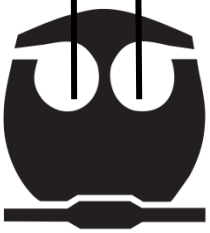
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

FABIOLA NEFTALI OSORIO MÉNDEZ

DIRECTORA DE TESIS:

Q.F.B. PRISCILA RUBÍ SÁNCHEZ BUENFIL



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2019

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor:** Nelly Norma Castro Torres

VOCAL: **Profesor:** Cecilia Franco Rodríguez

SECRETARIO: **Profesor:** Priscila Rubí Sánchez Buenfil

1er. SUPLENTE: **Profesor:** Jessica Liliana Vargas Neri

2° SUPLENTE: **Profesor:** José Daniel Guerrero Suarez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: El presente trabajo se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

ASESOR DEL TEMA:

Q.F.B. Priscila Rubí Sánchez Buenfil

SUSTENTANTE (S):

Fabiola Neftali Osorio Méndez

CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS i
INDICÉ DE FIGURAS iii
INDICÉ DE CUADROS iv
INDICÉ DE TABLAS v
RESUMEN 1
INTRODUCCIÓN 3
ANTECEDENTES 5
CAPÍTULO 1. ESTRUCTURA DE LOS RIÑONES 7
1.1 FUNCIONES PRINCIPALES DE LOS RIÑONES 8
CAPÍTULO 2: ENFERMEDAD RENAL CRONICA 9
2.1 ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA 10
2.1.1 Etapa 1 y Etapa 2 10
2.1.2 Etapa 3 10
2.1.3 Etapa 4 11
2.1.4 Etapa 5 11
2.3 CAUSAS DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA 12
2.3.1 Diabetes: 12
2.3.2 Hipertensión: 12
2.3.3 Glomerulonefritis: 12
2.3.4 Trastornos hereditarios y congénitos como la enfermedad renal poliquística (ERP): . 12
2.3.5 Enfermedades autoinmunes 13
2.3.6 Agentes nefrotóxicos 13
2.3.7 Nefropatía asociada al VIH 13
2.3.8 Obstrucción urinaria o bloqueo urinario 13
2.4 FACTORES DE RIESGO 14
2.4.1 Factores de susceptibilidad a ERC 14
2.4.2 Factores iniciadores 14
2.4.3 Factores de progresión 14
CAPÍTULO 3: TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO 16
3.1 TRASPLANTE RENAL 16

3.2 TIPOS DE DONANTES 16
3.2.1 Donantes vivos relacionados 16
3.2.2 Donantes cadavéricos: 17
CAPÍTULO 4. RECHAZO DE TRASPLANTE RENAL 18
4.1. RECHAZO HIPERAGUDO 19
4.2 RECHAZO AGUDO 19
4.3 RECHAZO CRÓNICO: 19
CAPITULO 5. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL 22
5.1 TERAPIA DE INMUNOSUPRESIÓN 22
5.1.1 Terapia de inducción 22
5.1.2 Terapia de mantenimiento 22
5.2 FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES 23
5.2.1 Inhibidores de la calcineurina: *Ciclosporina (CsA) y Tacrolimús* 23
5.2.2 Inhibidor del mTOR 24
5.2.3 Agentes antiproliferativos y Antimetabolitos 25
5.2.4 Anticuerpos monoclonales: anticuerpos antiCD 25 27
5.2.5 Corticosteroides: 27
5.3 PRINCIPALES INFECCIONES EN EL PACIENTE TRASPLANTADO 29
5.4 TRATAMIENTO PROFILAXIS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL 32
CAPITULO 6. ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL .. 33
6.1 IDONEIDAD DE PRESCRIPCION 34
6.2 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO PARA TRASPLANTE RENAL 35
6.2.1 Interacción farmacocinética 35
6.2.2 Interacción farmacodinámicas: 35
6.3 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS QUE AFECTAN A LOS INMUNOSUPRESORES 36
6.3.1 Interacción de Ciclosporina y Tacrolimús (anticalcineurínicos) 37
6.3.2 Interacción de Sirolimús y Everolimus (inhibidores de mTOR) 38
6.3.3 Interacción de Micofenolato y Azatioprina (anti proliferativos). 38
6.4 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO 40
6.5 PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS 40

6.6 EVENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS 41
6.7 FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES DE UTR 42
JUSTIFICACIÓN 44
OBJETIVOS 45
OBJETIVO GENERAL 45
OBJETIVOS PARTICULARES 46
METODOLOGÍA 47
TIPO DE ESTUDIO 47
Características de la población en estudio 47
Materiales 47
PROCEDIMIENTO 48
RESULTADOS Y DISCUSIÓN 50
DATOS DEMOGRÁFICOS 50
TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL 56
MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES 56
MEDICAMENTOS PARA PROFILAXIS CONTRA INFECCIONES 57
IDONEIDAD DE PRESCRIPCIÓN 62
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS 64
EVENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTO 71
CONCLUSIONES 75
PERSPECTIVAS 77
BIBLIOGRAFÍA 78
ANEXOS 84

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN:	Ácido Desoxirribonucleico
AF:	Atención Farmacéutica
AINE	Analgésico Antiinflamatorio no Esteroideo
AMF	Ácido Micofenólico
AMP	Adenosín Monofosfato
APC	Célula Presentadora de Antígenos
AUC	Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas
Células NK	Natural Killer
CENATRA	Centro Nacional de Trasplantes
Cmax	Concentración plasmática máxima
CMV	Citomegalovirus
CrS	Creatinina sérica
CSA	Ciclosporina
DM	Diabetes Mellitus
EAM	Eventos Adversos a Medicamentos
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
EM	Errores de Medicación
EPO	Eritropoyetina
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ERCT	Enfermedad Renal Crónica en etapa terminal
EVER	Everolimus
FKBP	Proteínas de unión FK
GMP	Guanosín Monofosfato
HLA	Antígenos de Leucocito Humano
HTA	Hipertensión Arterial
IF	Interacciones Farmacológicas
IL	Interleucina
IMP	Inosin Monofosfato Deshidrogenasa

INF-gamma	Interferón Inmunitario
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
MDRD	Estudio Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal
MFM	Micofenolato de Mofetilo
MPS	Micofenolato sódico
NKF	Fundación Nacional del Riñón
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PA	Presión arterial
P-gp:	P-glicoproteína
PRM	Problemas Relacionados con Medicamentos
RAM	Reacciones Adversas a Medicamentos
RNM	Resultados Negativos Asociados a la Medicación
SFT	Seguimiento Farmacoterapéutico
SIR	Sirolimús
SLANH	Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión
TAC	Tacrolimús
Tc	Linfocito T citotóxico
TCR	Receptor de linfocito T
TFG	Tasa de Filtración Glomerular
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
TOS	Trasplante de Órgano Solido
TRDF	Trasplante Renal de Donador fallecido
TRDVR	Trasplante Renal de Donador Vivo Relacionado
TRR	Terapia de Remplazo Renal
UTR	Unidad de Trasplante Renal
VFG	Velocidad de Filtrado Glomerular
VHH-6	Virus Herpes tipo 6
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

INDICÉ DE FIGURAS

Figura 1: Anatomía del Sistema Urinario 7
Figura 2: Anatomía microscópica del riñón 8
Figura 3: Procedimiento del Trasplante de Riñón 17
Figura 4: Respuesta Inmune ante el rechazo de un trasplante 20
Figura 5: Sitio de acción de los diversos agentes inmunosupresores 28
Figura 6: Periodos de riesgos de las infecciones en el TOS 30
Figura 7: Procedimiento de Atención Farmacéutica en la Unidad de Trasplante Renal (UTR) 49
Figura 8: Principales diagnósticos atendidos en la Unidad de Trasplante Renal ... 52
Figura 9: Antibióticos que se prescriben con mayor frecuencia en la Unidad de Trasplante Renal 58
Figura 10: Distribución radial de los parámetros evaluados en la Idoneidad de Prescripción 63
Figura 11: Distribución de las potenciales interacciones medicamentosas por su grado de Riesgo. 64
Figura 12: Frecuencia de los Principales Errores de Medicación 71
Figura 13: Medicamentos Inmunosupresores que producen mayor frecuencia de Reacciones Adversas 72

INDICÉ DE CUADROS

CUADRO 1: ECUACIONES PARA CALCULAR EL TFG 10
CUADRO 2: FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLÓ DE ERC: DE SUSCEPTIBILIDAD, INICIO Y PROGRESIÓN 14
CUADRO 3: TERAPIA INMUNOSUPRESORA UTILIZADA EN TRASPLANTE DE ÓRGANOS SOLIDOS .. 31
CUADRO 4: INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS CON LOS INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA 37
CUADRO 5: CLASIFICACIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN 41

INDICÉ DE TABLAS

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO 50
TABLA 2: DIAGNOSTICO DE LOS PACIENTES QUE INGRESAN A LA UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL (UTR) POR GÉNERO 52
TABLA 3: DIAGNOSTICO DE LOS PACIENTES QUE INGRESAN A LA UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL (UTR) POR GRUPO DE EDAD. 53
TABLA 4: PORCENTAJE DE LOS MEDICAMENTOS PRESCRITOS CON MAYOR FRECUENCIA EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL 54
TABLA 5: DISTRIBUCIÓN DE LOS ESQUEMAS INMUNOSUPRESORES QUE RECIBEN LOS PACIENTES QUE INGRESAN A LA UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL 56
TABLA 6: ESQUEMA INMUNOSUPRESOR UTILIZADO EN PACIENTES TRASPLANTADOS (INMUNOSUPRESORES Y CORTICOSTEROIDES ANTIINFLAMATORIOS) 57
TABLA 7: ANTIBIÓTICOS PRESCRITOS POR PROFILAXIS POR TIPO DE TRASPLANTE QUE RECIBEN LOS PACIENTES INGRESADOS A LA UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL 59
TABLA 8: ANTIFÚNGICOS Y ANTIVIRALES PRESCRITOS POR PROFILAXIS POR TIPO DE TRASPLANTE 59
TABLA 9: POTENCIALES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DETECTADAS EN LA FARMACOTERAPIA DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL 65
TABLA 10: PRINCIPALES MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN INTERACCIÓN CON CICLOSPORINA . 68
TABLA 11: PRINCIPALES MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN INTERACCIÓN CON TACROLIMÚS 69
TABLA 12: PRINCIPALES MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN INTERACCIÓN CON MICOFENOLATO DE MOFETILO 69
TABLA 13: PRINCIPALES MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN INTERACCIÓN CON SIROLIMUS 70
TABLA 14: PRINCIPALES MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN INTERACCIÓN CON LOS CORTICO ESTEROIDES ANTIINFLAMATORIOS 70
TABLA 15: ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS Y MANEJO DE REACCIONES ADVERSAS A INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL 74

RESUMEN

Los pacientes con trasplante renal pueden sufrir múltiples problemas relacionados con la farmacoterapia tan compleja que reciben, debido a que estos pacientes además de tener una terapia inmunosupresora para prevenir el rechazo del injerto, cuentan con una terapia profiláctica dirigida a infecciones a las que los pacientes se vuelven vulnerables por el grado de inmunosupresión en la que se encuentran y refieren de comorbilidades crónicas que los obliga a tomar más medicamentos de manera concomitante con los inmunosupresores. La idoneidad de la prescripción, monitoreó farmacoterapéutico y farmacovigilancia activa, son estrategias de la Atención Farmacéutica (AF) que garantizan la calidad y seguridad de la terapia farmacológica de los pacientes trasplantados.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el uso y manejo de medicamentos en pacientes hospitalizados en el área de Trasplante Renal en una Unidad Médica de Alta Especialidad, mediante la Atención Farmacéutica enfocada en actividades de idoneidad de prescripción, monitoreó de la farmacoterapia y farmacovigilancia activa como procesos formales y multidisciplinarios del equipo de salud, con el fin de generar estrategias que ayuden a mejorar la terapia del paciente trasplantado y optimizar el uso racional de medicamentos.

Se logró describir el tipo de población, demostrando que la mayor parte de los pacientes que son hospitalizados para recibir algún tipo de trasplante renal, es el grupo de los adultos jóvenes (18 a 39 años) a los cuales se les practica con mayor frecuencia un trasplante renal de donador vivo relacionado (TRDVR). Se encontró que la hipertensión arterial y la diabetes mellitus son posibles factores que desencadenan en los pacientes insuficiencia renal crónica avanzada llevándolos a requerir un trasplante. Los pacientes con trasplante renal son un grupo vulnerable de sufrir problemas relacionados con su farmacoterapia, debido a que un alto porcentaje de los pacientes se encuentran polimedicados, esto aumenta el número de errores de medicación e interacciones medicamentosas (IM). Se obtuvo un gran número de Interacciones medicamentosas que interferían con el efecto terapéutico de los inmunosupresores,

poniendo en riesgo el injerto trasplantado. Los errores de medicación más frecuentes fueron, Interacción medicamento-medicamento, omisión de dosis, duplicidad terapéutica y transcripción incorrecta de un medicamento. La incidencia de Reacciones Adversas a Medicamentos en nuestra población fue de 38%, las reacciones más frecuentes son problemas gastrointestinales, causados principalmente por medicamentos inmunosupresores de los cuales el principal responsable es el micofenolato de mofetilo; con toda la información obtenida se elaboró un algoritmo de minimización de riesgos que clasifica a las reacciones adversas por el tipo riesgo que le produce al paciente y se indica el manejo que se le debe de dar a la RAM con el fin de evitar en el mayor de los casos la suspensión de la terapia inmunosupresora.

Estos resultados nos llevan a que se realicen diversos estudios para conocer el manejo de los medicamentos y detectar fallas con las cuales se diseñarían estrategias que ayuden a mejorar la terapia de la población.

INTRODUCCIÓN

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2010) que rige en materia de salud a México, indica que la Atención farmacéutica (AF) es la responsable de englobar todas las actividades que bebe realizar el profesional farmacéutico que van orientadas al paciente con el propósito de conseguir el máximo beneficio posible en términos de salud mediante un mejor control y seguimiento de la farmacoterapia. El objetivo principal es identificar, prevenir y resolver las desviaciones que provoca que no se alcancen los objetivos terapéuticos, evaluando los problemas de salud de los pacientes desde la perspectiva de necesidad, efectividad y seguridad de sus medicamentos. La atención farmacéutica se encarga de las siguientes actividades: Eliminar farmacoterapia innecesaria, Lograr la efectividad de los tratamientos, Minimizar reacciones adversas y toxicidad, Evitar costos por consultas de urgencias y hospitalización, Disminuye consultas médicas, Facilita y mejora la relación con el paciente, lo que contribuye a mejorar la adherencia y persistencia a su tratamiento. (Secretaría de Salud., 2010)

La aportación del farmacéutico en el cuidado del paciente trasplantado es cada vez más relevante no solo en su función clásica y básica como es el aseguramiento de la disponibilidad y elaboración de fármacos, sino por el papel que desarrolla en la reducción del riesgo de morbilidad farmacoterapéutica, mejorar la adherencia al tratamiento y contribuir así a reducir las tasas de rechazo del injerto. (Guirado, 2016), las actividades anteriores se consiguen a partir de que el farmacéutico brinda un servicio de atención farmacéutica al paciente trasplantado y se encarga de vigilar su farmacoterapia, principalmente su terapia inmunosupresora.

Los inmunosupresores, tienen como función principal evitar el rechazo del órgano trasplantado, por lo que el farmacéutico de un hospital debe de encargase de orientar el uso correcto de los medicamentos, en el caso de los pacientes trasplantados se debe disminuir al máximo la variabilidad de los niveles de los inmunosupresores en el organismo del paciente, ya que los niveles de los fármacos inmunosupresores siempre deben estar dentro de su margen terapéutico, si el paciente olvida tomar el tratamiento inmunosupresor o considera que ya no lo necesita pone en riesgo la supervivencia del

órgano trasplantado, por lo tanto se debe ser muy estricto en la dosis y en la hora de administración de estos fármacos. Tomar en cuenta que la gran mayoría de los pacientes trasplantados sufren de comorbilidades crónicas que los obliga a tomar otros medicamentos de forma concomitante con los inmunosupresores, además de los medicamentos que se les administra por profilaxis a infecciones debido al grado de inmunosupresión en la que se encuentran; por lo que el farmacéutico debe de encargarse de evaluar todas las posibles interacciones medicamentosas que puedan afectar el tratamiento del paciente, ya que se puede causar una disminución en el efecto terapéutico de los inmunosupresores o por el contrario aumentan la concentración de los mismos, originando que se potencien diversas reacciones adversas.

ANTECEDENTES

En el mundo existe actualmente un aumento progresivo del número de pacientes con insuficiencia renal terminal que requiere de algún tratamiento de sustitución (diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante) debido a una mayor incidencia de enfermedades crónicas, como diabetes mellitus e hipertensión. El trasplante renal mejora la supervivencia de pacientes con enfermedad renal terminal en comparación con otras modalidades de terapias de reemplazo renal. (Ticona, 2010)

Un estudio realizado por el Instituto Mexicano del Seguro Social indica que la insuficiencia renal es causada principalmente por padecimientos crónico degenerativos mal controlados, entre los que destacan la Diabetes Mellitus (52.7%) y la Hipertensión Arterial (34.4%), ambos con un alto índice de prevalencia en México (IMSS, 2016). Se estima que después de los primeros 10 años de diagnóstico, del 5 al 10% de los pacientes diabéticos tipo 2 pueden padecer enfermedad renal crónica.

El Instituto Nacional de Estadística y Geografía reporta que la insuficiencia renal se encuentra en el décimo lugar de las principales causas de mortalidad en México (INEGI, 2015). La prevalencia de la Insuficiencia renal crónica en México es desconocida, pero según distintos estudios epidemiológicos, se estima una incidencia de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) de 377 casos por millón de habitantes y se cuenta con alrededor de 52.000 pacientes en terapias sustitutivas, de los cuales el 80% de los pacientes son atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS, 2016).

La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) indican que la enfermedad renal crónica afecta a cerca del 10% de la población mundial. Se puede prevenir pero no tiene cura, suele ser progresiva, silenciosa y al inicio no presenta síntomas, sino hasta etapas avanzadas. (OPS/OMS, 2015)

El CENATRA (Centro Nacional de Trasplantes), reporta que en el año 2017 aumento a 4.5 donantes por cada millón de habitantes; mientras que en trasplantes aumento de 3 mil 988 en el 2012, a 4 mil 938 en 2017. Se informó que actualmente en México hay 21

mil 500 personas en espera de un órgano o un tejido, de los cuales 13 mil 700 en espera de un riñón. (CENATRA , 2018) (Secretaría de Salud., 2017).

La Atención Farmacéutica es un proceso encaminado a que los medicamentos alcancen los objetivos terapéuticos, que el médico persigue al prescribirlos, cuyo objetivo final es prevenir la morbilidad y la mortalidad debida a medicamentos, a través de una práctica profesional dirigida asegurar una farmacoterapia apropiada, segura y efectiva para todos los pacientes. (Dader, 1999)

Este concepto de Atención Farmacéutica (Pharmaceutical Care) adquiere importancia a partir de un trabajo publicado en 1990 por los profesores Hepler y Strand en Estados Unidos. Para ellos, Atención Farmacéutica es "la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente". (Hepler C. S., 1990)

En México no se lleva a cabo la intervención del profesional farmacéutico en una unidad de trasplante renal enfocada a brindar Atención Farmacéutica en grupos de riesgo como es el caso de los pacientes con trasplante renal donde el principal objetivo es evitar el rechazo del injerto trasplantado; como se mencionó anteriormente las cifras de pacientes con insuficiencia renal van en aumento en gran parte por las enfermedades crónico degenerativas; por lo tanto la integración del farmacéutico en un área especializada se centrara en controlar la farmacoterapia que recibe un paciente con trasplante renal, para que se alcancen los efectos terapéuticos que el médico persigue, así como conocer de cerca oportunidades que ayuden a mejor la terapia.

CAPÍTULO 1. ESTRUCTURA DE LOS RIÑONES

Los riñones son órganos en forma de frijol; cada uno más o menos del tamaño de un puño. Se localizan cerca de la parte media de la espalda, justo debajo de la caja torácica (las costillas), uno a cada lado de la columna vertebral **(Figura 1).** (McClellan, 2009). Cada riñón está formado aproximadamente por un millón de unidades funcionales conocidas como nefronas, encargadas de filtrar la sangre y producir orina. Las cuales constan de un corpúsculo renal formado por un glomérulo y una capsula de Bowman; un túbulo, formado por un túbulo proximal, el asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el conducto colector **(Figura 2).** (Horton, 2013).

El glomérulo es un conjunto de vasos sanguíneos a través del cual se filtran más de 150 litros de sangre al día. Este ultrafiltrado del plasma contiene moléculas pequeñas como urea, creatinina, glucosa e iones, los cuales pasan al espacio capsular y posteriormente a los túbulos. En los túbulos se reabsorbe agua y sustancias químicas útiles como aminoácidos y iones, concentrándose las sustancias de desecho y el exceso de agua que terminan excretándose en 1 o 2 litros de orina al día que fluye hacia la vejiga a través de unos conductos llamados uréteres. (Venado, 2009)

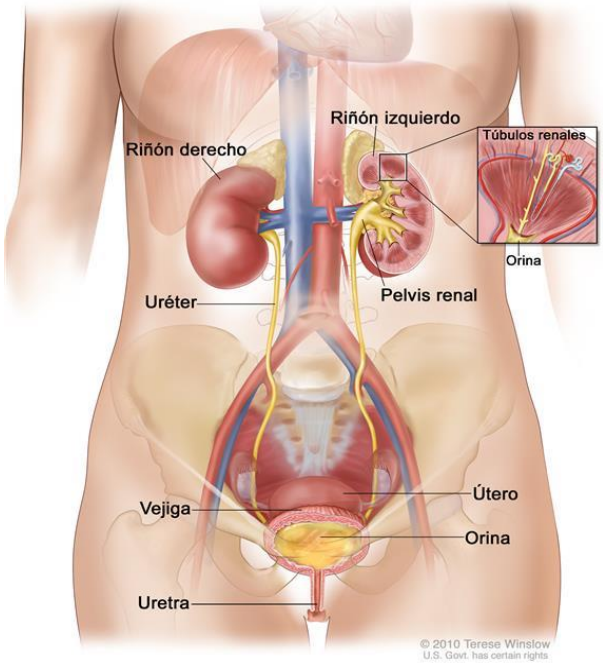


Figura 1: Anatomía del Sistema Urinario

Figura 1: Anatomía del sistema urinario Se observan los riñones, las glándulas suprarrenales, los uréteres, la vejiga y la uretra. La orina se elabora en los túbulos renales y se recoge en la pelvis renal de cada riñón. La orina fluye desde los riñones hacia la vejiga a través de los uréteres. La orina se almacena en la vejiga hasta que se elimina del cuerpo a través de la uretra. *Imagen recuperada Copyright del sitio: © 2018 TereseWinslow LLC. (Winslow, 2004)*

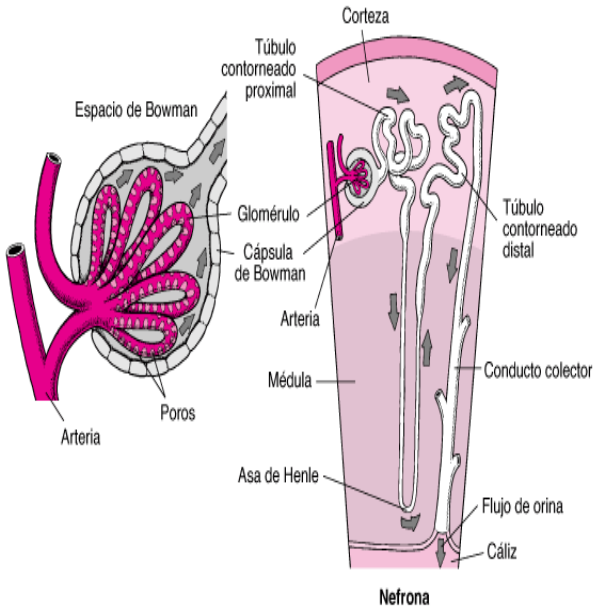


Figura 2: Anatomía microscópica del riñón

Figura 2: ***Anatomía microscópica del riñón*** Cada riñón contiene alrededor de un millón de nefronas; cada una de ellas contiene un glomérulo rodeado por una estructura con una pared muy delgada en forma de tazón (cápsula de Bowman) y situada en el extremo ciego de los túbulos renales. Los túbulos renales (túbulo proximal, asa de Henle y túbulo distal) o sistema tubular transportan y transforman la orina en lo largo de su recorrido hasta los túbulos colectores, que desembocan en la pelvis renal. *Imagen recuperada de © 2018 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ., USA* (MSD, 1899)

1.1 FUNCIONES PRINCIPALES DE LOS RIÑONES

Los riñones realizan varias funciones en el organismo:

1) Filtran la sangre y eliminan productos de desecho del metabolismo así como sustancias endógenas y exógenas

2) Mantienen el balance hidroelectrolítico,

3) Regulan el equilibrio ácido – base,

4) Secreta hormonas como la eritropoyetina (EPO), Encargada de estimular a la medula ósea en la producción de glóbulos rojos y se secreta cuando existen niveles bajos de oxígeno en la sangre; la renina es una enzima secretada por las células yuxtaglomerulares como respuesta a la hipercalemia y la disminución de la tasa de filtración glomerular, regulando la presión arterial sistémica al fragmentar el angiotensinógeno en angiotensina I , la cual a su vez por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se convierte en angiotensina II. La angiotensina II tiene una fuerte acción vasoconstrictora y estimula la secreción de aldosterona que induce la reabsorción renal de sodio y la secreción de potasio y por ultimo calcitriol, que es la forma activa de la vitamina D, ayudando a mantener el calcio para los huesos. (Venado, 2009).

CAPÍTULO 2: ENFERMEDAD RENAL CRONICA

La Enfermedad renal Crónica (ERC) es la disminución de la función renal, expresada por una tasa de filtración glomerular (TFG)<60ml/min/1.73m^2 o como la presencia de daño renal (alteraciones histológicas, albuminuria-proteinuria, alteraciones del sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen) de forma persistente durante al menos 3 meses. (GOBIERNO FEDERAL, 2009). La enfermedad renal puede ser una enfermedad silente, es decir que no da signos o síntomas en sus etapas iníciales, siendo diagnosticada ya en etapas muy avanzadas de la misma, donde existen pocas probabilidades de evitar su progresión y se requiere de un tratamiento sustitutivo renal, tales como la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante renal; sin los cuales sería imposible vivir.

LA TFG o VFG es el parámetro actualmente utilizado para determinar la severidad de la disfunción renal; puede medirse de forma directa por medio de un metabolito endógeno eliminado en la orina como la creatinina. La creatinina es un producto de desecho que proviene de la actividad muscular; cuando los riñones están funcionando correctamente, eliminan la creatinina de la sangre y a medida que la función renal disminuye, los niveles de creatinina en sangre, se elevan.

Las guías Kidney Disease Improving Global Outcomes, recomiendan la estimación de la TFG mediante la fórmula de MDRD o la de Cockroft-Gault **(Cuadro 1).** (KDIGO, 2012); (Venado, 2009)

Cuadro 1: Ecuaciones para Calcular el TFG

A. Ecuación MDRD
TFG(ml/min/1.73m^2)=(186 x Cr sérica $^{-1.154}$ x edad$^{-0.203}$) x 0.742 si es mujer x 1.212 si es afroamericano
B. Ecuación Cockroft-Gault
TFG(ml/min/1.73m^2)$\frac{((\mathbf{140-edad})\ \mathbf{x\ peso})\ )}{\mathbf{72\ x\ Cr\ sérica}} \times \mathbf{0.85}\ \boldsymbol{siesmujer}$

TFG: Tasa de filtración glomerular; MDRD: Estudio Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal; CrS: creatinina sérica.

2.1 ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA

La clasificación de ERC se realiza considerando la presencia de daño renal o un TFG disminuida, en al menos 2 determinaciones dentro de 3 meses. (INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, 2009)

2.1.1 Etapa 1 y Etapa 2

En las etapas 1 y 2 de la ERC, generalmente se diagnostican cuando se presentan las siguientes condiciones:

- Presión arterial alta
- Niveles superiores a los normales de creatinina o de Urea en la sangre
- Sangre o proteínas en la orina
- Evidencia de daño renal en una resonancia magnética, tomografía axial computarizada, ultrasonido o rayos x de contraste.
- Antecedentes familiares de enfermedad renal poliquística (ERP)

2.1.2 Etapa 3

En la etapa 3 pueden aparecer: anemia (falta de glóbulos rojos) y/o la enfermedad ósea temprana. Estas condiciones pueden ser tratadas para ayudar a que el paciente se sienta lo mejor posible y a reducir los problemas que puedan presentarse en la evolución de la enfermedad.

2.1.3 Etapa 4

En esta etapa la ERC ha progresado, y es momento de empezar con tratamientos sustitutivos como hemodiálisis, diálisis peritoneal o un trasplante de riñón. Si el TFG se encuentra por debajo de 30, el paciente necesita ser derivado con un especialista en enfermedades renales (nefrólogo).

2.1.4 Etapa 5

Enfermedad Renal Crónica en etapa Terminal (ERCT), con una TFG menor o igual a 15 ml/min. En esta etapa avanzada de la enfermedad renal, los riñones han perdido casi toda la capacidad de hacer su trabajo con eficacia, y el paciente requiere terapia de reemplazo renal (TRR), ya que si no se trata de manera efectiva puede conducir a la muerte. (DaVita Inc., 2017)

2.3 CAUSAS DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA

Las principales causas de ERC en el mundo son la diabetes y la hipertensión arterial, con una prevalencia en la insuficiencia renal que alcanza cifras del 35-40%; siendo la Nefropatía Diabética la primer causa de nuevos ingresos a diálisis crónica (Robaina, 2013)

2.3.1 Diabetes: esta enfermedad se genera por la falta de insulina en el organismo o por la imposibilidad de utilizarla. La insulina insuficiente genera altos niveles de glucosa en la sangre. Estos altos niveles de glucosa en la sangre pueden dañar los vasos sanguíneos de los riñones y debilitar a las nefronas. Cuando los vasos sanguíneos y las nefronas de los riñones están dañados, la función renal empeora. Al empeorar la función renal, las proteínas se pueden filtrar hacia afuera de los riñones y en la orina (esto se denomina proteinuria). Este puede ser uno de los primeros síntomas de ERC.

2.3.2 Hipertensión: la presión sanguínea es la presión (fuerza) que la sangre ejerce sobre las paredes de los vasos sanguíneos. Con el transcurso del tiempo, la hipertensión puede dañar los vasos sanguíneos y las nefronas de los riñones. Si la presión sanguínea se eleva significativamente, puede hacer más estrechos a los vasos sanguíneos que llevan la sangre a los riñones. Esta reducción del flujo sanguíneo a los riñones hace que la función renal se reduzca. La alta presión sanguínea también puede lesionar otros órganos como el corazón, el cerebro y los ojos.

Entre otras posibles causas de ERC se encuentran:

2.3.3 Glomerulonefritis: este trastorno consiste en la inflamación de las nefronas dentro de los riñones. A veces puede ocurrir debido a una infección o por lo general los riñones se lesionan con el transcurso del tiempo.

2.3.4 Trastornos hereditarios y congénitos como la enfermedad renal poliquística (ERP): es una afección que se presenta cuando un gran número de quistes (vesículas con líquidos) se desarrollan en los riñones. Es una enfermedad generalmente hereditaria. Los quistes pueden adquirir gran tamaño e impedir que los riñones filtren

los productos de desecho fuera de la sangre. Sin embargo, los riñones todavía pueden producir cantidades normales de orina.

2.3.5 Enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico: las enfermedades autoinmunes ocurren cuando el cuerpo se ataca a sí mismo. Este tipo de enfermedad causa inflamación en todos los órganos del cuerpo, afectando a los riñones y provocando ERC.

2.3.6 Agentes nefrotóxicos: estos medicamentos o sustancias pueden ser dañinos para los riñones. Ciertos analgésicos denominados medicamentos antinflamatorios no esteroideos (AINE) como el ibuprofeno y el naproxeno pueden provocar lesiones en los riñones si se utilizan regularmente por un período de tiempo prolongado. Otros ejemplos de agentes que podrían lesionar los riñones son los estudios con colorante de contraste como la exploración con tomografía computada y ciertos antibióticos. Los pacientes con función renal disminuida deben evitar estos medicamentos y sustancias **(cuadro 3).**

2.3.7 Nefropatía asociada al VIH: en este caso, la causa de la lesión renal puede ser el VIH (virus de inmunodeficiencia humana). El tratamiento precoz del virus con medicamentos para el VIH puede reducir los posibles daños ocasionados por el virus.

2.3.8 Obstrucción urinaria o bloqueo urinario: el flujo urinario se puede bloquear por diversas causas tales como cálculos renales o, en los hombres, una glándula prostática dilatada. Este bloqueo de la orina puede lesionar el riñón. Los cálculos renales se pueden formar en cualquier tramo del tracto urinario, incluso en los riñones y pueden provocar el bloqueo del flujo urinario hacia la vejiga. Los riñones pueden sufrir daño debido a la presión de la orina retenida dentro de los riñones. (UNC Kidney Center, 2012)

2.4 FACTORES DE RIESGO

Los Factores de riesgo que favorecen la ERC son múltiples, según el modelo conceptual inicialmente publicado por la Fundación Nacional del Riñón (NKF, por sus siglas en inglés) **(Cuadro 2).**Este modelo representa la ERC como un proceso continuo en su desarrollo, progresión y complicaciones; así como los factores de riesgo en cada una de sus fases, los cuales se clasifican como sigue:

2.4.1 Factores de susceptibilidad a ERC*:* aumentan la posibilidad de desarrollar dicha enfermedad.

2.4.2 Factores iniciadores*:* aquellos que pueden iniciar directamente el daño renal.

2.4.3 Factores de progresión: pueden empeorar y acelerar el deterioro de la función renal.

Algunos factores predisponentes pueden ser a la vez de susceptibilidad, iniciadores y de progresión; de ellos son potencialmente modificables: diabetes *mellitus*, obesidad, hipertensión arterial (HTA), tabaquismo y dislipemia. El control de estos factores puede evitar el inicio del daño renal y favorecer la regresión de la enfermedad en fases iniciales, además de ralentizar su progresión cuando ya existe. (Torres G. B., 2017).

Cuadro 2: Factores de Riesgo para desarrolló de ERC: de susceptibilidad, inicio y progresión

DE SUSCEPTIBILIDAD	DE INICIO	DE PROGRESIÓN
Mayor edad (>60 años)	**Enfermedades renales primarias**	**Proteinuria**
Historia familiar de ERC	*Diabetes Mellitus*	**TAS > 130 mmHg**
Grupo étnico (origen hispano)	*Hipertensión arterial sistémica*	**Alta ingesta de proteínas**
Género masculino	*Enfermedades autoinmunes*	**Pobre control de la glucosa**
Síndrome metabólico	**Nefrotoxinas**	**Obesidad**
Reducción de la masa renal	*AINEs*	**Anemia**
Bajo nivel socioeconómico y de educación	*Aminoglucósidos*	**Dislipidemia**
Estados de hiperfiltración	*Medio de contraste IV*	**Tabaquismo**
Disminución del número de nefronas	*Otros*	**Hiperuricemia**
Tensión arterial > 125/75	**Patologías urológicas**	**Nefrotoxinas**
Obesidad	*Obstrucción urinaria*	**Enfermedad Cardiovascular**
Ingesta elevada de proteínas	*Litiasis urinaria*	
Anemia	*Infección urinaria recurrente*	
Aumento de excreción urinaria de proteínas	**Enfermedades hereditarias**	
Dislipidemia		

ERC: Enfermedad Renal Crónica; **AINE`S** Analgésico anti-inflamatorio no esteroideo; **IV**: intravenoso; **TAS**: Tensión arterial sistólica
Recuperado de: Guía de Referencia Rápida; Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la enfermedad Renal Crónica. (INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, 2009))

Los individuos que presentan factores de susceptibilidad o de iniciación son los que están en riesgo de desarrollar ERC. Representan la población a estudiar y vigilar de forma regular, si se quiere realizar prevención primaria de ERC. Cuando ya existe daño renal, los factores de progresión son los que determinan el riesgo y la velocidad del deterioro de la función renal. Debe recalcarse que la enfermedad renal puede progresar porque la patología causal no está controlada (ej. diabetes mal tratada).El manejo y control de estos factores es lo que se considera prevención secundaria de ERC. (Orozco, Prevención y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica (ERC), 2010)

Los factores de riesgo cardiovascular que favorecen la aparición o afectan la progresión de la ERC, pueden ser modificables y no modificables. (D'Achiardi, 2011)

CAPÍTULO 3: TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

La terapia de sustitución renal incluye la diálisis peritoneal, la hemodiálisis y el trasplante renal. México es un país en el que históricamente ha predominado el uso de diálisis peritoneal, aunque recientemente se ha dado impulso a la hemodiálisis. El trasplante renal es la mejor opción de tratamiento para la ERC; no obstante, en nuestro país ésta no es una solución viable debido a la falta de donaciones, los altos costos iniciales y el nivel de deterioro orgánico que presentan los pacientes por las enfermedades primarias. (INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, 2014)

3.1 TRASPLANTE RENAL

El trasplante de riñón es reconocido como el mayor avance de la medicina moderna a la hora de proporcionar años de sobrevida con una elevada calidad de vida a pacientes con falla renal irreversible. (Álvarez, 2017)

El trasplante renal consiste en la implantación quirúrgica de un riñón sano proveniente de un donante ya sea vivo o de un donante fallecido recientemente **(Figura 3).** Es importante mencionar que el trasplante es un tratamiento no una curación por lo que el paciente tiene que seguir tomando medicamentos y continuar con visitas al nefrólogo. El riñón trasplantado puede no funcionar inmediatamente; es probable que el paciente necesite de medicamentos que ayuden al riñón a producir orina o bien puede continuar dializándose durante un tiempo tras la operación, se tiene que tener presente que existe el riesgo de que el organismo rechace el riñón donado. (Asociaciòn Madrileña, 2006).

3.2 TIPOS DE DONANTES

3.2.1 Donantes vivos relacionados*:* es la mejor opción de Trasplante en nuestro medio en este momento. El donante vivo puede ser:

- Donante relacionado (es decir familiar o emparentado genéticamente)
- NO relacionado (no familiar).

Hay que tomar en cuenta que la donación de donante relacionado tiene mejores resultados, sobre todo aquella que se realiza entre hermanos, que tienen mejor

compatibilidad. Mientras mejor sea la compatibilidad, menos agresiva será la inmunosupresión. Es muy importante destacar que además de los criterios generales, un donante vivo debe ser consciente de sus actos (no tener problemas psiquiátricos) y tener la voluntad de querer realizar la donación, sin mediar opresión ni obligación de ningún tipo. (Renjel, 2010).

3.2.2 Donantes cadavéricos: también llamados donantes con muerte encefálica. Se dan cuando un paciente a consecuencia de distintas patologías tiene un cese irreversible de las funciones troncos encefálicos, y se le mantiene vivo artificialmente (ventilación mecánica, perfusión de órganos) hasta el acto quirúrgico (extracción de órganos). (Renjel, 2010).

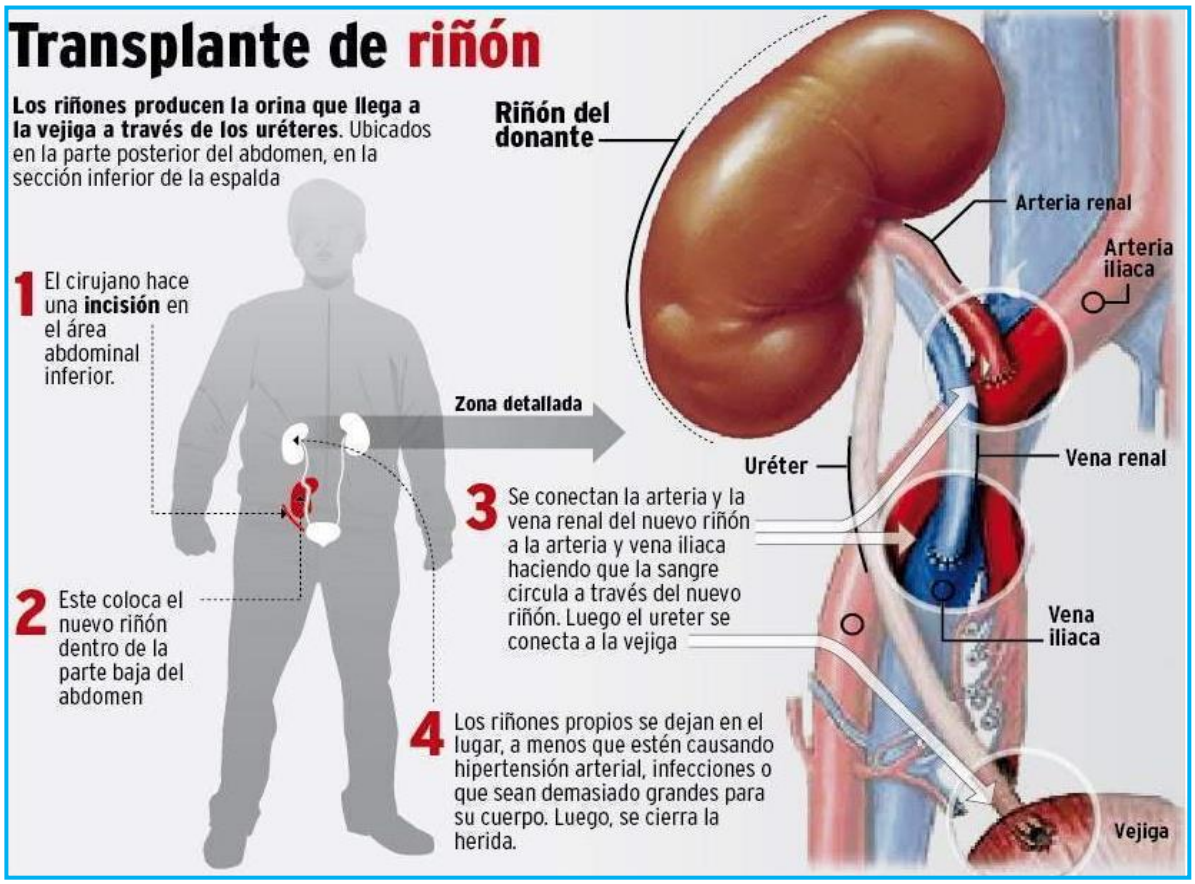


Figura 3: Procedimiento del Trasplante de Riñón

Imagen Recuperada de: EcuRed, conocimiento con todos y para todos. (2018) colaborador; Odisaciget. vcl (EcuRed, 2015)

CAPÍTULO 4. RECHAZO DE TRASPLANTE RENAL

El rechazo es el proceso por el cual el sistema inmunitario reconoce al órgano trasplantado (injerto) como extraño, se sensibiliza contra él y reacciona para tratar de destruirlo. Esta reacción inmunológica está provocada por antígenos extraños del injerto, no existentes en el receptor. (Ayala, 2013). Se divide en tres fases principales de acuerdo con el momento de inicio: el rechazo hiperagudo, agudo y crónico, que son causados por diferentes mecanismos y por ende se tratan de distinta forma **(Figura 4)**. (Brezinski, 2017)

El rechazo de tejidos trasplantados entre dos individuos de la misma especie es consecuencia del reconocimiento de los llamados “antígenos trasplantados”. Estos antígenos, expresados en la superficie de las células y tejidos, tienen dos funciones: estimular la respuesta de rechazo y actuar como blanco de moléculas para varios mecanismos efectores del rechazo. (Ayala, 2013)

Existen proteínas que juegan un papel importante en el rechazo al trasplante, estas proteínas son las del sistema HLA (antígenos de leucocito humano), las cuales tienen un alto grado de polimorfismo causando que sean desconocidas por el organismo del receptor y desencadenen una respuesta de rechazo. Por lo tanto, la compatibilidad del tejido está determinada por el órgano trasplantado. (Ayala, 2013)

Al ser reconocidas por el sistema inmunológico del individuo (receptor), las moléculas HLA desencadenan una respuesta en la que intervienen tres mecanismos de reconocimiento:

1. Las moléculas HLA pueden ser procesadas por las células presentadoras de antígeno (APC), del receptor del trasplante, estas células las fraccionan en péptidos igual que a otros antígenos bacterianos y los presentan como péptidos en el seno del HLA propio; se trata del llamado ***reconocimiento indirecto***, que desempeña un papel predominante en el rechazo crónico.
2. Además, por su peculiar función de moléculas presentadoras, las moléculas HLA del donante pueden ser reconocidas en forma directa sobre las células

presentadoras del donante en un **reconocimiento directo**, que no precisa procesamiento del antígeno. En estas circunstancias podría decirse que el receptor "confunde" la molécula HLA extraña con una molécula propia presentando un péptido extraño.

Este mecanismo directo determina que el número de linfocitos T con capacidad para reconocer al injerto como extraño sea bastante mayor que la de antígenos bacterianos y de tal manera permita la respuesta vigorosa del rechazo agudo. (Ayala, 2013).

4.1. RECHAZO HIPERAGUDO: El rechazo hiperagudo esta mediado por anticuerpos del receptor preformados contra antígenos del donar. Dado que estos anticuerpos están presentes al momento de la implantación del órgano, el rechazo hiperagudo ocurre en forma casi inmediata después de la reperfusiòn del órgano trasplantado.

Con mayor frecuencia el rechazo hiperagudo es mediado por anticuerpos del receptor que reaccionan con los antígenos del grupo sanguíneo en los órganos donadores. Que el tipo de sangre entre el donador y el receptor sea compatible previene el rechazo hiperagudo; por tanto, no suele requerirse farmacoterapia para el rechazo hiperagudo. (Brezinski, 2017)

4.2 RECHAZO AGUDO: El rechazo agudo tiene componentes celulares y humorales. El rechazo celular agudo es mediado por células T citotóxicas, y causa daño intersticial y vascular. Esta respuesta celular se observa con mayor frecuencia durante los primeros meses después del trasplante. La inmunosupresión de células T tiene una alta efectividad para prevenir o limitar la activación del sistema inmunitario del receptor por el órgano trasplantado; sin embargo, aun con la inmunosupresión, pueden presentarse episodios de rechazo agudo meses o incluso años después del trasplante. (Brezinski, 2017)

4.3 RECHAZO CRÓNICO: El rechazo crónico es de naturaleza tanto celular como humoral y no ocurre sino hasta meses o años después del trasplante. Dado que el rechazo hiperagudo y el agudo en general se controlan bien mediante la compatibilidad donador/receptor y el uso de tratamiento inmunosupresor, el rechazo crónico es hoy la

patología más común que pone en riesgo la vida relacionada con el trasplante de órganos.

Se piensa que el rechazo crónico resulta de inflamación crónica causada por la respuesta de células T del receptor que se activan contra antígenos del donador. Las células T activadas liberan citosinas que reclutan macrófagos en el injerto. Los macrófagos inducen inflamación crónica que conduce a proliferación de la íntima de la vasculatura y cicatrización del tejido del injerto. Los cambios crónicos conducen eventualmente a daño irreversible al órgano. (Brezinski, 2017)

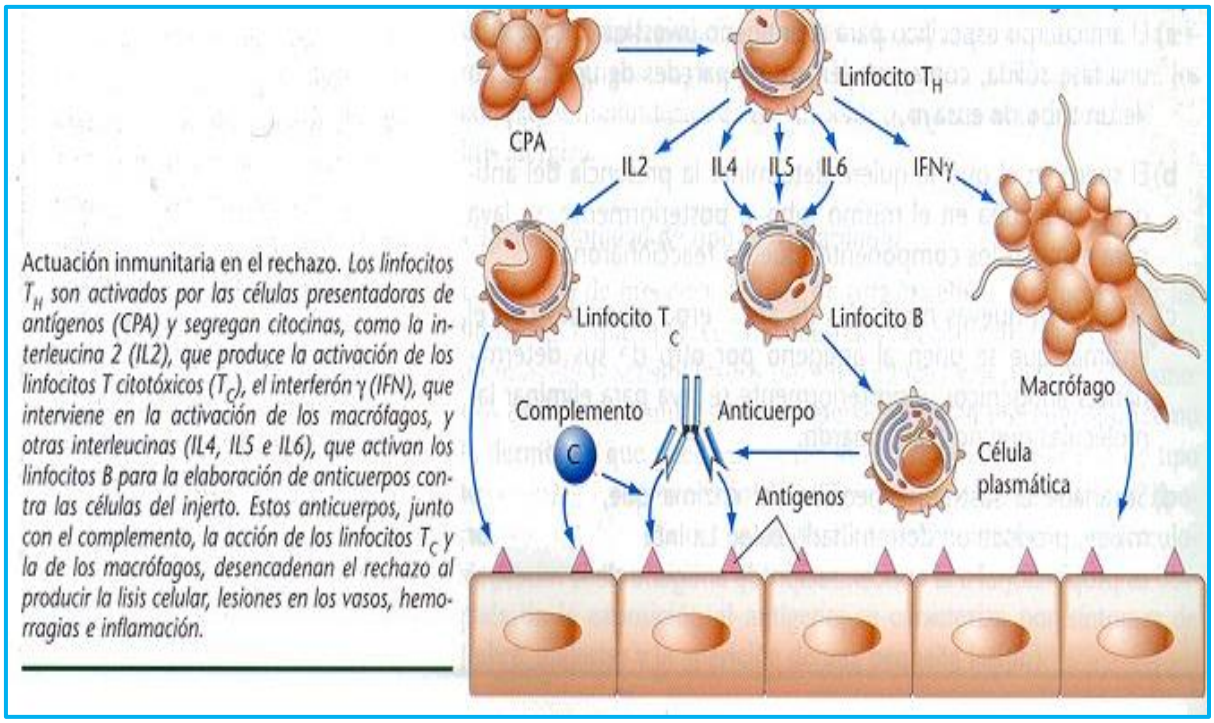


Figura 4: Respuesta Inmune ante el rechazo de un trasplante

Imagen recuperada de: COPYRIGHT@2015 Grupo Editorial Bruño, S.l (2015) (Grupo Editorial Bruño, S. L., 2015)

Finalmente las respuestas del sistema inmunológico, especialmente la de rechazo, se basan en la expansión clonal (o proliferación) de las clonas que reconocen de manera específica al antígeno. (Ayala, 2013). Esta expansión clonal requiere de cuatro puntos:

1. el reconocimiento específico del antígeno;
2. la transmisión de la señal al núcleo, donde se activan los genes que codifican interleucinas;
3. la duplicación celular inducida por las interleucinas sobre células que poseen los receptores adecuados, y
4. la activación de células efectoras citotóxicas o productoras de anticuerpos.

CAPITULO 5. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

5.1 TERAPIA DE INMUNOSUPRESIÓN

Todo trasplante requiere de una terapia inmunosupresora, la cual consiste en utilizar fármacos capaces de controlar la respuesta inmune desencadenada por la presencia de antígenos ajenos (del injerto) al propio organismo.

El objetivo prioritario del tratamiento con los fármacos inmunosupresores es producir la máxima eficacia en la prevención del rechazo y de la pérdida del injerto, con un mínimo de efectos tóxicos. Los efectos adversos siguen siendo el factor limitante de la terapia con fármacos inmunosupresores; una de las estrategias para disminuir los efectos adversos y conseguir un grado adecuado de inmunosupresión, es utilizar esquemas de combinación de fármacos inmunosupresores que actúen en diferentes fases del ciclo celular. (Sádaba, 2006)

Algunos inmunosupresores tienen un rango terapéutico muy estrecho, estando muy cercana la concentración que produce eficacia de la que es potencialmente tóxica, por lo que la monitorización de niveles de fármacos va a ser indispensable en el seguimiento del paciente trasplantado. (Renjel, 2010)

Generalmente la terapia de inmunosupresión en pacientes trasplantados se divide en dos grupos:

5.1.1 Terapia de inducción: Tiene como objetivo evitar el rechazo agudo, consiste en la administración de dosis altas de inmunosupresores y corticoides (Metilprednisolona y prednisona). En la actualidad están siendo utilizados con buen resultado los Anticuerpos monoclonales, los AntiCD25: Daclizumab y Basiliximab que son medicamentos anti-IL-2, que inhiben la IL-2 disminuyendo así la proliferación de linfocitos. (Kälble, 2009) (Renjel, 2010)

5.1.2 Terapia de mantenimiento: La terapia de mantenimiento debe ser de por vida, y en el momento de suspenderla, existirá rechazo agudo del riñón trasplantado.

Se administran fármacos inhibidores de calcineurina (Tacrolimús, Ciclosporina), anti-proliferativos (azatioprina, ácido micofenólico), inhibidores de rapamicina mTOR (sirolimús, everolimus), y corticosteroides (prednisona). Generalmente la terapia inmunosupresora es Triple, es decir, se utilizan tres fármacos simultáneamente. (Renjel, 2010)

5.2 FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

La mayoría de los fármacos inmunosupresores interfiere con los linfocitos T, células centrales en la regulación de la respuesta inmunitaria. En función de su mecanismo de acción **(Figura 5),** los medicamentos inmunosupresores pueden dividirse en los siguientes grupos:

5.2.1 Inhibidores de la calcineurina: *Ciclosporina (CsA) y Tacrolimús*

Ciclosporina A es un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos, originalmente obtenido de un hongo denominado *Tolypocladium inflatum.* Tacrolimús es un macrolido, derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis.* El mecanismo de acción fundamental de estos fármacos es la inhibición de la producción de interleucinas, incluida la IL- 2, cuyo papel es fundamental en la diferenciación y proliferación de los linfocitos T citotóxicos (Tc). Estos fármacos bloquean la trascripción del gen que codifica la IL-2. Se unen con una gran afinidad a proteínas citoplasmáticas en los linfocitos T, las inmunofilinas. La ciclosporina se une a la enzima ciclofilina y el tacrolimús a la denominada FKBP (proteínas de unión FK), estructural y funcionalmente parecida a la ciclofilina. La única diferencia entre ambos fármacos es la potencia inmunosupresora, mayor en el caso de tacrolimús. El complejo fármaco-inmunofilina interacciona con un tercer componente, la calcineurina. Esta unión produce la inhibición de su actividad fosfatasa y de algunos procesos calcio dependientes, e interfiere en la activación de las células T y en la producción de interleucinas. Ambos fármacos pueden administrarse por vía intravenosa o por vía oral.

La biodisponibilidad oral es baja y variable, fundamentalmente porque son fármacos muy lipofílicos y sufren un efecto de primer paso intestinal mediado por enzimas del citocromo P450 y por la glicoproteína P. Los alimentos reducen la absorción de

tacrolimús, por lo que se aconseja separar la ingesta a menos una hora de la administración del fármaco.

Ambos fármacos pueden dar lugar a efectos adversos graves, la mayoría dosis dependientes. Entre ellos y uno de los más importantes es la nefrotoxicidad, dependiente de la dosis, que puede limitar el uso de estos fármacos, y desde luego contraindica la asociación entre ambos.

En la mitad o más de los pacientes puede aparecer hipertensión arterial. Si bien su patogenia no es del todo comprendida, se asociada generalmente retención hidrosalina, actividad simpática, disfunción endotelial, aumento endotelina y tromboxano, etc. La hipertensión pareciera ser más frecuente con el uso de ciclosporina.

Estos fármacos disminuyen la secreción de insulina, por lo que aumentan la glicemia, dando lugar al desarrollo de diabetes mellitus, la cual es más frecuente con tacrolimús. También pueden alterar el metabolismo de los lípidos, produciendo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, más frecuente con ciclosporina. En muchos casos la administración de inhibidores de la calcineurina provoca hiperpotasemia e hipomagnesemia. (Llancaqueo, 2007)

5.2.2 Inhibidor del mTOR

Sirolimús o rapamicina fue el primer componente de este grupo terapéutico. Everolimus es un derivado semisintético de rapamicina. Son macrolidos de estructura similar a tacrolimús; sin embargo, su mecanismo de acción es diferente. Actúan al unirse a la misma inmunofilina que tacrolimús, la FKBP12, pero no interaccionan con la calcineurina, sino con una proteína nuclear mTOR, encargada de regular el ciclo celular. Interfieren en fases tardías de la estimulación linfocitaria, impidiendo el paso de la fase celular G1 a la fase S. De esta forma bloquean la proliferación de linfocitos T y la síntesis de anticuerpos, así como la proliferación de células no hematopoyéticas (musculo liso vascular). Son fármacos muy lipofílicos por lo que presentan una biodisponibilidad reducida. Además sufren un primer paso intestinal y hepático importante.

La eliminación depende del citocromo P450, fundamentalmente de la isoenzima CYP3A4 de la que son sustrato, pudiendo verse implicados en diferentes interacciones con fármacos inhibidores o inductores de esta isoenzima, al igual que los inhibidores de la calcineurina, y con las mismas repercusiones clínicas. La ciclosporina inhibe el metabolismo de sirolimús y everolimus y da lugar a un incremento de las concentraciones de los inhibidores de la mTOR10. (Llancaqueo, 2007)

Los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento con estos fármacos, por encima del 35% de los pacientes, son hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia, anemia). Cuentan con propiedades antiproliferativas las cuales han sido invocadas como la causa de la mayor frecuencia de retraso de la cicatrización, infecciones de la herida operatoria, por lo cual se aconseja no usarla como terapia inmunosupresora de inicio.

5.2.3 Agentes antiproliferativos y Antimetabolitos: son análogos estructurales de metabolitos naturales que inhiben vías esenciales que involucran a estos metabolitos; los antimetabolitos suelen afectar tanto a la inmunidad mediada por células como a la inmunidad humoral, volviendo a los pacientes más susceptibles a la infecciones.

Azatioprina: Es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP), perteneciente al grupo de los análogos de las purinas. Inhibe la síntesis celular y la proliferación de los linfocitos T y B una vez activados por la IL-2, porque inhibe el primer escalón de la síntesis de las purinas. Impide la incorporación de un grupo amino al fosforibosil - pirofosfato, y lo hace de forma no selectiva sobre todas las células en replicación, de lo que se derivan sus principales efectos adversos. Presenta buena biodisponibilidad por vía oral y su aclaramiento se produce por metabolismo hepático y posterior eliminación renal de los metabolitos. Afectan fundamentalmente a la medula ósea, produciendo mielotoxicidad que se manifiesta principalmente como leucopenia, que es dosis dependiente y por tanto, reversible. De hecho se usa el recuento de blancos como método de monitorización de la dosis terapéutica, dado que no se utiliza la medición en sangre. Azatioprina se asocia también con el desarrollo de hepatitis. (Llancaqueo, 2007)

Micofenolato de Mofetilo (MFM): Es un profarmaco del ácido micofenólico (AMF), el cual es un inhibidor de la enzima inosin-monofosfato (IMP) deshidrogenasa, enzima limitante en la formación de guanosina, que altera el metabolismo de las purinas, y secundariamente la síntesis de ADN en los linfocitos. Es una inhibición potente, no competitiva y reversible de la IMP deshidrogenasa, que provoca una disminución de GMP y un aumento secundario de AMP y, por tanto, la inhibición de la síntesis de ADN, en especial de la dependiente de la síntesis de novo de las purinas. Los linfocitos B y T dependen de una manera decisiva para su proliferación de esta síntesis, por esto la acción se ejerce fundamentalmente sobre estas células. La IMP deshidrogenasa se expresa en dos isoformas: tipo I y tipo II. El AMF inhibe de preferencia a la IMPDH tipo II, la isoforma expresada sobre todo en los linfocitos. Juntos, estos factores le confieren al MFM selectividad. Otras células pueden utilizar otras vías de síntesis, por lo que no se ven tan afectadas. Como consecuencia de este mecanismo de acción, este fármaco produce inhibición de la proliferación de los linfocitos T y B una vez activados, sin alteración de IL-2, e inhibición de la proliferación del musculo liso, importante en el rechazo crónico de algunos órganos. A través de estos efectos se controla el rechazo mediado por células y la formación de anticuerpos, por lo que previene el rechazo agudo y crónico. Para aumentar su biodisponibilidad este fármaco se administra en dos formas diferentes, como Ester, micofenolato de mofetilo (MMF), o como sal sódica (MPS).

Ambos preparados liberan en el organismo ácido micofenólico, el principio activo que sufre un efecto de primer paso a nivel hepático. Se metaboliza a un derivado glucuronizado, su metabolito principal, que es inactivo. Este es parcialmente excretado por la bilis, desconjugado por la flora bacteriana intestinal y reabsorbido nuevamente en forma de ácido micofenólico (circulación enterohepática). La eliminación se produce fundamentalmente por vía renal en forma de su derivado glucuronido.

Entre los efectos adversos gastrointestinales están las náuseas, vómitos, dolor abdominal, gastritis, meteorismo, anorexia y diarrea, en relación con la dosis administrada. Ocasionalmente se ha descrito leucopenia, anemia y pancitopenia. (Llancaqueo, 2007)

5.2.4 Anticuerpos monoclonales: anticuerpos antiCD 25

La molécula CD25 forma parte del receptor de la IL-2 en la pared de los linfocitos. Este receptor se expresa como respuesta a la propia IL-2, una vez que se ha desencadenado la respuesta inmune, encargándose de la expansión clonal de linfocitos T activados. Se han desarrollado dos anticuerpos monoclonales humanizados, daclizumab y basiliximab. Actúan al unirse a la subunidad CD25, bloqueando la unión de la IL-2 a su receptor y, por tanto, deteniendo la respuesta proliferativa de los linfocitos. Ambos anticuerpos son monoclonales y específicos de una molécula que se expresa únicamente cuando el linfocito está activado; por tanto, no actúa sobre las células en reposo. Son anticuerpos humanizados, por lo que su inmunogenicidad es mínima. En general, son fármacos bien tolerados, que se utilizan en asociación con otros inmunosupresores. (Alberú, 2005)

5.2.5 Corticosteroides:

Se usan durante la inducción, como tratamiento de mantenimiento y para el rechazo agudo. Su actividad inmunosupresora es el resultado de la alteración de la función de los macrófagos y linfocitos sobre la capacidad quimiotáctica, el procesamiento y la presentación del antígeno, la síntesis y liberación de IL-1 y de otras citoquinas que activan a los linfocitos. Interfiere así con la capacidad del linfocito (Th) activado para producir IL-2 y, por tanto, impide la propagación de la respuesta inmunológica. Algunas de las acciones mediadas por los glucocorticoides son la inhibición de la infiltración de leucocitos en los lugares inflamados, la interferencia con los mediadores de la inflamación, y la supresión de las respuestas humorales. Sin embargo, aunque la IL-1 participa en la activación de los linfocitos B, los corticoides tienen poco efecto sobre la producción de anticuerpos. Estos fármacos tienen gran cantidad de efectos sobre el metabolismo de los diferentes componentes del organismo, lo que hace que puedan ocasionar gran cantidad de reacciones adversas, como intolerancia a los hidratos de carbono, diabetes, atrofia muscular, osteoporosis, retraso y alteración del desarrollo o retención hidrosalina e hipertensión arterial. Además, pueden producir un síndrome de Cushing si las dosis administradas son elevadas durante mucho tiempo. La tendencia

actual es la reducción de la dosis, hasta llegar incluso a la suspensión, lo cual es posible gracias a la asociación de otros fármacos inmunosupresores.

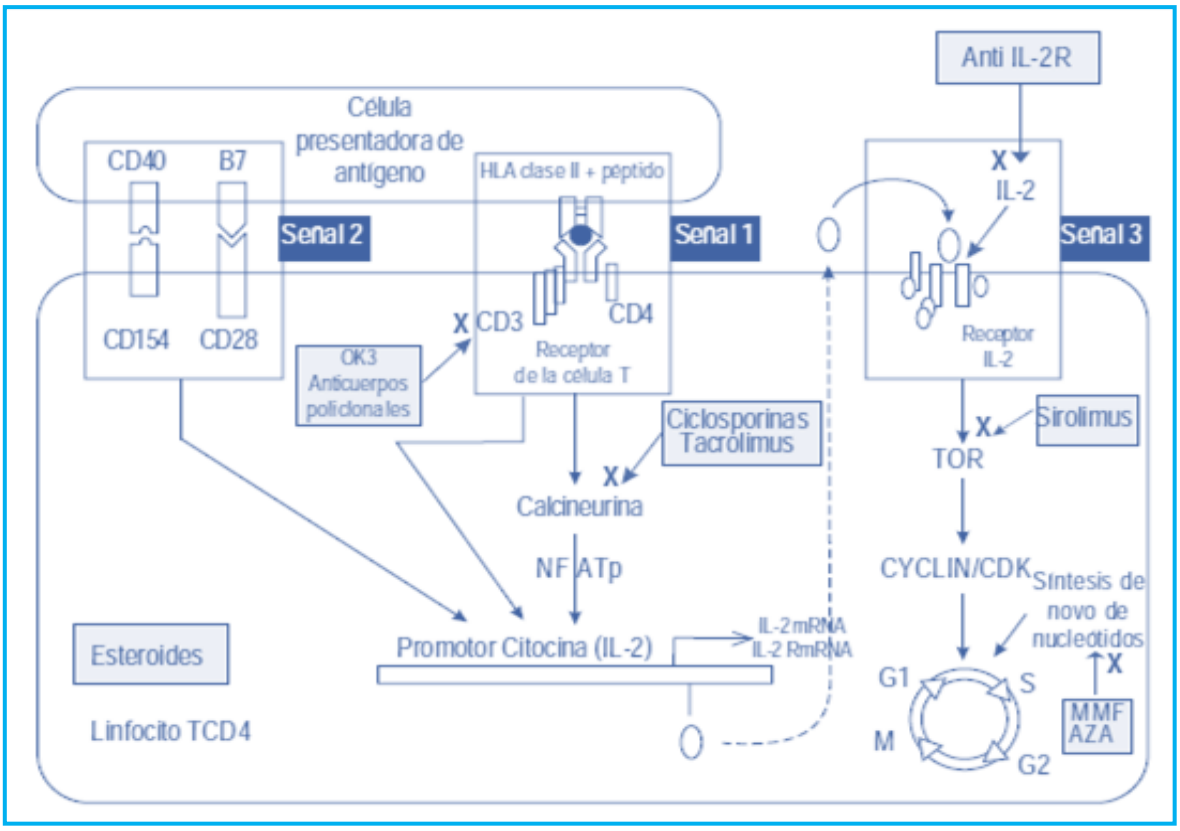


Figura 5: Sitio de acción de los diversos agentes inmunosupresores

La "señal 1" está otorgada por la interacción de antígenos de histocompatibilidad en la superficie de células dendríticas (célula presentadora de antígeno) con el receptor de la célula T CD4 "cooperadora" a través del complejo CD3.

La propia célula dendrítica provee la señal de coestimulación o "señal 2", mediante la expresión de las moléculas CD80 y CD86 en la superficie de dichas células, las cuales se unen al receptor CD28 presente en la célula T. La señal 1 y la señal 2 activan vías de transducción (calcio-calcineurina, factor nuclear-κB), que a su vez activarán factores de transcripción para la síntesis de varias moléculas, incluyendo interleucina-2 (IL-2), CD154 y CD25. La IL-2 y otras citocinas como IL-15, unidas a su receptor(CD25) en la membrana de la célula T, activarán al "blanco de rapamicina", aportando así la "señal 3",la cual promoverá la proliferación celular.

La proliferación linfocitaria requiere la síntesis de novo de purinas y pirimidinas, así la proliferación y diferenciación dará lugar a un gran número de células T efectoras. Por su parte las células B activadas por la unión del antígeno con el receptor específico de dicha célula promoverá la producción de aloanticuerpos en contra de los antígenos HLA del donador.

Imagen recuperada de Alberú J, et al. Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales. ***(2005)***

Clásicamente la pauta habitual era la administración de ciclosporina, azatioprina y corticoides, la asociación de fármacos con diferentes mecanismo de acción potencian el efecto inmunosupresor y reducir la toxicidad individual de cada fármaco.

Tras la comercialización, tacrolimús sustituyo a la ciclosporina, Azatioprina fue sustituido mayoritariamente por ácido micofenólico. Los nuevos fármacos como everolimus o sirolimús pueden sustituir a los inhibidores de la calcineurina y los anticuerpos se utilizan en la inducción, durante el trasplante, sobre todo en los pacientes que no pueden recibir una terapia completa por presentar algunos problemas. Como se puede apreciar la inmunosupresión puede provocar muchos problemas, pero es muy importante que la gente concientice que la calidad de vida otorgada a un paciente trasplantado es muchísimo mejor que mantenerlo en diálisis. Devolviendo al paciente posibilidad de reincorporarse y ser útil a la sociedad. (Alberú, 2005)

5.3 PRINCIPALES INFECCIONES EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

En las últimas dos décadas, el trasplante de órgano sólido (TOS) se ha convertido en el tratamiento de elección de muchas enfermedades que previamente llevaban a la muerte de los pacientes a través del fallo de uno o más órganos vitales.
Las infecciones son las complicaciones más frecuentes del paciente trasplantado y la principal causa de muerte durante el primer año postrasplante. Los pacientes receptores de TOS se encuentran especialmente predispuestos a sufrir infecciones clínicas por microorganismos y virus, tanto comunes como oportunistas; siendo fundamental mantenerse en estado de alerta para alcanzar un diagnostico etiológico precoz y un tratamiento oportuno adecuado.

Los avances en las técnicas quirúrgicas, la evaluación infectológica pretrasplante, la vacunación rutinaria, el uso de antimicrobianos en profilaxis primaria, las mejores técnicas de diagnóstico, el uso de estrategias de terapia anticipada en pacientes de alto riesgo y la disponibilidad de mejores compuestos antimicrobianos para el tratamiento adecuado de las infecciones son algunos de los factores que han contribuido a mejorar el pronóstico de las enfermedades infecciosas en estos pacientes. (Cuellar, 2005)

5.3.1 Periodos de riesgo de infección

Las infecciones virales, al igual que las causadas por otros microorganismos, siguen en el TOS un patrón cronológico de presentación muy definido que se distribuye en periodos bien determinados **(Figura 6),** los cuales conforman una patocronía concreta:

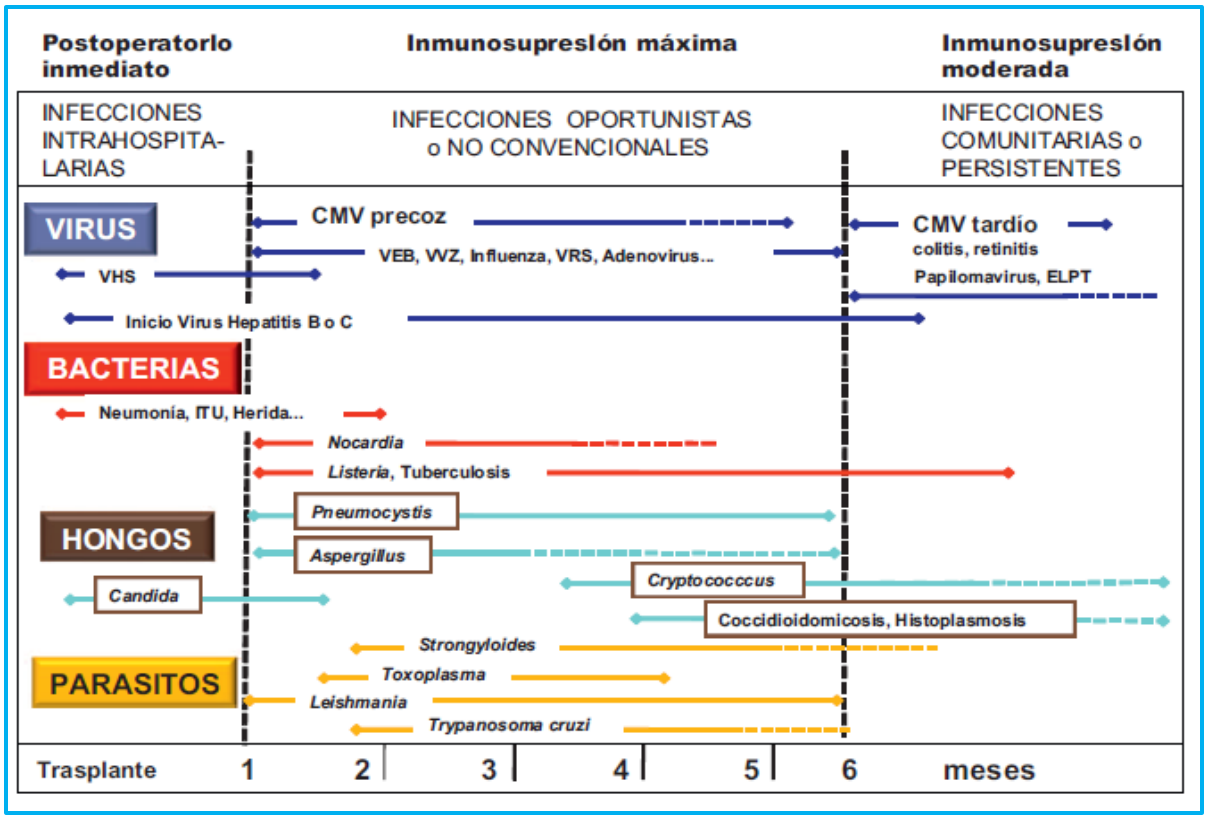


Figura 6: Periodos de riesgos de las infecciones en el TOS

CMV: citomegalovirus, VEB: virus de Epstein-Barr, VHS: virus del herpes simple, VVZ: virus varicela-zóster, VRS: virus respiratorio sincitial, ELPT: enfermedad linfoproliferativa postrasplante, ITU: infección del tracto urinario.
Imagen recuperada de M. Salavert, Papel de las infecciones víricas en pacientes inmunodeprimidos (2011).

5.3.1.1 El primer periodo se extiende durante las primeras 4 semanas tras el procedimiento quirúrgico son independientes del estado de inmunosupresión. Aquí el riesgo de infección es muy alto, principalmente por bacterias nosocomiales y en menor medida por hongos (*Candida* y *Aspergillus*), con clínica similar a las de otros pacientes posquirúrgicos. Las infecciones virales son infrecuentes en esta fase.

5.3.1.2 El segundo periodo ocupa desde el final del postoperatorio hasta el sexto mes. El riesgo de infección es menor y los microorganismos infecciosos suelen ser oportunistas. Es el tiempo de mayor disfunción de la inmunidad celular tipo T, por lo cual los patógenos que predominan son aquellos cuya

inmunidad protectora depende principalmente de células T. La infección y enfermedad por CMV es una de las más frecuentes, otras infecciones significativas en este periodo son la infección por virus del herpes tipo 6 (VHH-6), la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PJ), nocardiosis, *Listeria monocytogenes, Toxoplasma gondii*, infecciones fúngicas, entre otros.

5.3.1.3 En el tercer periodo, iniciado a partir del sexto mes tras el trasplante, el riesgo de infección disminuye de manera notable y las infecciones están producidas habitualmente por microorganismos extrahospitalarios. Una minoría de pacientes en los que el órgano trasplantado no evoluciona correctamente pueden padecer durante este periodo infecciones más características de alguno de los dos periodos precedentes. (Salaverta, 2011)

El factor que más contribuye al riesgo de infecciones en pacientes sometidos a TOS es el tipo de inmunosupresión utilizada. Todos los fármacos inmunosupresores se asocian a un mayor riesgo de infecciones, pero el riesgo es diferente con los diversos tipos de inmunosupresión **(Cuadro 3).** (Cuellar, 2005)

Cuadro 3: Terapia Inmunosupresora utilizada en trasplante de órganos solidos

Inmunosupresor	Inmunidad afectada	Tipo de infecciones
Glucocorticoides	Celular/humoral	↑ riesgo de infecciones en general (oportunistas y no oportunistas)
Antimetabolito (AZA[1¶])	Celular	↑ riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas
Inhib. Sint. Purinas (MMF[2])	Celular/humoral	↑ riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas. ↑ riesgo de infección por CMV
Inhib. calcineurina (ciclosporina/tacrolimus)	Celular	↑ incidencia de infecciones en general
Inhib. del TOR[3] (rapamicina)	Celular	Úlceras orales, retraso en la cicatrización, neumonitis no infecciosa
ATG, ALG,[4] OKT3[5]	Celular	↑ incidencia de infecciones en general Mayor frecuencia de enfermedad por CMV y ELPT[7] por VEB. Superinfección por VHS. P. jiroveci.
Ac. anti-IL-2R Basiliximab/daclizumab	Celular	No se ha observado un aumento en el riesgo de infecciones

[1]AZA: azatioprina, [2]MMF: micofenolato de mofetilo, [3]TOR: blanco de rapamicina, [4]ATG: globulina antitimocito, ALG: globulina antilinfocito, [5]OKT3: ac. monoclonales contra el ag. CD3, [6]Ac. anti-IL-2R: ac.monoclonales contra el receptor de IL-2, Enfermedad linfoproliferativa postrasplante.[¶]Potencia de Inmunosupresor: MMF 10 a 100 veces > AZA, Tacrolimus > Ciclosporina; sin embargo, la frecuencia de infecciones es similar en estudios comparativos.

Importado de: Cuellar-Rodríguez J, et al. Infecciones en trasplante de órgano sólido (2005).

5.4 TRATAMIENTO PROFILAXIS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

El lavado de manos constituye una maniobra de profilaxis universal frente a las infecciones bacterianas de la herida quirúrgica.
El sitio más frecuente de infección en el paciente trasplantado renal es el tracto urinario. A pesar de ello, la incidencia de infecciones urinarias se ha reducido de 60 a 5 a 10% posiblemente como consecuencia del uso de la profilaxis con TMP-SMX.

El CMV es el agente infeccioso más frecuente en todos los tipos de trasplante y es el responsable tanto de efectos directos, como la enfermedad por CMV, como de efectos indirectos, como el rechazo. Actualmente existen dos estrategias para prevenir la enfermedad por CMV en el paciente trasplantado. La primera es la profilaxis y consiste en la administración de antivirales a todos los pacientes trasplantados con riesgo de desarrollar una infección por CMV, en ausencia de sospecha clínica y datos microbiológicos de infección. La segunda estrategia es el tratamiento anticipado de la infección, que consiste en la administración de un agente antiviral cuando, en pacientes asintomáticos, se determina positividad de pruebas microbiológicas indicativas de infección por CMV. Los fármacos que se han utilizado con este fin son valganciclovir y ganciclovir intravenoso o vía oral.

Las infecciones fúngicas en el trasplante, son una complicación grave y, aunque su incidencia es inferior que las bacterianas o víricas, su mortalidad es mucho mayor. Aunque voriconazol y caspofungina tienen una excelente actividad frente a *Candida* spp y a *Aspergillus* spp, hasta la fecha no existen estudios clínicos que avalen su utilización en la profilaxis antifúngica. A pesar de ello caspofungina puede considerarse como una alternativa al fluconazol para la profilaxis frente a *Candida* spp y el voriconazol una alternativa a la anfotericina y al itraconazol en la profilaxis frente a *Aspergillus* spp y a *Candida* spp. Asimismo, no deben olvidarse las limitaciones para su uso como la hepatotoxicidad y las interacciones con inmunosupresores y que contraindican la combinación de *voriconazol con sirolimús* (aumenta los niveles de sirolimús 3-5 veces) y de *caspofungina con ciclosporina A* (aumenta la AUC de caspofungina). (Yuste, 2006)

CAPITULO 6. ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

La Atención Farmacéutica (AF), se define como la práctica profesional que engloba todas las actividades que realiza el profesional farmacéutico orientadas al paciente con el propósito de conseguir el máximo beneficio posible en términos de salud mediante un mejor control y seguimiento de la farmacoterapia. El objetivo principal es identificar, prevenir y resolver las desviaciones que provocan que no se alcancen los objetivos terapéuticos, evaluando los problemas de salud de los pacientes desde la perspectiva de necesidad, efectividad y seguridad de sus medicamentos. (Secretaría de Salud., 2010)

La aportación del farmacéutico en el cuidado del paciente trasplantado es cada vez más relevante no solo en su función clásica y básica como es el aseguramiento de la disponibilidad y elaboración de fármacos, sino por el papel que desarrolla en la reducción del riesgo de morbilidad farmacoterapéutica (falla del tratamiento y complicaciones de la politerapia), sino también para mejorar la adherencia al tratamiento y contribuir así a reducir las tasas de rechazo del injerto. (Guirado, 2016), por ende el farmacéutico debe brindar un servicio de atención farmacéutica al paciente con trasplante renal para asegurar que reciba una adecuada terapia inmunosupresora, ya que es fundamental para la supervivencia del órgano trasplantado.

Debido a la condición clínica del paciente(inmunosupresión), se encuentra susceptible a adquirir alguna infección; por lo que debe recibir medicamento por profilaxis para esas infecciones, así como medicamentos para sus comorbilidades (HTA y DM); de tal manera que el paciente trasplantado ingiere una gran cantidad de medicamentos de forma concomitante a su terapia inmunosupresora, esta situación conlleva a la necesidad de evaluar y detectar las posibles interacciones medicamentosas que puedan afectar la concentración plasmática de los inmunosupresores ocasionando su falla terapéutica y dando como resultado la pérdida del injerto trasplantado.

6.1 IDONEIDAD DE PRESCRIPCION

La monitorización farmacoterapéutica es un proceso continuo, cuyo propósito es identificar y resolver problemas relacionados con los medicamentos. Mediante dicho propósito el farmacéutico puede realizar intervenciones encaminadas a aumentar la efectividad y disminuir los riesgos de la farmacoterapia. La monitorización farmacoterapéutica incluye la evaluación de la idoneidad de prescripción la cual resulta una estrategia adecuada para manejar la medicación del paciente con trasplante renal que se encuentre hospitalizado.

La *idoneidad de la prescripción* es una barrera de seguridad que tiene como objetivo revisar que la medicación sea la adecuada para cada paciente en particular, considerando sus características clínicas, fisiológicas, interacciones medicamentosas, historia de alergias, entre otras. La revisión de la idoneidad de la prescripción se realiza basándose en la realización de un perfil farmacoterapéutico a cada paciente. Este perfil incluye todos los medicamentos prescritos y administrados, esta información permite llevar a cabo el proceso de análisis para revisar la idoneidad de la prescripción. (Consejo de Salubridad General. MMU, 2018)

El proceso para revisar la idoneidad de una prescripción incluye, en cada paciente, la evaluación y el análisis de:

- **A.** la dosis, la frecuencia y la vía de administración;
- **B.** la duplicación terapéutica;
- **C.** las alergias o sensibilidades;
- **D.** las interacciones reales o potenciales entre el medicamento y otros medicamentos o alimentos;
- **E.** la variación con respecto al criterio del uso del medicamento en el establecimiento;
- **F.** el peso del paciente y demás información fisiológica; y
- **G.** otras contraindicaciones.

6.2 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO PARA TRASPLANTE RENAL

Los paciente trasplantados son más susceptibles a las Interacciones Farmacológicas durante los primeros meses de trasplante o si han presentado episodios de rechazo agudo; asimismo este tipo de pacientes presentan gran parte de los riesgos clásicos como: polifarmacia, edad avanzada, fármacos con umbral terapéutico estrecho o que requieren un monitoreo estricto, las cuales aumentan la probabilidad de que el paciente sufra interacciones o reacciones adversas. (Constantino, 2015)

Las interacciones medicamentosas son respuestas farmacológicas que no pueden ser explicadas por la acción de un solo fármaco sino que son debidas a los efectos de dos o más sustancias actuando de manera simultánea sobre el organismo. Puede ser que el efecto de un fármaco sea modificado por la administración de otro o puede que ambos fármacos vean modificados sus efectos. (Constantino, 2015)

Las interacciones entre fármacos pueden clasificarse en farmacocinéticas y farmacodinámicas: (Constantino, 2015)

6.2.1 Interacción farmacocinética: puede producirse en la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de un fármaco; es decir se pueden producir a nivel de tracto gastrointestinal, circulación enterohepática, sitios de unión a tejidos o proteínas, excreción biliar, enzimas metabólicas de drogas y sistema de transporte. Las interacciones a este nivel pueden ser esperadas pero sus repercusiones clínicas son difíciles de predecir, solo algunos pacientes tendrán consecuencias clínicas importantes.

6.2.2 Interacción farmacodinámicas: se producen a nivel del mecanismo de acción del fármaco bien por una modificación en la respuesta del órgano efector, a nivel del receptor farmacológico de los procesos moleculares subsiguientes, o de sistemas fisiológicos diferentes. Como consecuencia aparecen fenómenos de sinergia, antagonismo o potenciación del fármaco afectado por la interacción.

Las consecuencias de las interacciones medicamentosas son variables, unas pueden resultar beneficiosas y de hecho se aprovechan en la clínica para obtener un beneficio terapéutico. Sin embargo, las interacciones que más preocupan porque complican la

evolución clínica del paciente son aquellas cuya consecuencia no resulta beneficiosa sino perjudicial, bien porque aumentan el riesgo de aparición de efectos adversos, o porque disminuyen el efecto terapéutico perseguido. (Girona, 2014)

6.3 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS QUE AFECTAN A LOS INMUNOSUPRESORES

Entre los factores principales destaca que muchos inmunosupresores son metabolizados en el hígado a través del sistema enzimático conocido como citocromo P450 (CYP450). Este sistema se ubica también en intestino, dónde se acompaña de una proteína transportadora de fármacos llamada P-glicoproteína (P-gp), que tiene como función contra-transportar los fármacos hacia el lumen intestinal. El CYP450 pertenece a una súperfamilia de enzimas de tipo oxigenasas. Este sistema participa en la primera fase **(fase 1)** del metabolismo hepático de un fármaco. Se ubican en el retículo endoplásmico liso y catalizan la biotransformación de las drogas en compuestos más hidrosolubles.

En general las enzimas CYP producen metabolitos con menor acción biológica, sin embargo existen múltiples excepciones que se refieren a la generación de productos activos con efectos tóxicos o carcinogénicos.

La segunda fase del metabolismo hepático **(fase 2)** es la conjugación de los metabolitos producidos en la fase I con moléculas hidrosolubles (ácido glucurónico, sulfato, acetato). En general, esta reacción crea sustancias inactivas, no tóxicas y fáciles de excretar.

La inhibición del sistema CYP450 origina un menor metabolismo de fármacos, que determina una mayor exposición al fármaco y por tanto mayor riesgo de toxicidad específica. Al contrario, la inducción del sistema causa una mayor cantidad de enzimas ya sea por mayor síntesis o menor degradación. Es así que 2 o más fármacos interactúan a este nivel y pueden cambiar el metabolismo del otro y por tanto su nivel plasmático y por tanto sus efectos terapéuticos y reacciones adversas. (Orozco, Interacciones Farmacológicas en Trasplante, 2010)

6.3.1 Interacción de Ciclosporina y Tacrolimús (anticalcineurínicos)

Los fármacos Ciclosporina (CSA) y Tacrolimús (TAC) son metabolizados en hígado por el sistema enzimático CYP450 3A. La CSA es extensamente metabolizada en hígado por esta enzima y menos del 0.1% es excretada como tal en orina. Se identifican cerca de 25 metabolitos de CSA en sangre, orina, bilis y heces. Estos metabolitos son menos activos y tóxicos que fármaco madre. La CSA interacciona en forma importante con varios fármacos de uso común y productos naturales. Cualquier sustancia que afecte la acción de CYP3A puede alterar la concentración plasmática de CSA **(Cuadro 4).** Los inhibidores de CYP3A reducirán el metabolismo de CSA incrementando el riesgo de toxicidad. Al contrario los estimuladores de CYP3A causan una caída en los niveles plasmáticos de CSA y con esto aumentan el riesgo de rechazo. (Orozco, Interacciones Farmacológicas en Trasplante, 2010)

Cuadro 4: Interacciones Farmacocinéticas con los inhibidores de la calcineurina

Aumentan la concentración de los inhibidores de la calcineurina (toxicidad):

- Azoles: ketoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol
- Eritromicina, josamicina, claritromicina, telitrocimina.
- Cloranfenicol, metronidazol, estreptograminas
- Antagonistas del calcio: diltiazen, verapamilo
- Metilprednisolona (altas dosis)
- Cimetidina, omeprazol
- Inhibidores de la proteasa
- Antidepresivos: nefazodona, fluoxetina, fluvoxamina
- Hormonas: progestágenos, estrógenos
- Lidocaína, quinidina

Reducen la concentración de los inhibidores de la calcineurina (riesgo de rechazo):

- Fenitoína - fenobarbital
- Rifamicinas: rifampicina, rifabutina
- Carbamazepina
- Hierba de San Juan

Fármacos habituales que pueden interactuar con CSA y TAC. A su vez tanto CSA como TAC reducen la actividad de CYP3A en un 30%, lo que afecta el metabolismo de otros fármacos que utilizan este sistema.
Recuperado de Llancaqueo, Marcelo. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante (2007)

6.3.2 Interacción de Sirolimús y Everolimus (inhibidores de mTOR)

Sirolimús o Rapamicina (SIR) tiene una biodisponibilidad baja (14% de la dosis oral) dado su extensa metabolización en intestino e hígado por CYP3A4 y su co-transporte intestinal por P-gp. Uno de sus metabolitos es el Everolimus (EVER), fármaco activo. Al presentar un metabolismo por CYP3A4 se ve afectado por los mismos fármacos que afectan a CSA y TAC. A su vez SIR reduce la actividad de CYP3A en 38% y su uso combinado con CSA la reduce en 55%, aumentando la toxicidad renal de inhibidores de la calcineurina como CSA y TAC. **(Orozco, Interacciones Farmacológicas en Trasplante, 2010)**

6.3.3 Interacción de Micofenolato y Azatioprina (anti proliferativos).

El MMF es rápidamente absorbido en tubo digestivo y transformado por esterasas hepáticas en ácido micofenólico. Este último es inactivado por glucuronidación y eliminado por riñón. Entre 8-12 horas post dosis se observa un segundo pico en el nivel plasmático causado por la recirculación entero-hepática. El MMF no tiene un efecto significativo sobre la actividad de CYP3A.

La absorción de MMF se ve afectada por la toma simultánea de antiácidos o hierro oral, por lo que se debe separar su ingesta por 2 a 4 horas. La Colestiramina es capaz de reducir los niveles de MMF al interferir en su circulación entero-hepática, por esto se recomienda no administrar simultáneamente. Los niveles de MMF son reducidos por CSA al interferir en la recirculación entero-hepática, un efecto que no tiene TAC ni los Inhibidores de mTOR. Por esto se recomienda vigilar los efectos tóxicos y reducir la dosis de MMF luego de cambiar un paciente de CSA a TAC o inhibidores de mTOR.
Especial mención requiere la asociación de inhibidores de mTOR y MMF en relación a anemia y aumento del tránsito intestinal que puede llegar a ser motivo para el retiro de una de ellas. (Orozco, Interacciones Farmacológicas en Trasplante, 2010)

La Azatioprina (AZA) es un pro-fármaco, siendo convertida rápidamente a 6-mercaptopurina. Esta última puede seguir distintas vías y dar origen a otros metabolitos, entre ellos destaca la 6-tioguanina, principal causante de la toxicidad medular. Un

porcentaje de la población (11%), por causas genéticas, presenta una actividad reducida de las enzimas necesarias para evitar la acumulación de este metabolito tóxico.

El Alopurinol y su metabolito activo inhiben a la enzima xantino-oxidasa, incrementando el nivel de 6-mercaptopurina. Se reportan múltiples de casos de leucopenia, anemia y trombocitopenia al combinar Alopurinol y AZA. Se recomienda evitar la asociación o al menos reducir las dosis de ambos en 70 a 80%. La triple asociación con inhibidores de la ECA (IECA), en algunos pacientes incrementa severamente el efecto de supresión medular, por lo que se recomienda cautela o evitar su indicación cambiando AZA por Micofenolato de ser necesario.

La AZA en dosis altas (> 100 mg/día) puede causar resistencia al efecto anticoagulante de la Warfarina. (Orozco, Interacciones Farmacológicas en Trasplante, 2010)

6.4 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

A partir de la definición de Atención Farmacéutica surge el concepto de seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) que es la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Esto se realiza mediante la detección, prevención y resolución de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM), de forma continua, sistematizada y documentada, en colaboración con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente (Secretaría de Salud., 2010)

6.5 PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS

Los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) son problemas de salud, entendidos como resultados clínicos derivados de la farmacoterapia, producidos por diversas causas que conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.

El profesional farmacéutico evalúa la información proporcionada por el paciente, la incluida en la prescripción y la de su perfil farmacoterapéutico, para determinar si tiene uno o más problemas reales o potenciales relacionados con el uso de los medicamentos, se apoya en fuentes de información electrónicas o bibliográficas actualizadas e intercambio de información con otros profesionales de la salud, para determinar el plan de AF.

Se define como PRM, como aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (RNM). Los PRM son elementos de proceso, que supone para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir RNM. Los RNM son los resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso de medicamentos. (Secretaría de Salud., 2010)

6.6 EVENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS

Un evento adverso por medicamentos (EAM) se define como: cualquier daño grave o leve, causado por el uso de un medicamento. Los EAM se clasifican en dos tipos, prevenibles y no prevenibles. Los primeros son causados por errores de medicación (EM) que son cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos **(Cuadro 5**), tienen como característica el hecho de poder ser evitado, este ocurre en cualquier etapa del sistema de medicación (prescripción, distribución y administración de medicamentos); los no prevenibles se producen a pesar de un uso apropiado de los medicamentos denominadas reacciones adversas a medicamentos (RAM) definidos por la OMS como; todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas. (Otero, 2015)

Cuadro 5: Clasificación de Errores de Medicación

TIPOS DE ERROR
1. Medicamento erróneo 1.1 Selección inapropiada del medicamento. 1.1.1 Medicamento no indicado/apropiado para el diagnóstico que se pretende tratar. 1.1.2 Historia previa de alergia o efecto adverso similar con el mismo medicamento o con otros similares. 1.1.3 Medicamento contraindicado (incluye interacciones contraindicadas). 1.1.4 Medicamento inapropiado para el paciente por su edad, situación clínica o patología subyacente. 1.1.5 Duplicidad terapéutica. 1.2 Medicamentos innecesarios. 1.3 Transcripción/dispensación/administración de un medicamento diferente al prescrito.
2. Omisión de dosis o de medicamento (excluye aquellos casos en que el paciente rehúsa voluntariamente tomar la medicación). 2.1 Falta de prescripción de un medicamento necesario (incluye la falta de profilaxis así Como el olvido de un medicamento al escribir la orden médica). 2.2 Omisión en la dispensación. 2.3 Omisión en la administración.
3. Dosis incorrecta. 3.1 Dosis mayor de la correcta. 3.2 Dosis menor de la correcta. 3.3 Dosis extra.
4. Frecuencia de administración errónea.
5. Forma farmacéutica errónea.

6. Error de preparación/manipulación/acondicionamiento.
7. Técnica de administración incorrecta (incluye fraccionar o triturar inapropiadamente formas sólidas orales).
8. Vía de administración errónea.
9. Velocidad de administración errónea.
10. Hora de administración incorrecta (incluye la administración del medicamento fuera del intervalo de tiempo definido en cada institución sanitaria para la programación horaria de administración).
11. Paciente equivocado.
12. Duración del tratamiento incorrecta. 12.1 Duración mayor de la correcta. 12.2 Duración menor de la correcta (incluye retirada precoz del tratamiento).
13. Monitorización Insuficiente del tratamiento. 13.1 Falta de revisión clínica. 13.2 Falta de controles analíticos. 13.3 Interacción medicamento-medicamento. 13.4 Interacción medicamento-alimento.
14. Medicamento deteriorado (incluye medicamento caducado, mal conservado, etc.).
15. Falta de adherencia.

Recuperado de: Encina Contreras, Paulina. ***Errores de Medicación (2016).*** (Contreras, 2016)

Se estima que los EAM y RAM producen entre 2% y 5% de todas las admisiones hospitalarias son responsables de 5% a 10% de todos los gastos hospitalarios, prolongan la estancia hospitalaria e incrementan la morbilidad y la mortalidad. (Ocampo, 2008)

La detección de EM en pacientes con trasplante renal es fundamental para que el paciente no prolongue su estancia hospitalaria, los cuales incrementarían los costos de su terapia y probablemente pongan en riesgo su injerto.

6.7 FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES DE UTR

La Farmacovigilancia se encarga de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas. (Secretaría de Salud, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, et al., 2016)

Llevar a cabo farmacovigilancia en el paciente trasplantado es de gran importancia al recibir una terapia muy compleja; si bien el tratamiento farmacológico inmunosupresor que reciben evita el rechazo agudo y crónico, pero es fundamental el control de los eventos adversos para favorecer una buena aceptación del tratamiento por el paciente (Orozco, Interacciones Farmacológicas en Trasplante, 2010)

Debido a que los inmunosupresores son medicamentos con una estrecha ventana terapéutica se debe realizar el monitoreo terapéutico posterior al trasplante, para evitar que los eventos adversos ocasionen una variación en el efecto terapéutico y pongan en riesgo el injerto trasplantado.

Se pueden reconocer dos caras fundamentales de la Farmacovigilancia: activa y pasiva. Dentro de la Farmacovigilancia pasiva encontramos la notificación espontánea de eventos adversos asociados al uso de medicamentos. La Farmacovigilancia activa, tal como su nombre lo indica, procura de forma proactiva la detección y las sospechas (cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos) de dichos eventos. (OFIL INTERNACIONAL, 2016)

Por lo tanto a través de la farmacovigilancia activa se pretende conocer los Eventos Adversos asociados a Medicamentos en pacientes con trasplante renal para encontrar alguna estrategia que ayude a mejorar el tratamiento inmunosupresor; así como a prevenir que el paciente sufra alguna reacción indeseada que empeore su estado de salud.

El conjunto de actividades que involucra la atención farmacéutica (evaluación de la idoneidad de prescripción, análisis de las potenciales interacciones medicamentosas, detección de errores de medicación y la notificación de sospechas de reacciones adversas) ayudan al farmacéutico a garantizar la calidad y seguridad del paciente trasplantado; además de encargarse de, identificar y abordar todos los problemas asociados con los medicamentos del paciente.

Finalmente las estrategias mencionadas anteriormente, buscan identificar los principales riesgos que puedan afectar la salud del paciente, así como proporcionar información que ayude a optimizar la farmacoterapia del paciente trasplantado.

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con trasplante renal pueden sufrir múltiples problemas relacionados con la farmacoterapia tan compleja que reciben. Los pacientes con trasplante renal son un grupo vulnerable que debe recibir cuidados de todo un grupo multidisciplinario que englobé médicos, enfermeras y farmacéuticos, consiguiendo que cada uno de estos profesionales aporte conocimientos que refuercen el cuidado del paciente y disminuyan el riesgo de rechazo del injerto trasplantado.

Actualmente surge la necesidad de garantizar la seguridad del paciente y obtener resultados positivos con el tratamiento farmacológico, por lo que cada vez, se hace más demandante la incorporación del farmacéutico al equipo salud que se encuentra establecido por médicos y enfermeras, el principal objetivo del farmacéutico es aportar conocimientos sobre la terapia farmacológica. (Castro, 2013)

El paciente trasplantado cuenta con una serie de características que lo hacen susceptible a padecer algún evento adverso asociado a medicamentos, lo anterior es resultado del incremento en el número de medicamentos; ya que los pacientes reciben tratamiento inmunológico en combinación con otros medicamentos para tratar infecciones y otras comorbilidades al estar hospitalizado. Es de vital importancia que el tratamiento cumpla con el objetivo terapéutico, ya que el número de medicamentos incrementa la posibilidad de que ocurra una interacción medicamentosa. Actualmente los farmacéuticos nos encontramos en una posición privilegiada para aportar recomendaciones sobre el manejo de las IF, así como con el conocimiento de bases farmacológicas, que nos ayudan a disponer de información actualizada y conseguir contrastarla para minimizar los riesgos causados por una inadecuada asociación de fármacos. (Girona, 2014)

En base a lo antes mencionado es necesario que se lleve a cabo una intervención Farmacéutica en la Unidad Médica de Alta especialidad del Hospital de Especialidades

"Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI la cual atiende a una gran parte de la población para la realización de trasplantes.

Con este trabajo se pretende conocer y presentar toda la información relacionada con el manejo de la farmacoterapia que recibe un paciente con trasplante renal hospitalizado en la sala de UTR, especialmente la relacionada con las interacciones medicamentosas, eventos adversos asociados a los medicamentos, aplicando estrategias de idoneidad de prescripción, monitoreó farmacoterapéutico y farmacovigilancia activa, con la finalidad de demostrar la importancia de la atención farmacéutica y farmacovigilancia dentro de una Unidad Médica de Alta Especialidad.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el uso y manejo de medicamentos en pacientes hospitalizados en el área de Trasplante Renal en una Unidad Médica de Alta Especialidad, mediante un servicio de Atención Farmacéutica enfocada en actividades de idoneidad de prescripción, monitoreó de la farmacoterapia y farmacovigilancia activa como procesos formales y multidisciplinarios del equipo de salud, con el fin de generar estrategias que ayude a optimizar la terapia del paciente trasplantado y fomentar el uso racional de medicamentos.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Describir el tipo de población que ingresa a la unidad de trasplante renal.
- Evaluar la idoneidad de prescripción para cada paciente que se encuentre hospitalizado en la unidad de trasplante renal. Utilizando como herramienta el perfil farmacoterapéutico.
- Identificar interacciones medicamentosas de cada prescripción.
- Analizar y proporcionar recomendaciones sobre el manejo de las interacciones medicamentosas, especialmente aquellas que puedan afectar la eficacia terapéutica de los inmunosupresores.
- Realizar el monitoreo de la farmacoterapia de los pacientes hospitalizados durante su estancia en UTR, con la finalidad de identificar y determinar la frecuencia de los principales errores de medicación que perjudiquen o pongan en riesgo la salud del paciente.
- Determinar la frecuencia de sospechas de reacciones adversas, y generar estrategias que ayuden a mejorar la terapia inmunosupresora del paciente para minimizar los efectos adversos.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Se llevará a cabo un estudio observacional descriptivo y transversal durante un periodo de cinco meses comprendido de Diciembre 2017 a Abril 2018, en la Unidad de Trasplante Renal (UTR) ubicada en la Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Características de la población en estudio

- ✓ Pacientes Hospitalizados en la sala de UTR sin importar el diagnostico de ingreso.
- ✓ Se incluyeron pacientes de ambos géneros y de cualquier edad.

Materiales

Se utilizó como herramienta de trabajo el perfil farmacoterapéutico (formato impreso), el cual incluye días de hospitalización para seguimiento y monitoreo de la terapia del paciente.

Para la evaluación de la idoneidad de la prescripción y el análisis de las interacciones medicamentosas se utilizó la base de datos UPTODATE © 2018 UpToDate, Inc. and/orits affiliates, la cual pertenece a WoltersKluwer.

PROCEDIMIENTO

El ejercicio de la atención farmacéutica daba inicio con la primera entrevista farmacéutica dentro de las primeras 24h de ingreso del paciente a la unidad de trasplante renal, con la intención de recopilar datos de importancia clínica del paciente (Datos demográficos, comorbilidades y antecedentes de alergias) **(Figura 7).**

La idoneidad de prescripción se enfocó en realizar el proceso de análisis de las indicaciones médicas mediante la revisión periódica y analítica de los tratamientos farmacológicos que el paciente estará recibiendo durante su hospitalización en la Unidad de Trasplante Renal. La idoneidad de prescripción se realizó como se indica en los estándares para la certificación de hospitales edición 2018 del Consejo de Salubridad General, el cual la considera como un sistema crítico para la seguridad del paciente. A partir del procedimiento quirúrgico, se revisaban las indicaciones médicas y los registros que la enfermera emitía posterior a la administración de los medicamentos prescritos; de manera consecutiva se cotejaba que el médico tratante tomara en cuenta la condición clínica y fisiológica del paciente al prescribir un medicamento que pueda afectar el injerto trasplantado. La información obtenida se registra en el perfil farmacoterapéutico, así como datos de identificación del paciente (nombre, cama y número de seguridad social), datos demográficos (edad, talla, peso), datos clínicos de importancia (creatinina, glucosa y presión arterial), tratamiento prescrito (medicamento, dosis, frecuencia, vía de administración), errores de medicación e interacciones medicamentosas, las cuales fueron analizadas con la base de datos UPTODATE.

El monitoreo farmacoterapéutico se realizó por los días que duró hospitalizado el paciente para vigilar los cambios de medicamento, dosis, frecuencia, vía y duración del tratamiento; así como detectar cualquier Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos.

En el caso de existir EM, interacciones medicamentosas y SRAM de importancia clínica se realiza la intervención farmacéutica con el médico tratante para recomendar el manejo más adecuado sin afectar la terapia inmunosupresora. Las Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos se clasifican de acuerdo a la gravedad que le

producen al paciente, indicada en la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.

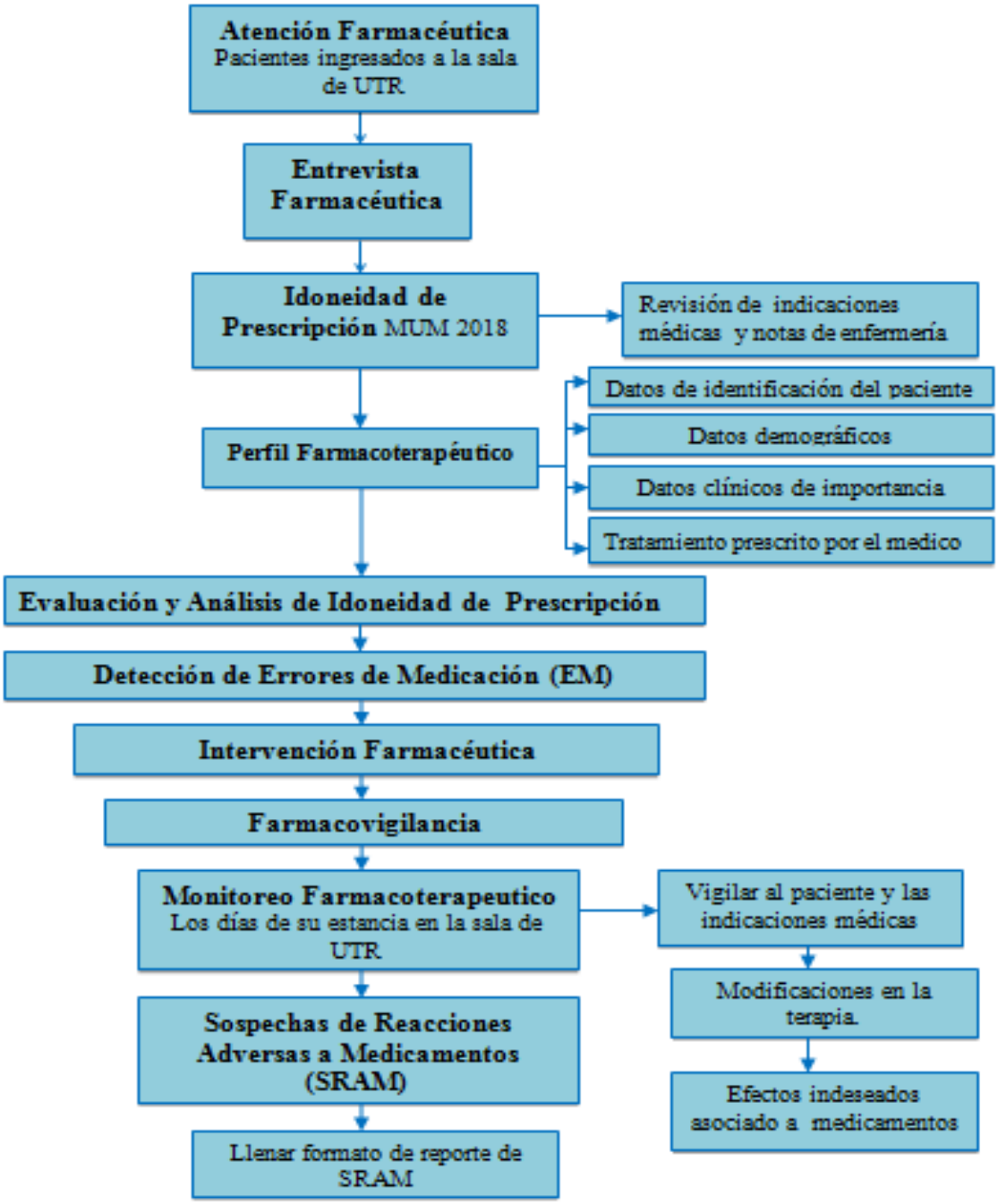


Figura 7: Procedimiento de Atención Farmacéutica en la Unidad de Trasplante Renal (UTR)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

DATOS DEMOGRÁFICOS

Se obtuvieron las características demográficas de los 80 pacientes ingresados a la Unidad Trasplante Renal a través de la entrevista farmacéutica y revisión de las hojas de control de enfermería donde se indican datos de identificación al paciente, datos clínicos y tratamiento médico. Del total de pacientes ingresados, el 40 % corresponde al género femenino y 60% al del género masculino**.** La media de edad fue de 37.6 ± 11.4 años, con edades de 19 a 60 años, distribuido como adultos jóvenes (18-39 años) 58.8%, adultos maduros (40-59 años) 37.5% y adultos mayores (60 años en adelante) 3.8%. El 22.5% de los pacientes presentan historia de alergias a medicamentos; la media de la estancia hospitalaria por paciente en UTR fue de 6.5 ± 6.6 días **(Tabla 1)**.

Tabla 1: Características de la Población en estudio

Total de pacientes	**80**
Media de edad (años)	38 ±11
Rango de edad (años)	19-60
Sexo	**F:** 32(40%)
	M: 48(60%)
Comorbilidades	**HTA:** 27(33.8%)
	DM: 11(13.8%)
	HTA y DM: 8(10%)
Días de estancia Hospitalaria por paciente	6.5 ± 6.6
Media de medicamentos por paciente	10 ± 4
Rango de medicamentos	2-18
Pacientes con poli medicación	77 (96.3%)
Tipo de Trasplante	**TRDVR:** 25(32%)
	TRDF: 21 (26%)

Las principales causas de hospitalización en la Unidad de Trasplante Renal son TRDVR con 32%, 26% por TRDF, 11% ingresan por una disfunción del injerto trasplantado, 11% ingresan por nefrectomía (donadores) y el 20% restante ingresan por alguna

complicación, por ejemplo: enfermedad renal terminal, síndrome febril, dolor abdominal, IVU, absceso de injerto, choque séptico y neumonía nosocomial **(Figura 8)**.Se observa que el mayor número de trasplantes que se realizan en la UTR del Hospital de Especialidades CMN XII del IMSS, proviene de donador vivo, debido a que se tienen datos en México que el 75 por ciento de los trasplantes que se realizan provienen de un donante vivo, es decir, de una persona que con tal de salvar la vida de un familiar o amigo está dispuesta a quedarse sólo con un riñón; mientras que la tasa de donación cadavérica sigue siendo un desafío importante en el país, pues hay 3.8 donadores cadavéricos por cada millón de habitantes, en comparación con España, uno de los países más adelantados en la materia, donde la tasa es de 30 donadores por cada millón. (Cantú, 2015)

La Insuficiencia Renal es causada principalmente por padecimientos crónico degenerativos mal controlados entre los que destacan la Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial, ambos con altos índices de prevalencia en México, 7.2% y 16.3% respectivamente. (Navarro, 2015). En los pacientes con trasplante renal se encontró que el 57.6% padece de enfermedades crónicas; siendo las dos más comunes, hipertensión arterial (HTA) con 33.8%, diabetes mellitus (DM) con el 13.8% y el 10% restante padece ambas enfermedades (HTA y DM).

Actualmente el estilo de vida de la población mexicana está basado en dietas con un alto consumo de alimentos ricos en grasas saturadas, azúcar y sal ((OMS, 2003), aunado a un alto consumo de tabaco y alcohol, un bajo consumo de agua y de sedentarismo, todo esto propicia el desarrollo de enfermedades crónicas, empezando por sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial, dislipidemias, síndrome metabólico y diabetes. (Navarro, 2015).

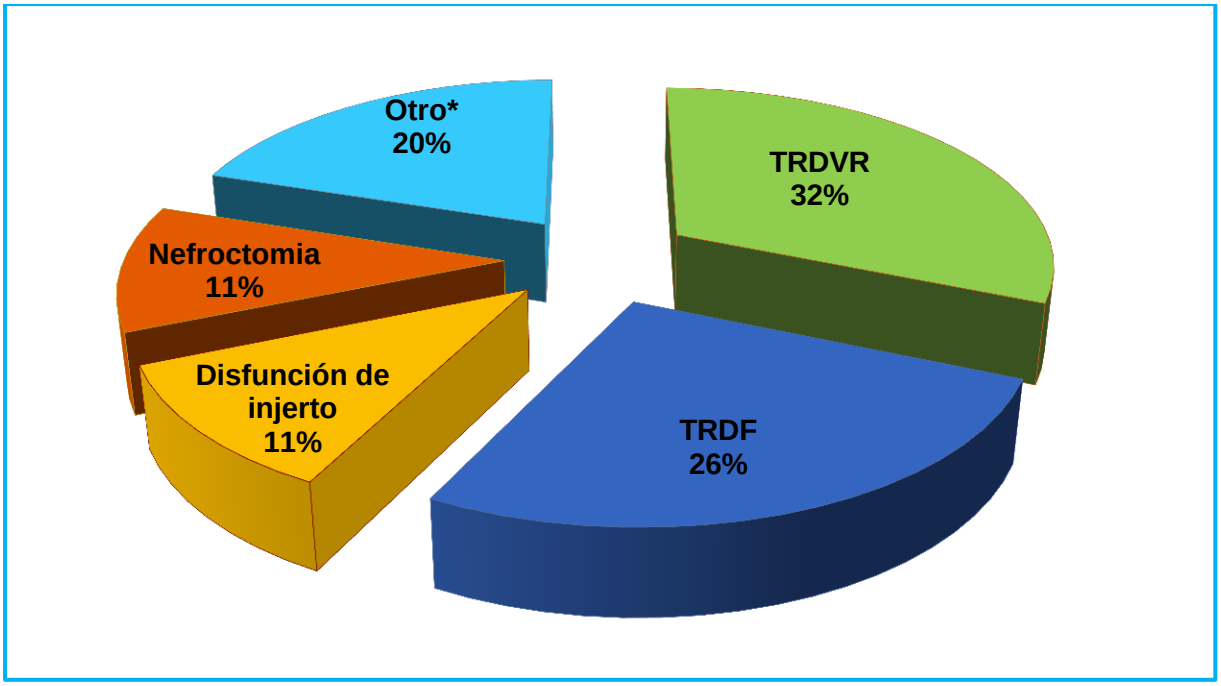


Figura 8: Principales diagnósticos atendidos en la Unidad de Trasplante Renal

* ERC, Sx. Febril, Dolor abdominal, IVU, Absceso de injerto, Choque séptico y Neumonía nosocomial

Se comparó el diagnostico de ingreso con el género y se obtuvo que del total de trasplantes (57.6%), el 33.8% del género masculino ingresa a UTR para recibir algún tipo de trasplante, predominando el TRDF con un 20%; el 23.8% restante corresponde al género femenino, resaltando el TRDVR con 17.5% **(Tabla 2).** Se consiguió un mayor porcentaje en el género masculino porque se reporta en diferentes estudios un mayor número de pacientes que padecen IRC terminal. En el estudio analítico observacional, de tipo caso-control, realizado por la Dra. Gertrudis Torres Rondón del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", se muestra que un 69.2% de Masculinos y un 30.8% de Femeninos sufren IRC. (Torres G. , 2017)

Tabla 2: Diagnostico de los pacientes que ingresan a la Unidad de trasplante Renal (UTR) por Género

Genero	Pacientes		TRDVR		TRDF		Disfunción de injerto		Otro*	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Masculino	**48**	60,0	11	13,8	16	20,0	7	8,8	14	17,5
Femenino	**32**	40,0	14	17,5	5	6,3	2	2,5	11	13,8

* ERC, Sx. Febril, Dolor abdominal, IVU, Absceso de injerto, Nefrectomía, Choque séptico y Neumonía nosocomial

El grupo de edad que recibe con mayor frecuencia un trasplante renal, corresponde al de adultos jóvenes con 38.8%, que comprende un rango de edad de 18 a 39 años, dividido en TRDVR 25% y 13.8% TRDF **(Tabla 3).** Esto se puede asociar a los malos a hábitos de alimentación y la falta de ejercicio, que desencadena a más temprana edad la aparición de alguna enfermedad crónica que posteriormente puede llegar a IRC, aumentando el número de pacientes que requiera alguna terapia sustitutiva.

Tabla 3: Diagnostico de los pacientes que ingresan a la Unidad de trasplante Renal (UTR) por grupo de Edad.

ETAPA	Edad(Años)	Pacientes		TRDVR		TRDF		Disfunción de injerto		Otro*	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Adultos Jovenes	18-39	**47**	58,8	20	25,0	11	13,8	5	6,3	11	13,8
Adultos maduros	40-59	**30**	37,5	5	6,3	8	10,0	4	5,0	13	16,3
Adulto Mayor	60 en adelante	**3**	3,8	0	0,0	2	2,5	0	0,0	1	1,3

* ERC, Sx. Febril, Dolor abdominal, IVU, Absceso de injerto, Nefrectomía, Choque séptico y Neumonía nosocomial

A causa de las enfermedades crónicas que padecen los pacientes con trasplante renal, el número de medicamentos que el paciente consume aumenta. En promedio cada paciente de UTR consumen 10 ± 4 medicamentos; el rango de los medicamentos administrados durante su hospitalización fue de 2 a 18, con una mediana de 11. El hecho de que los pacientes se encuentren recién trasplantados, repercute en que el número de medicamentos aumente, debido a que el paciente empieza con un tratamiento basado en el consumo de inmunosupresores el cual debe de mantener de por vida, más medicamentos que previenen al paciente de sufrir alguna infección.

La polifarmacia es una característica frecuente que tiene el paciente con trasplante renal por el gran número de medicamentos que maneja en su terapia; ya que como se indica en la OMS la administración simultánea de más de 3 fármacos, se denomina polifarmacia. En este estudio la incidencia de polifarmacia es de 96.3%; la cual se atribuye a la presencia de varias enfermedades y dolencias ocasionado una prescripción excesiva por parte del médico tratante. (Frutos, 2011). Por lo tanto es muy importante considerar que son múltiples los factores que pueden llevar al paciente a

consumir varios medicamentos de forma concomitante, y siempre será necesario evaluar aspectos clínicos del paciente, capacidad funcional del riñón trasplantado, el estado físico y el nivel de salud percibido. (Frutos, 2011)

La polifarmacia eleva el riesgo de que se presenten errores e interacciones no esperadas asociados con la medicación. (Barrios, 2016). Los medicamentos que se prescriben y administran con mayor frecuencia en la Unidad de Trasplante Renal se muestran en la **Tabla 4**. Como se observa en la tabla los grupos terapéuticos más utilizados en al menos un 50% de la población en estudio son: Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) (Omeprazol, 82.5%), Corticosteroides Antiinflamatorios (Prednisona 82.5%, Metilprednisolona 31.3%), Inmunosupresores (Tacrolimús 66.3% y Micofenolato de mofetilo 61.3%), AINE`S (Clonixinato de Lisina 68.8% y Paracetamol 38.8%) y Antibióticos (Ceftriaxona 47.5%).

Tabla 4: Porcentaje de los Medicamentos prescritos con mayor frecuencia en la Unidad de Trasplante Renal

Medicamento	n	%
Omeprazol	66	82.5
Prednisona	66	82.5
Tacrolimús	53	66.3
Clonixinato de lisina	55	68.8
Micofenolato de Mofetilo	49	61.3
Ceftriaxona	38	47.5
Furosemide	35	43.8
Gluconato de calcio	32	40.0
Paracetamol	31	38.8
Itraconazol	25	31.3
Metilprednisolona	25	31.3
Valganciclovir	23	28.8
Amlodipino	21	26.3
Nistatina	20	25.0
Senosidos AB	20	25.0
Metoprolol	19	23.8
Nifedipino	18	22.5
Hidrocortisona	17	21.3
Meropenem	15	18.8
Losartán	15	18.8

La lista de medicamentos obtenida del tratamiento que reciben los pacientes de UTR nos muestra que la gran mayoría de estos están justificados por las patologías que presenta el paciente trasplantado; aunque el caso del omeprazol no es esperado, debido a que ninguno de los pacientes reporta hemorragia digestiva alta, úlcera gástrica y duodenal, *Helicobacter pylori* y enfermedad por reflujo gastroesofágico, indicaciones por las que se prescribe omeprazol o algún otro IBP. En las últimas décadas se ha observado una sobreutilización y errores en la indicación terapéutica de estos fármacos tanto a nivel extrahospitalario como hospitalario ha producido un aumento importante en el gasto sanitario y un incremento en el riesgo de posibles efectos adversos. (Aguilera, 2016). La principal indicación de omeprazol en los pacientes que se encuentran en la Unidad de Trasplante Renal es por profilaxis con una dosis de 40 mg IV cada 24h, pero solo puede utilizarse en las siguientes condiciones de profilaxis: profilaxis de gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y profilaxis para la prevención de ulcera a causa de estrés, pero solo se admite en pacientes que se encuentren en unidades de cuidados intensivos y presenten factores de riesgo (antecedente de úlcera péptica, hemorragia digestiva, edad mayor a 60 años, dosis elevadas de AINE, fallo renal agudo, cirrosis hepática) a una dosis de 20-40 mg/día (Avendano, 2014). Es importante que los profesionales de la salud se ajusten a las indicaciones admitidas y a las dosis correctas para el empleo de estos medicamentos. (Aguilera, 2016)

El problema más grave del uso irracional del omeprazol en pacientes trasplantados es poner en riesgo el órgano trasplantado; dado que el omeprazol está prescrito por un tiempo prolongado, puede ocasionar una reducción en la función renal, enfermedad renal crónica y fallo renal grave, como lo indican investigadores de la Universidad de Washington, EEUU: demostrando que pacientes que consumían omeprazol tenían hasta un 96% más de riesgo de desarrollar fallo renal que los usuarios de los otros antiácidos, y un 28% más de posibilidades de sufrir enfermedad renal crónica, además de observar relación entre la duración del tratamiento y la aparición de problemas en el riñón, de manera que los pacientes que consumían omeprazol más tiempo eran los más propensos a desarrollar fallo renal. (Yan Xie, 2016)

TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL

MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES

El 81.3% de los pacientes ingresados a la unidad recibe tratamiento inmunosupresor, el 18.7% restante se distribuye en pacientes donadores que entran a UTR con un 11.3 % y 7.5 % corresponde a pacientes que fueron trasplantados pero se hospitalizan en la unidad debido a otras causas.

Se agruparon todos los esquemas de inmunosupresores que se prescribe en la unidad de trasplante renal, y se obtuvo que el esquema que predomina en los pacientes es Micofenolato de Mofetilo con Tacrolimus con el 49.2 %, y el 13.8% Micofenolato de mofetilo , Tacrolimus y Basiliximab,(**Tabla 5**).

El 82.5% de los pacientes en estudio recibe corticoesteroides en su terapia, el 78.8% recibe corticoesteroides antiinflamatorios de forma concomitante con inmunosupresores; 20 pacientes tienen un esquema triple que consta de Micofenolato, Tacrolimus y Prednisona, seguido de 11 pacientes que tienen los mismo inmunosupresores (Micofenolato y Tacrolimus) pero usan la combinacion de prednisona y metilprednisolona, (**Tabla 6**).

Tabla 5: Distribución de los esquemas inmunosupresores que reciben los pacientes que ingresan a la Unidad de Trasplante Renal

TX INMUNOSUPRESOR	Pacientes	
INMUNOSUPRESORES	n	%
CICLOSPORINA	2	(3.1)
CICLOSPORINA + AZATIOPRINA	1	(1.5)
TACROLIMUS	4	(6.2)
TACROLIMUS + AZATIOPRINA	3	(4.6)
TACROLIMUS + BASILIXIMAB	1	(1.5)
TACROLIMUS + CICLOSPORINA	2	(3.1)
TACROLIMUS + SIROLIMUS	2	(3.1)
MICOFENOLATO	4	(6.2)
MICOFENOLATO + TACROLIMUS	32	(49.2)
MICOFENOLATO + TACROLIMUS + BASILIXIMAB	9	(13.8)
MICOFENOLATO + CICLOSPORINA	**1**	(1.5)
MICOFENOLATO + SIROLIMUS	1	(1.5)
SIROLIMUS	3	(4.6)

* 11.3 % pacientes donadores y 7.5 % pacientes que fueron trasplantados hace tiempo, pero ingresan por otras causas y se encuentran en observación (IRC, Potenciales receptores, neumonía nosocomial, HTA e Hiperglucemia)

Tabla 6: Esquema inmunosupresor utilizado en pacientes trasplantados (Inmunosupresores y Corticosteroides Antiinflamatorios)

TX INMUNOSUPRESOR	CORTICOESTEROIDES ANTINFLAMATORIOS	
INMUNOSUPRESORES	PREDNISONA	PREDNISONA/METILPREDNISOLONA
CICLOSPORINA	2	0
CICLOSPORINA + AZATIOPRINA*	0	0
TACROLIMUS	3	1
TACROLIMUS + AZATIOPRINA	3	0
TACROLIMUS + BASILIXIMAB	1	0
TACROLIMUS + CICLOSPORINA	1	1
TACROLIMUS + SIROLIMUS	**2**	0
MICOFENOLATO	**2**	2
MICOFENOLATO + TACROLIMUS**	20	11
MICOFENOLATO + TACROLIMUS + BASILIXIMAB	2	7
MICOFENOLATO + CICLOSPORINA	1	0
MICOFENOLATO + SIROLIMUS	1	
SIROLIMUS	2	1

*Paciente con 62 semanas de embarazo (delicada) sin corticosteroides en su terapia
** Un paciente con este esquema inmunosupresor no tiene corticosteroides de forma concomitante

Durante el periodo de postrasplante renal, la inmunosupresión crónica es alcanzada por la combinación de agentes orales que tienen efectos aditivos o sinérgicos contra el sistema inmunológico. Las dosis de éstos generalmente son mayores durante los primeros tres meses después del trasplante, y disminuyen posteriormente. El tratamiento inmunosupresor que se administra a los pacientes trasplantados en UTR, sigue el protocolo clásico que consiste en el uso de un esquema triple basado en la combinación de fármacos inhibidores de calcineurina, agentes antiproliferativos y esteroides. (Álvarez, 2017)

MEDICAMENTOS PARA PROFILAXIS CONTRA INFECCIONES

El 81.3 % de la población en estudio recibe al menos un antibiótico, los médicos prescriben en promedio 1 ± 1 antibióticos a los pacientes de UTR. El 45 % de los pacientes recibe ceftriaxona, 10% ceftazidima y al resto se les administra una combinación de antibióticos (**Figura 9**).El antibiótico que se prescribe con mayor frecuencia en pacientes con trasplante de donador vivo relacionado (TRDVR) y de

donador fallecido (TRDF) es ceftriaxona con un 48% y 38% respectivamente, seguido de ceftazidima con un 29% en pacientes con TRDF, (**Tabla 7**).

Se obtuvo que los antifúngicos y antivirales que se prescriben como tratamiento para profilaxis en pacientes con trasplante son, Nistatina con un 17.58% pacientes que reciben TRDVR, 6.3% itraconazol en pacientes con TRDF; itraconazol en combinación con valganciclovir en ambos tipos de trasplante TRDVR y TRDF con 11.3% y 7.5% respectivamente, (**Tabla 8**).

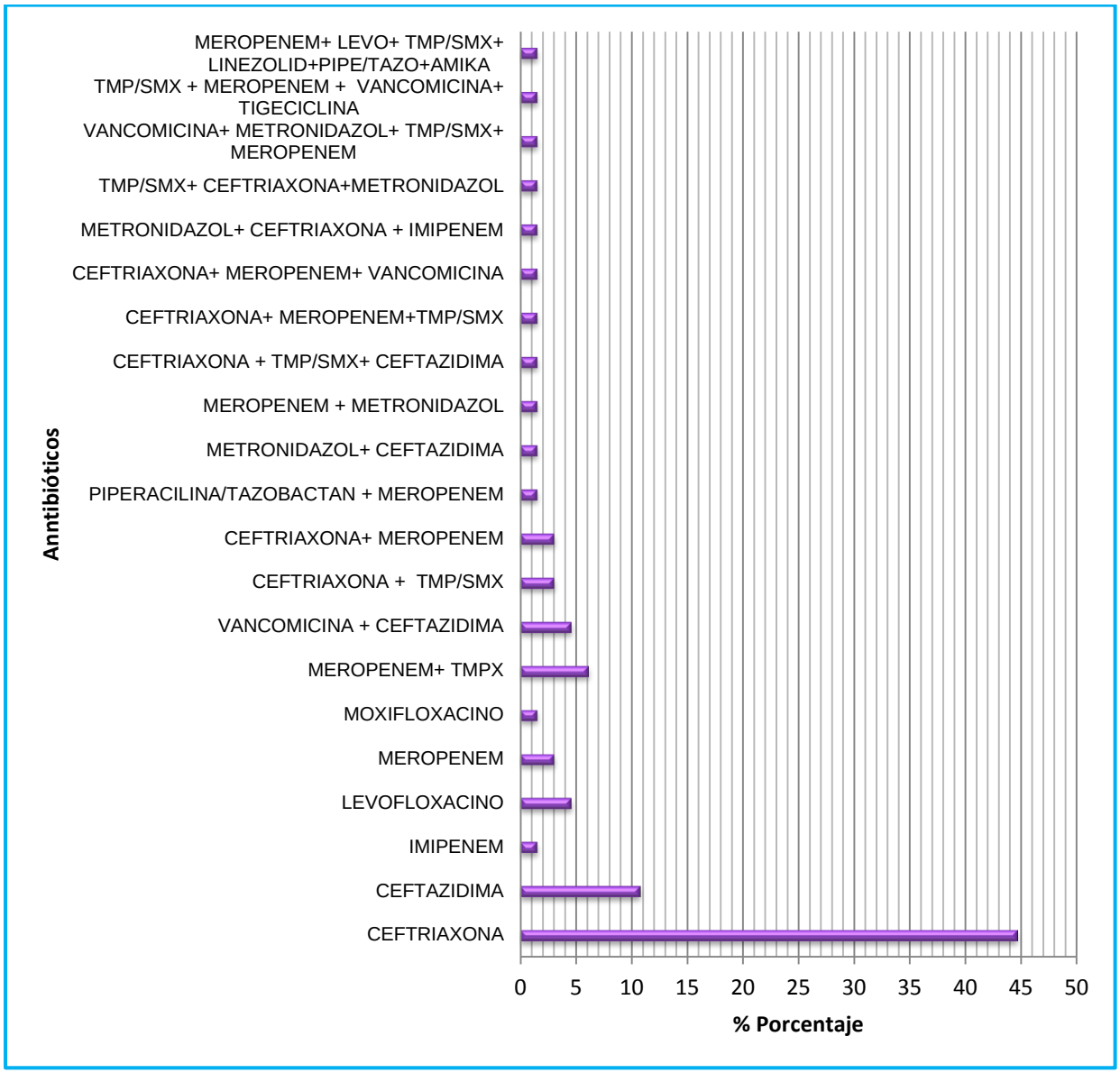


Figura 9: Antibióticos que se prescriben con mayor frecuencia en la Unidad de Trasplante Renal

Tabla 7: Antibióticos prescritos por profilaxis por tipo de trasplante que reciben los pacientes ingresados a la Unidad de Trasplante Renal

ANTIBIÓTICOS	TRDVR*	TRDF**
	n(%)	n(%)
CEFTAZIDIMA	1(4)	6(29)
CEFTRIAXONA	12(48)	8(38)
IMIPENEM	0(0)	1(5)
MOXIFLOXACINO/ LEVOFLOXACINO	1(4)	1(5)
CEFTRIAXONA + TMP/SMX	2(8)	0(0)
CEFTRIAXONA + MEROPENEM	0(0)	1(5)
MEROPENEM + TMP/SMX	0(0)	1(5)
VANCOMICINA + CEFTAZIDIMA	1(4)	0(0)
CEFTRIAXONA+ TMP/SMX + CEFTAZIDIMA	1(4)	0(0)
CEFTRIAXONA+ MEROPENEM+ VANCOMICINA	0(0)	1(5)
TMP/SMX+ CEFTRIAXONA+ METRONIDAZOL	0(0)	1(5)

* 7(28%) pacientes con este tipo de trasplante no recibe tratamiento profiláctico con algún antibiótico
**1 (5 %) paciente con trasplante de donador fallecido no tiene prescrito algún antibiótico

Tabla 8: Antifúngicos y Antivirales prescritos por profilaxis por tipo de trasplante

ANTIFÚNGICOS Y ANTIVIRALES	TRDVR*	TRDF**
	n(%)	n(%)
Itraconazol	0(0)	5(6.3)
Nistatina	14(17.5)	3(3.8)
Itraconazol + Valganciclovir	6(7.5)	9(11.3)
Itraconazol + Ganciclovir	0(0)	1(1.3)
Voriconazol + Nistatina	0(0)	1(1.3)
Itraconazol + Nistatina	1(1.3)	0(0)

* 4 (5%) pacientes con trasplante de donador vivo relacionado (TRDVR) no reciben ningún Antifúngico o Antiviral
** 2 (2.5%) pacientes con trasplante de donador fallecido no reciben ningún Antifúngico o Antiviral

El factor que más contribuye al riesgo de infecciones en pacientes sometidos a trasplante es el tipo de inmunosupresión utilizada. Todos los fármacos inmunosupresores se asocian a un mayor riesgo de infecciones, pero el riesgo es diferente con los diversos tipos de inmunosupresión; con el esquema triple utilizado en UTR aumenta el riesgo de que los pacientes sufran de infecciones bacterianas, fúngicas y víricas; por lo que es necesario el uso de una terapia profiláctica que proteja al paciente cuando se encuentra más susceptible, dicha terapia consiste en el uso de antibióticos, antifúngicos y antivirales.

El uso de ceftriaxona, itraconazol y valganciclovir es adecuado para el tratamiento de inducción en la prevención de infecciones; las bacterias a las que son susceptibles los pacientes con trasplante debido a su condición inmunosuprimida es *Listeria monocytogenes* (patógeno gram positivo de origen alimentario que suele producir gastroenteritis, procesos febriles, sepsis y meningitis) *y* *Nocardia asteroides*(bacilos gram positivos ramificado suele provocar infección pulmonar), por lo que la administración de una cefalosporinas (ceftriaxona, cefotaxina y ceftazidima) de tercera generación al tener un amplio espectro de actividad contra microorganismos gram positivos y gram negativos protege al paciente trasplantado de un gran rango de bacterias oportunistas (Morell, 2016).

Las infecciones más comunes en pacientes trasplantados son originadas principalmente por *Candida* spp y a *Aspergillus* spp, En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, las principales micosis sistémicas registradas de 1996 a 2006 fueron: 26 % de candidosis, y 23.5 % de aspergilosis. La importancia de las infecciones por hongos queda demostrada por la elevada morbilidad que causan los pacientes trasplantados, en quienes Aspergillus sp. Ocasiona casi 37 % de las infecciones micóticas y 43 % de las muertes. En México se reporta la asociación de las micosis oportunistas con la fiebre de origen desconoció en pacientes inmunodeprimidos (Méndez, 2012). El Tratamiento profiláctico antifúngico inicia con la administración de Nistatina o algún antifúngico triazólico (Itraconazol *y* voriconazol), el primero tiene mayor eficacia contra especies de

Candida y en menor grado contra Aspergillus, los triazolicos son más eficaces contra Aspergillus. (IQB, 2014)

Debido al estado de inmunodepresión del paciente y a la indicación de agentes inmunodepresores cada vez más potentes, muchas de estas infecciones virales comprometen el estado funcional del injerto renal, y generan episodios de rechazo. El virus de Epstein Barr (EBV) se ha vinculado con la aparición de linfomas y se conoce como síndrome linfoproliferativo postrasplante, siendo el riñón el segundo órgano más afectado por la infección con este virus (Marcell, 2016); La infección por citomegalovirus es la mayor complicación después de efectuado el trasplante de órganos; la incidencia varía de 30 a 85%, dependiendo del órgano trasplantado y del grado de inmunosupresión. La enfermedad sintomática por citomegalovirus ocurre en receptores de riñón de 8 a 32% y puede predisponer a la aparición de rechazo agudo. La Neumonía por citomegalovirus constituye la causa más común de mortalidad en receptores de trasplante renal. (Barba, 2006). La terapia anticipada para este tipo de infecciones es la utilización de Valganciclovir o Ganciclovir los cuales muestran mayor eficacia frente a citomegalovirus y en menor grado contra EBV. (Yuste, 2006)

El tratamiento profiláctico con antibióticos, antifúngicos y antivirales no debe administrarse por tiempo prolongado, debido a que estos tratamientos de inducción están indicado por 14 días máximo; La duración óptima de la profilaxis debe establecerse mediante estudios controlados ya que se puede inducir la aparición de resistencias farmacológicas. (Yuste, 2006)

IDONEIDAD DE PRESCRIPCIÓN.

Para la idoneidad de prescripción se evaluaron una serie de parámetros indicados en el MMU 2018, que tienen como objetivo principal aumentar la efectividad y disminuir los riesgos de la farmacoterapia. La **Figura 10** indica los 15 parámetros que se utilizaron para la evaluación de la idoneidad de prescripción, los cuales se dividen de la siguiente manera, los primeros tres nos ayudan a identificar correctamente al paciente (Nombre completo, numero de seguridad social y cama), los siguientes siete son datos fisiológicos y clínicos del paciente (talla, peso y alergias, creatinina sérica, presión arterial, glucosa en sangre y frecuencia cardiaca) y los últimos parámetros nos permiten analizar la farmacoterapia que el médico prescribe (dosis, frecuencia, vía de administración de los medicamentos, duplicidades terapéuticas y potenciales interacciones medicamentosas).

De la evaluación de los parámetros se encontró que siete de los 15 parámetros ponen en riesgo al paciente hospitalizado en UTR; el 13.8% no tiene indicado el número de seguridad social o no está bien escrito, esto podría ocasionar una confusión de pacientes, el 100 % de los pacientes en estudio no tenían indicada la talla, 10.0% el peso y 8.8% la CrS en la hoja de prescripción de enfermería, esos valores son de gran relevancia en pacientes que tienen un trasplante renal, debido a que algunos medicamentos requieren de un ajuste posológico, especialmente cuando el médico observa valores elevados de creatinina en el paciente. 68.8 % de las prescripciones revisadas no cumplen con la especificación correcta de la dosis de al menos un medicamento por prescripción , debido a que los médicos y enfermeras confunden la dosis con el gramaje y la forma farmacéutica, anotando tabletas, cápsulas o tipo de envase (ámpula), esto es un error de medicación que incrementa el riesgo en la administración ya que se manejan más de una presentación del mismo fármaco con diferentes gramajes de principio activo, por lo que la dosis administrada puede ser "x" veces inferior o "x" veces superior a la requerida. (Moreira, 2017). 46.3% de los pacientes presentan al menos una duplicidad terapéutica en su prescripción médica, las duplicidades encontradas fueron entre medicamentos que pertenecen al mismo grupo terapéutico (AINE`S y Corticosteroides Antiinflamatorios), estos pacientes pueden sufrir una sobre dosis propiciando que se aumente la posibilidad de presentar algún efecto

adverso y el 85 % de los pacientes presentan al menos una interacción medicamentosa en su prescripción.

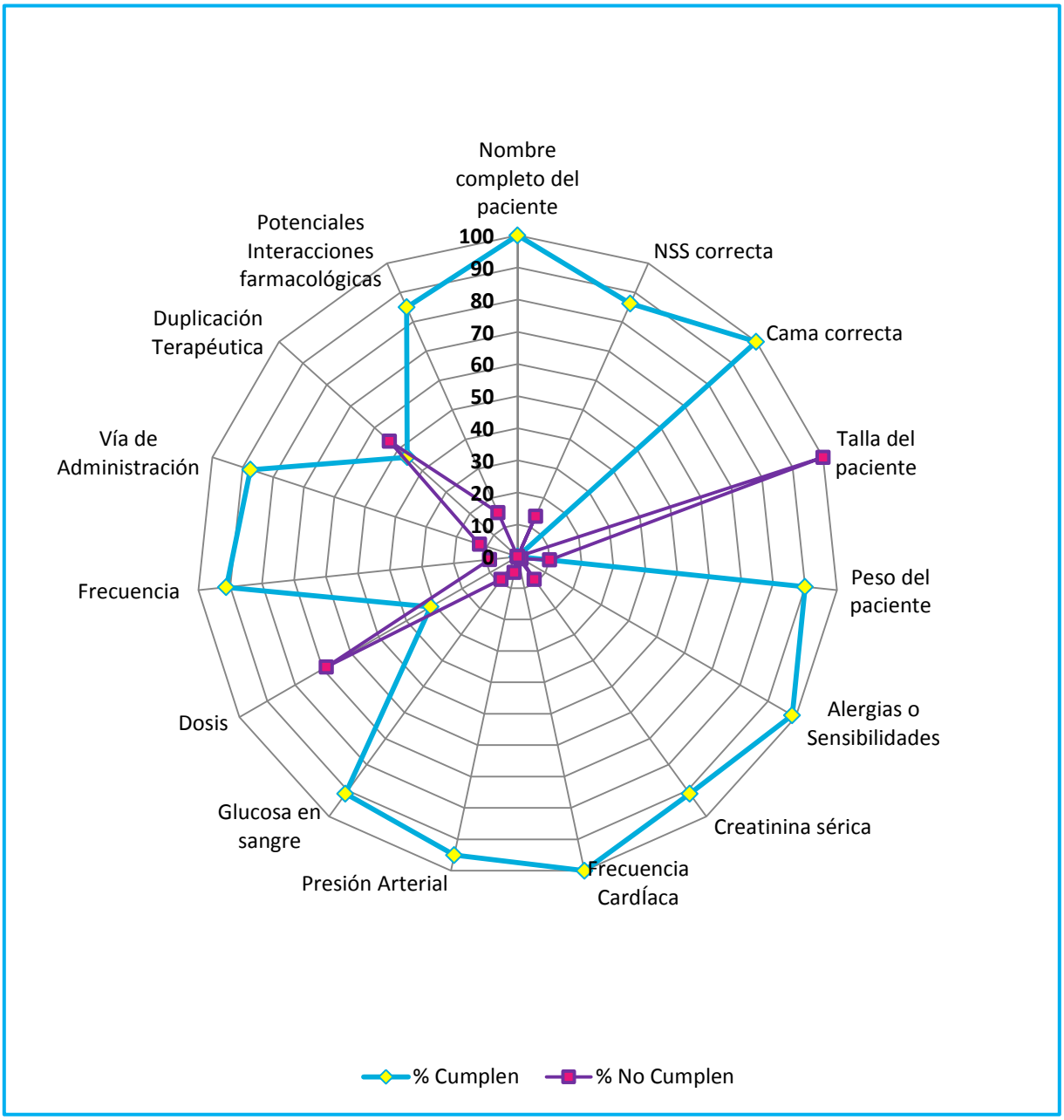


Figura 10: Distribución radial de los parámetros evaluados en la Idoneidad de Prescripción

La Grafica nos muestra la **f**recuencia y dispersión radial de los parámetros evaluados en la Unidad de Trasplante Renal. Los parámetros se encuentran distribuidos en porcentaje de cumplimiento respecto al MMU 2018 (puntos amarillos y línea azul) y no cumplimiento (puntos rosa y línea morada), por lo tanto los puntos que están más cerca de la parte central son parámetros que no se cumplen en la Unidad de Trasplante Renal, por el contrario los puntos que se encuentran en la superficie del circulo son los que se cumplen en mayor porcentaje.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Por medio de la idoneidad de prescripción se logró identificar un total de 645 potenciales interacciones medicamentosas, en el 85 % de la población estudiada, de las cuales el 33.8 % presento entre 1 a 5 interacciones, 18.8 % presentaron entre 6 a 10 interacciones, 18.8% entre 11 a 15 interacciones, 13.8 % presentan más de 15 interacciones y el 15% restante no presentó ninguna posible interacción. El 73% son Riesgo C es decir que solo se requiere monitorear la terapia del paciente (**Figura 11**), en promedio un paciente está expuesto a sufrir de 8 ± 7 interacciones medicamentosas. Las interacciones con un porcentaje mayor o igual al 50 %, fueron entre Tacrolimús y Prednisona con un 62.5%, Tacrolimús y Omeprazol 55%, y 50% entre Micofenolato y Omeprazol, (**Tabla 9**).

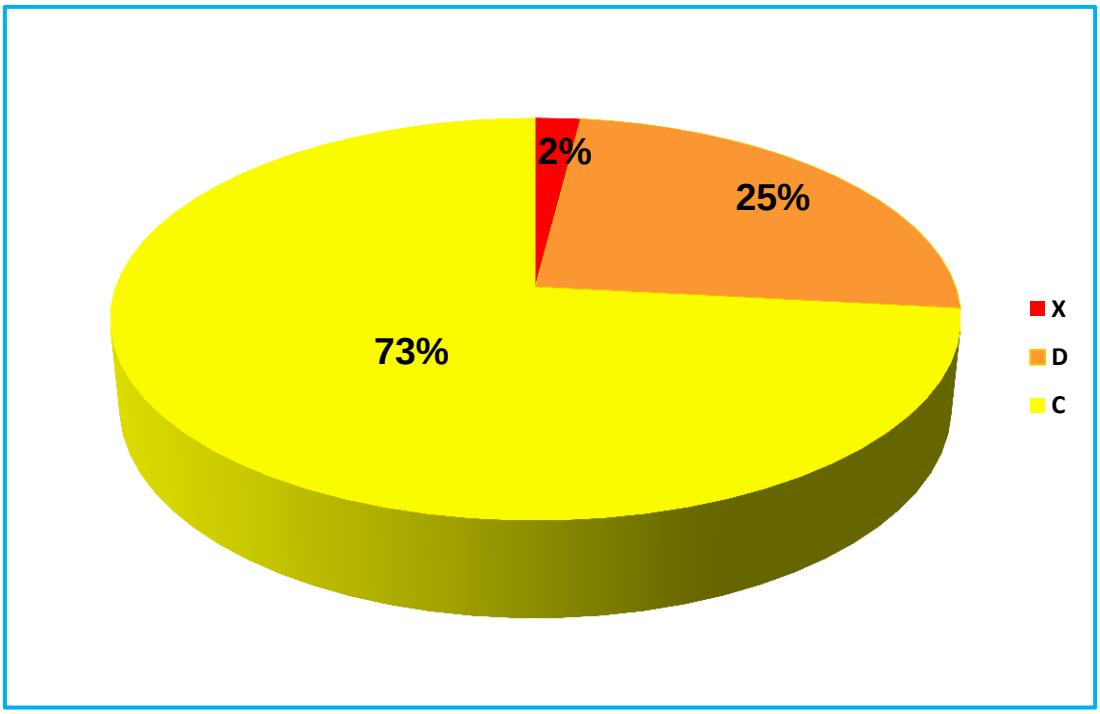


Figura 11: Distribución de las potenciales interacciones medicamentosas por su grado de Riesgo.

Riesgo **X**: *Evitar Combinación de medicamentos*, contraindicado para su uso. **D**: *Considerar una modificación en la terapia* (cambios en la dosis, uso de agentes alternativos), se debe realizar una evaluación especifica del paciente para determinar si los beneficios de la terapia concomitante superan los riesgos. **C**: *Monitorear la terapia*, para identificar los posibles efectos negativos de ser necesario modificar dosis de uno o de ambos. Clasificación de: © 2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Tabla 9: Potenciales interacciones medicamentosas detectadas en la farmacoterapia de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Trasplante Renal

Potenciales Interacciones Medicamentosas presentadas en los pacientes de la Unidad de Trasplante Renal			
Riesgo	**Interacciones**		**%**
X	ATORVASTATINA	CICLOSPORINA	1,3
X	CICLOSPORINA	ESPIRONOLACTONA	1,3
X	TACROLIMUS	SIROLIMUS	2,5
X	SIROLIMUS	VORICONAZOL	3,8
X	SIROLIMUS	METAMIZOL	1,3
X	TMP/SMX	ACIDO FOLICO	1,3
X	TACROLIMUS	METAMIZOL	1,3
X	TAMSULOSINA	VORICONAZOL (Inhibidor fuerte de CYP3A4)	1,3
D	TACROLIMUS	OMEPRAZOL	55,0
D	ITRACONAZOL	OMEPRAZOL	26,3
D	TACROLIMUS	ITRACONAZOL	22,5
D	AMLODIPINO	ITRACONAZOL	12,5
D	METILPREDNISOLONA	ITRACONAZOL	11,3
D	CEFTRIAXONA	GLUCONATO DE CALCIO	7,5
D	NIFEDIPINO	ITRACONAZOL	6,3
C	TACROLIMUS	PREDNISONA	62,5
C	MICOFENOLATO	OMEPRAZOL	50,0
C	FUROSEMIDA	PREDNISONA	35,0
C	PREDNISONA	ITRACONAZOL	27,5
C	TACROLIMUS	AMLODIPINO	21,3
C	VALGANCICLOVIR	MICOFENOLATO	16,3
C	INSULINA	PREDNISONA	15,0

C	TACROLIMUS	METILPREDNISOLONA	15,0
C	HIDROCORTISONA	ITRACONAZOL	12,5
C	TACROLIMUS	NIFEDIPINO	13,8
C	PREDNISONA	VORICONAZOL	10,0
C	LOSARTAN	OMEPRAZOL	10,0
C	FUROSEMIDE	HIDROCORTISONA	10,0
C	FUROSEMIDE	METILPREDNISOLONA	10,0
C	TMP/SMX	VORICONAZOL	8,8
C	INSULINA	FUROSEMIDE	8,8
C	TMP/SMX	OMEPRAZOL	8,8
C	LOSARTAN	ITRACONAZOL	8,8
C	VORICONAZOL	OMEPRAZOL	7,5
C	INSULINA	TACROLIMUS	7,5
C	METOPROLOL	NIFEDIPINO	7,5
C	INSULINA	TMP/SMX	6,3

Se muestra las principales interacciones medicamentosas identificadas en la farmacoterapia de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Trasplante renal, de un total de 645 potenciales interacciones medicamentosas.

Un estudio realizado por Goldberg y col. muestra que en personas que están tomando dos medicamentos, el riesgo de sufrir una interacción entre ambos es del 13%, incrementándose hasta el 38% en las que toman cuatro y hasta el 82% si se toman siete o más. Por otra parte, es frecuente que las reacciones adversas a medicamentos no sean identificadas como tales sino como nuevas comorbilidades, lo que lleva frecuentemente a prescribir otro medicamento, conduciendo así a lo que se conoce como "prescripción en cascada". (Candela, 2012)

Respecto a la referencia anterior cada paciente de UTR en promedio tiene prescrito de 10 ± 4 medicamentos, por lo tanto el riesgo de que un paciente sufra una interacción es de 38 a 82%. Las acciones a tomar ante cualquier interacción es siempre sugerir en

primer estancia un ajuste de las dosis del medicamento, ya sea aumentado o disminuyendo, según sea el caso, posteriormente si eso no es posible, se debe buscar sustituir el medicamento por otro que no sea tan perjudicial de tal manera que la terapia sea la adecuada para el paciente; en el último de los casos se suspende el medicamento que está provocando consecuencias graves.

Del total de interacciones identificadas 372 corresponden únicamente a interacciones que afectan a los inmunosupresores (Ciclosporina, Tacrolimús, Micofenolato de mofetilo, Sirolimús y Corticosteroides), eso es un gran inconveniente debido a que los inmunosupresores son medicamentos que el paciente trasplantado debe tomar de manera crónica; de la misma forma existen interacciones que involucran a los medicamentos profilácticos (Antibióticos, Antifúngicos y Antivirales) y su uso es inevitable ya que de suspenderlo se pondría en riesgo la salud del paciente. Respecto a esto, se diseñaron tablas con cada uno de los inmunosupresores utilizados en la Unidad de Trasplante Renal (**Tablas: 10, 11, 12, 13 y 14**) que muestran de manera practica el riesgo que le produce al paciente (X, D y C), el medicamento con el que interactúan, el efecto que produce la interacción y la acción farmacéutica que se recomienda en la farmacoterapia del paciente trasplantado. (UpToDaTe, 2016)

La finalidad de las tablas es proporcionarle al médico la consulta rápida y veraz del correcto manejo de las interacciones más frecuentes que aparecen en la terapia del paciente trasplantado, evaluando el riesgo- beneficio; y procurando que el beneficio sea mayor para evitar comprometer la salud y seguridad del paciente.

Tabla 10: Principales medicamentos que producen interacción con Ciclosporina

RIESGO	INMUNOSUPRESOR	MEDICAMENTOS	EFECTO	ACCIÓN FARMACÉUTICA
X		Atorvastatina	La ciclosporina aumentar la concentración sérica de Atorvastatina, causando un mayor riesgo de toxicidad relacionada con la atorvastatina, como la miopatía y la rabdomiólisis.	Se recomienda cambiar a una estatina que sea menos sensible a esta interacción (p. Ej., Pravastatina o fluvastatina)
X		Ahorradores de potasio(Espironolactona)	Potencia el efecto hipercalémico de ciclosporina	Vigilar las concentraciones de potasio y cualquier otra evidencia de hiperpotasemia.
D		Amiodarona	Aumenta la concentración sérica de la ciclosporina	Reducción en la dosis de ciclosporina
D		Antifúngicos azoles (Voriconazol, Itraconazol y Fluconazol)	Aumenta la concentración sérica de ciclosporina	Reducir la dosis de ciclosporina y vigilar los niveles de creatinina
D		Metamizol	Aumenta la concentración sérica de ciclosporina y Potencia el efecto nefrotóxico de la ciclosporina	Considerar usar agentes distintos a los antiinflamatorios no esteroides (AINE)
C		Los bloqueadores del receptor de angiotensina II (Losartan)	Aumenta el efecto hipercaliémico de la ciclosporina	Monitorear las concentraciones séricas elevadas de potasio
C	**CICLOSPORINA** Dosis oral (trasplante Renal: 9 ± 3 mg / kg / día en 2 dosis divididas), Las concentraciones plasmáticas se deben controlar cada 4 a 7 días y ajustar la dosis según sea necesario	Metoclopramida	Aumenta la absorción de ciclosporina.	
C		Omeprazol	Aumenta la concentración sérica de ciclosporina,	Pacientes tratados con omeprazol requieren dosis de ciclosporina más bajas a las conmunmente administradas
C		Ranitidina	Aumenta la concentración sérica de ciclosporina.	Controlar las concentraciones de ciclosporina o realizar un ajuste de la dosis
C		Trimetropim/Sulfametoxazol	Provoca un aumento en la creatinina sérica y Potencia el efecto nefrotóxico de ciclosporina	Monitorear cualquier aumento de la creatinina
C		Valganciclovir	potencia el efecto nefrotóxico de la ciclosporina	Monitorear cualquier aumento de la creatinina
C		Furosemide	La ciclosporina potencia efectos adversos y tóxicos de los diuréticos de asa(hiperuricemia y la aparición de gota)	Monitorear el aumento del acido urico en sangre.
C		Hidrocortisona(Sustrato)	La ciclosporina al ser un inhibidor de la P-glicoproteína / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de la hidrocortisona que actua como sustratos de P-glicoproteína / ABCB1.	Reducción en la dosis de ciclosporina
C		Imipenem	disminuye la concentración sérica de ciclosporina	Vigilar las concentraciones séricas de la ciclosporina
C		Ondansetron	Los inhibidores de la P-glicoproteína / ABCB1(ciclosporina) aumentan la concentración sérica de los sustratos P-glicoproteína / ABCB1(ondansetron).	Reducción en la dosis de ciclosporina

Información Recuperada de (Wolters Kluwer Health, 2016)

Tabla 11: Principales medicamentos que producen interacción con Tacrolimús

RIESGO	INMUNOSUPRESOR	MEDICAMENTOS	EFECTO	ACCIÓN FARMACÉUTICA
X	**TACROLIMUS** Trasplante de riñón: se usa en combinación con azatioprina 0,2 mg / kg / día o 0,1 mg / kg / día en combinación con micofenolato de mofetilo. Administrar en 2 dosis divididas, administradas cada 12 horas.	Metamizol	Aumenta los efectos adverso / tóxico del tacrolimus , riesgo significativo de agranulocitosis y pancitopenia, toxicidades graves y potencialmente mortales	Evite el uso concurrente de metamizol con tacrolimus
X		Sirolimus	El sirolimus puede disminuir la concentración sérica de tacrolimus. Sirolimus puede potenciar los efecto adversos y tóxico de Tacrolimus. Tacrolimus aumenta los efectos adversos y tóxico de Sirolimus.	No se recomienda el uso concomitante de tacrolimus y sirolimus
D		Antifúngicos azoles (Itraconazol, Voriconazol y Fluconazol)	Aumenta la concentración sérica de tacrolimus	Monitorear concentraciones sericas del tacrolimus y de ser necesario disminuir la dosis del tacrolimus
D		Omeprazol	Aumenta la concentración sérica de tacrolimus .	Monitorear las concentraciones de tacrolimus, Puede ser necesario ajustar la dosis de tacrolimus.se puede hacer cambio por pantoprazol Y antagonistas del receptor H2 pueden tener menos probabilidades de interactuar
C		Bloqueadores de los canales de calcio (Amlodipino y Nifedipino)	Aumentan la concentración sérica de Tacrolimus	Monitorear concentraciones sericas del tacrolimus y de ser necesario disminuir la dosis del tacrolimus
C		Corticoesteroides (Metilprednisolona, prednisona e Hidrocortisona)	Los corticosteroides disminuyen la concentración sérica de Tacrolimus	Monitorear las concentraciones de tacrolimus,
C		AINE´s(Ketorolaco)	Aumentan el efecto nefrotóxico de Tacrolimus.	Monitorar la función renal
C		Levofloxacino	Aumenta la concentración sérica y el efecto QTc prolongador de Tacrolimus	monitorear las concencentraciones sericas del tacrolimus, los efectos toxicos y alguna arritmia que presente el paciente.
C		Metoclopramida	Aumenta la concentración sérica de tacrolimus	monitorear el aumento de las concentraciones de tacrolimus
C		Insulina(NPH, Glargina, Lispro)	tacrolimus es un agente asociados a provocar hiperglucemia, y puede disminuir el efecto terapéutico de los hipoglucemiantes.	Controlar la glucemia . Es posible que se requieran aumentos en las dosis del agente hipoglucemiante o la necesidad de agentes adicionales.
C		Ondansetron	Tacrolimus y Ondansetron son agentes de prolongadores de QTc, provocando que se potencie el efecto	El uso concomitante de agentes de prolongación de QTc debe realizarse con precaución;monitorear de cerca al paciente para detectar evidencia de una prolongación excesiva del QT

Información Recuperada de (Wolters Kluwer , 2016)

Tabla 12: Principales medicamentos que producen interacción con Micofenolato de Mofetilo

RIESGO	INMUNOSUPRESOR	MEDICAMENTOS	EFECTO	ACCIÓN FARMACÉUTICA
D	**MICOFENOLATO** 1 g dos veces al día. La dosis de mantenimiento puede variar en función de la inmunosupresión concomitante. Las dosis> 2 g / día se han asociado con una mayor incidencia de efectos adversos	Ciclosporina	Disminuye la concentración sérica del metabolito activo ácido micofenólico.	Monitorear las concentraciones del metabolito activo del micofenolato de micofenolato y la respuesta al tratamiento.
C		Quinolonas (Levofloxacino)	Disminuyen las concentraciones del metabolito activo de micofenolato.	Monitorear las concentraciones del metabolito activo del micofenolato de micofenolato y la respuesta al tratamiento.
C		Metronidazol	Disminuye las concentraciones del metabolito activo de micofenolato.	Monitorear las concentraciones del metabolito activo del micofenolato de micofenolato y la respuesta al tratamiento.
C		Omeprazol	Disminuyen la concentración sérica del metabolito activo del micofenolato.	Monitorear las concentraciones del metabolito activo del micofenolato de micofenolato y la respuesta al tratamiento.
C		Ganciclovir y Valganciclovir	**El** micofenolato aumenta la concentración sérica de ganciclovir-valganciclovir. Ganciclovir-Valganciclovir puede aumentar la concentración sérica de micofenolato, provoca la aparicion de granulopoyesis displásica.	**Las** concentraciones de ambos fármacos pueden aumentar cuando se usan juntos; controlar los signos de toxicidad y la respuesta a ambos agentes de cerca.

Información Recuperada de (Wolters Kluwer , 2016)

Tabla 13: Principales medicamentos que producen interacción con Sirolimus

RIESGO	INMUNOSUPRESOR	MEDICAMENTO	EFECTO	ACCIÓN FARMACÉUTICA
X	**SIROLIMUS** Dosis máxima: 40 mg / día , debe ajustarse en pequeños incrementos para mantener las concentraciones mínimas de 24 horas	Antifúngicos azoles(Itraconazol, Voriconazol)	El voriconazol puede aumentar la concentración sérica de sirolimus.	El uso concomitante de estos medicamentos está contraindicado de acuerdo con la información de prescripción de voriconazol; de ser necesario se requiere ajustar la dosis
X		Metamizol	El metamizol aumenta los efectos adverso y tóxico(riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) del sirolimus.	Evite el uso concurrente de metamizol con cualquier agente mielosupresor(sirolimus).
D		Carbamazepina	Los inductores del CYP3A4 (carbamazepina) pueden disminuir la concentración sérica de sirolimus	Evite el uso concomitante de inductores potentes CYP3A4 y sirolimus. vigilar los efectos durante el uso concomitante y de ser necesario aumentar la dosis de sirolimus probablemente
C		Amiodarona (Inh)	Los inhibidores de la P-glicoproteína / ABCB1 (Amiodarona) pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de la P-glicoproteína / ABCB1(sirolimus).	Monitorear cualquier efecto adverso o toxico de los sustratos de la glicoproteína P (Pgp), de ser necesario ajustar las dosis.
C		Insulina(NPH,Glargina y Lispro)	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes hipoglucemiantes	Controlar la glucemia con mayor frecuencia cuando los pacientes tratados con agentes hipoglucemiantes inicien tratamiento con un agente asociado a la hiperglucemia. Es posible que se requieran aumentos en las dosis del agente hipoglucemiantes o la necesidad de agentes adicionales.

Información Recuperada de (Wolters Kluwer, 2016)

Tabla 14: Principales medicamentos que producen interacción con los Cortico esteroides Antiinflamatorios

RIESGO	INMUNOSUPRESOR	MEDICAMENTO	EFECTO	ACCIÓN FARMACÉUTICA
D	**CORTICOESTEROIDES (PREDNISONA** 5 a 60 mg diarios **/ METILPREDNISOLONA** inicialmente de 4 a 48 mg / día en 1 a 4 dosis divididas, seguido de una reducción gradual de la dosis hasta el nivel más bajo)	Bicarbonato de sodio	Disminuye la biodisponibilidad de los corticosteroides.	Se debe considerar separar las dosis de estos dos agentes en 2 o más horas para minimizar la interacción, ,monitorear la disminución de los efectos terapéuticos del corticosteroides.
D		Carbamazepina	Los inductores del CYP3A4 (Carbamazepina) pueden disminuir la concentración sérica de los corticoesteroides	Considere aumentar la dosis de los corticoesteroides en pacientes que reciben fuertes inductores del CYP3A4.
D		Antifúngicos azoles(Itraconazol, Voriconazol y Flucònazol inhibidores CYP3A4)	Los inhibidores de CYP3A4 (fuertes) pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP3A4 y provocar un aumento de la concentraciòn	vigilar cualquier efecto adverso / toxico del sustrato, si es necesario realizar ajustes de dosis.
C		Insulina(NPH, Glargina Y Lispro)	Los agentes asociados a la hiperglucemia (corticoesteroides), pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes hipoglucemiantes.	Controlar la glucemia con mayor frecuencia cuando los pacientes son tratados con agentes hipoglucemiantes e inicien con un agente asociado a la hiperglucemia. Es posible que se requiera aumento en las dosis del agente hipoglucemiante o la necesidad de agentes adicionales.
C		Ciclosporina	Aumenta las concentracion sérica de ambos (corticoesteroides y ciclosporina) .	vigilar cualquier cambio en las concentraciones de ciclosporina y los efectos adversos/ tóxicos de los cortiesteroides o de la ciclosporina.
C		Calcitriol	Los corticosteroides pueden disminuir el efecto terapéutico del calcitriol.	Monitoree las concentraciones séricas de calcio y en particular al iniciar, detener o cambiar las dosis de corticosteroides.
C		Diureticos de asa (Furosemide)	Los corticosteroides, pueden aumentar el efecto hipocalémico de los diuréticos de asa.	Monitorear el potasio serico, puede ser necesario agregar diuréticos ahorradores de potasio y / o suplementos de potasio con el tratamiento concomitante.
C		AINE'S (Ketorolaco y Metamizol)	Aumenta el efecto adverso / tóxico de los agentes antiinflamatorios no esteroideos.	Vigilar a los pacientes con este tratamiento para detectar signos de dolor epigástrico o abdominal, u otros síntomas de malestar gastrointestinal.
C		Quinolonas (Levofloxacino Y Moxifloxacino)	Aumenta el efecto adverso / tóxico de las quinolonas. Específicamente, el riesgo de tendinitis y ruptura del tendón puede aumentar	vigilar cualquier sintoma dedolor en las articulaciones y tendones. El riesgo de tendinitis y rotura del tendón puede aumentar aún más en pacientes de edad avanzada (mayores de 60 años) y en receptores de trasplantes de corazón, pulmón y riñón.

Información Recuperada de (Wolters Kluwer Health, 2016)

EVENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTO

La identificación y detección de Eventos Adversos a Medicamentos en los pacientes hospitalizados en la Unidad de Trasplante Renal, mostro que los Errores de medicación (EM) son una de las principales causas de daño prevenible, los tipos de EM de mayor incidencia son los siguientes: Medicamento erróneo, Omisión de Dosis, Dosis incorrecta y Monitorización insuficiente del tratamiento. De los tipos de EM que tienen una mayor incidencia son las interacciones medicamento - medicamento con un 85%, omisión de dosis en la prescripción 68.8% y 46.3% de duplicidades terapéuticas; las que muestran menos porcentaje pero pueden poner en riesgo la salud del paciente son la transcripción incorrecta de un medicamento 16.3%, la falta de revisión clínica 15.0% y la prescripción de medicamentos contraindicados 10% (**Figura 12**).

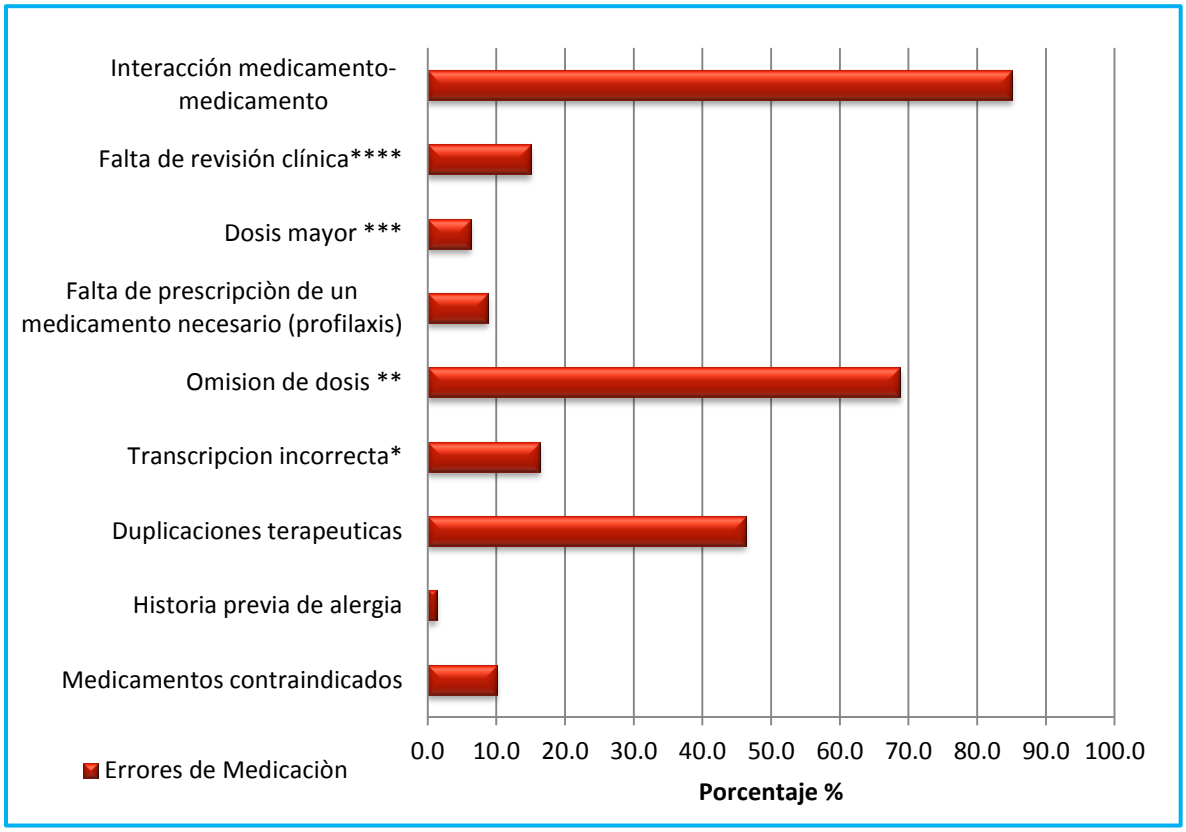


Figura 12: Frecuencia de los Principales Errores de Medicación

* Uso de abreviaturas incorrectas DFH (Difenilhidantoìna, Difenhidramina) ** Prescriben la forma farmacéutica del medicamentos en lugar de la dosis *** Dosis mayores de Meropenem**** 7 pacientes no tenían los valores de creatinina sérica, y a 5 pacientes no se les reviso los niveles de creatinina para el ajuste posológico de los medicamentos

La prevalencia de errores se atribuye a diferentes factores, principalmente a la falta de criterio para identificarlos, especialmente en médicos jóvenes con poca experiencia, la gran carga de trabajo que tienen y la inadecuada comunicación entre el personal de salud (Medico- Enfermera). Se tiene reportado que cada año mueren entre 44 000 y 98 000 personas a causa de errores de medicación prevenibles, los EM generan costos significativos en términos monetarios y pérdida de confianza por parte de los pacientes en el sistema de salud. (Contreras, 2016)

La incidencia de EAM no prevenibles SRAM fue de 38%, causado por medicamentos inmunosupresores, de los cuales el 30% corresponde a Micofenolato de Mofetilo, 4% Sirolimús, 3% Tacrolimús y 1% Metilprednisolona (**Figura 13**); los principales reacciones que producen son problemas gastrointestinales como: dolor abdominal, nauseas, estreñimiento y diarrea.

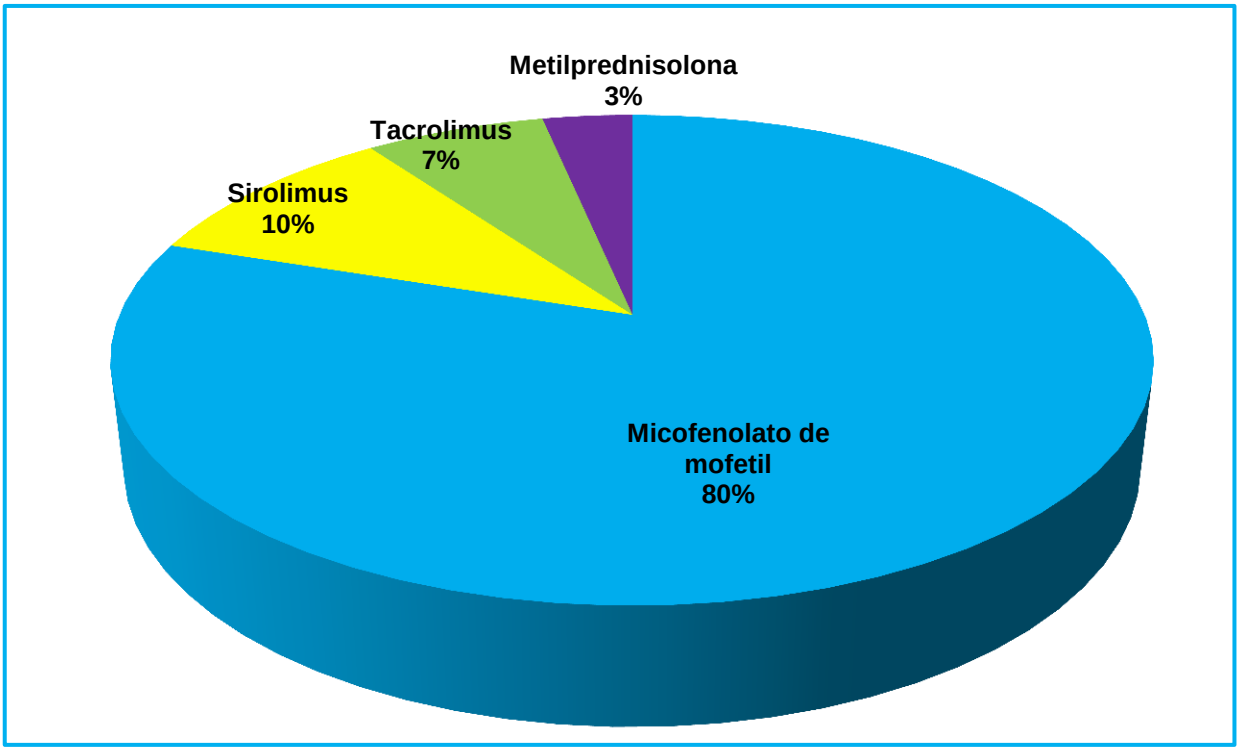


Figura 13: Medicamentos Inmunosupresores que producen mayor frecuencia de Reacciones Adversas

La gravedad que producen las RAM, van de moderadas a severas; ya que las moderadas Interfiere con las actividades habituales del paciente (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente su vida, además de requerir de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante. Las severas, Interfiere con las actividades habituales, requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

En los pacientes con trasplante siempre se debe de valorar la acción a tomar ante la aparición de una reacción adversa, ya que principalmente son causadas por los inmunosupresores, los cuales no se pueden suspender. En este estudio se elaboró la **Tabla 15,** la cual indica una propuesta para la minimización de riesgos (reacciones adversas asociadas a medicamentos inmunosupresores), la cual muestra una estratificación de los riesgos y las acciones a tomar según la reacción adversa que se produzca ya sea agregando algún medicamento que disminuya los síntomas de la reacción o bien realizar alguna modificación con el inmunosupresor.

Los pacientes trasplantados al tener una terapia con un grado de complejidad alto, hace que esta población sea un grupo de riesgo, susceptible de sufrir problemas relacionados con la medicación; por medio de estrategias como la idoneidad de prescripción, la identificación y monitorización de EM y RAM, nos permite identificar factores de vulnerabilidad y de riesgo ante la ocurrencia de errores en el manejo de los medicamentos del paciente hospitalizado en UTR. Llevar a cabo actividades de farmacovigilancia activa contribuye a tener procesos de calidad que garanticen el manejo adecuado de los medicamentos en el paciente trasplantado.

Tabla 15: Estratificación de Riesgos y Manejo de Reacciones Adversas a Inmunosupresores en Pacientes con Trasplante Renal

Estratificación de Riesgos y Manejo de Reacciones Adversas a Inmunosupresores en Pacientes con Trasplante Renal						
Medicamento	**Reacción**	**Tipo de Reacciòn**	**Gravedad**	**%**	**Minimización de Riesgos (RAM)**	**Referencia**
MICOFENOLATO DE MOFETILO	**PROBLEMAS GASTROINTESTINALES**	A	Moderadas a Severas	15.0	Uso de protectores Gastrointestinales	(Mendoza, C. 2016) / (Carena, 2015)
	Diarrea				Fraccionar la dosis en tres o cuatro tomas diarias, disminuir dosis o suspender inmunosupresor	(Salinas, 2018)
	Dolor abdominal				Cambio de inmunosupresor (Azatioprina (50 mg/día)/ Micofenolato de Sodio)	(Tapia, 2010)
	Estreñimiento			15.0	senosidos AB	(http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Sen%C3%B3sidos.htm , 2018)
SIROLIMUS	Estreñimiento	A	Moderadas	3.8	senosidos AB	(http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Sen%C3%B3sidos.htm , 2018)
TACROLIMUS	**PROBLEMAS INTESTINALES**	A	Moderadas a Severas	2.5	Uso de protectores Gastrointestinales	(Mendoza,C. 2016)
	Náuseas					
	Pérdida del apetito				Fraccionar la dosis en tres o cuatro tomas diarias, disminuir dosis o suspender inmunosupresor	(Salinas, 2018)
	Mareos				Cambio de inmunosupresor	(Tapia, 2010)
METILPREDNISOLONA	Taquicardia	A	Moderada a Severa	1.3	Monitorear signos y ajustar dosis de ser necesario	(Solu-Medrol, 2018)

Tipo de reacción A: Relacionadas con la propiedad del Fármaco.

Gravedad: **Moderadas**. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante. **Severas.** Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante. *NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*

Código de colores: **Verde**. Medicamento alternativo para minimizar los síntomas de las RAM**. Amarillo**. Fraccionar dosis de Inmunosupresores**. Rojo**. Suspender Inmunosupresor.

CONCLUSIONES

La Atención Farmacéutica engloba actividades que realiza el profesional farmacéutico orientadas al paciente con el propósito de conseguir beneficios en la salud mediante un mejor control y seguimiento de la farmacoterapia. Al realizar actividades de idoneidad de prescripción, seguimiento farmacoterapéutico y Farmacovigilancia activa, se monitorea la farmacoterapia de los pacientes de la Unidad de Trasplante Renal logrando identificar distintos factores de riesgo que afectan la terapia inmunosupresora de los pacientes Trasplantados, el cual servirá para optimizar el uso racional de los medicamento, y se minimizaran los riesgos asociados a las Reacciones Adversas a Medicamentos.

- ✓ Determinamos que la población evaluada que los pacientes con mayor riesgo de presentar una interacción medicamentosa, y un aumento de sufrir algún Evento Adverso a Medicamentos se encuentra en un rango de edad de 18 a 39 años que reciben un trasplante y que se encuentren polimedicados con 10 ± 4 medicamentos.

- ✓ La aplicación de la idoneidad de la prescripción fue de mucha utilidad para evaluar cada uno de los medicamentos prescritos, evaluando que las dosis, frecuencia y vía de administración fueran las más adecuadas para cada uno de los pacientes en particular, facilitando la detección de problemas relacionados con los medicamentos. La idoneidad de la prescripción al ser una barrera de seguridad para el paciente, debe de implementarse antes de la administración de los medicamentos, esto prevendría gran parte de los errores de medicación.

- ✓ Comprobamos que un perfil farmacoterapéutico es una herramienta de vital importancia en la detección de las distintas interacciones medicamentosas que afectan la acción terapéutica de los inmunosupresores, por lo que es una estrategia para la comunicación efectiva al médico sobre el manejo de los medicamentos y las interacciones más recurrentes en la farmacoterapia de los pacientes hospitalizados en UTR, lo cual permitirá prevenir pérdida del efecto

terapéutico o la aparición de cualquier otro evento adverso asociados a medicamentos.

- ✓ Es muy importante considerar la variabilidad interindividual de cada paciente, como observamos en la presente evaluación el manejo inmunosupresores como la del tacrolimús que es un medicamento de margen estrecho, es un factor importante esta variabilidad para la eficacia terapéutica o la presencia de alguna reacción adversa. Por lo que para generar la posología correcta se debe considerar su respuesta clínica y fisiológica ante su tratamiento y así obtener una farmacoterapia segura y efectiva.

- ✓ El monitoreo farmacoterapéutico ayudo a brindar un seguimiento en el tratamiento que recibe cada uno del paciente que ingresa a la Unidad de Trasplante Renal, para poder identificar EAM. La incidencia de EAM no prevenibles SRAM en nuestra población en estudio fue de 38%, las reacciones más frecuentes son problemas gastrointestinales, causados principalmente por medicamentos inmunosupresores; por lo que se elaboró un algoritmo de riesgo para clasificar el tipo riesgo y manejo de la RAM para evitar en el mayor de los casos la suspensión en la terapia inmunosupresora.

- ✓ Esta estratificación de riesgos y manejo de reacciones adversas presentados en la farmacoterapia del paciente, es punto clave para disminuir la presencia de rechazo del injerto trasplantado, relacionado a la suspensión de su tratamiento indispensable (inmunosupresores).

- ✓ La incorporación de un farmacéutico en una Unidad Médica es de vital importancia, para que ayude con la prevención de errores de medicación, a partir de las actividades que involucra el servicio de la AF, obteniendo beneficio en la terapia de los pacientes con trasplante renal y garantizar un uso racional de los medicamentos.

PERSPECTIVAS

El sistema de prescripción de los hospitales debe ser renovado con la incorporación de tecnologías de la información para mejorar los procesos que involucra la administración de medicamentos; a partir del diseño de algún software que nos facilite la prescripción electrónica la cual permitirá monitorear el tratamiento de cada uno de los pacientes y alertarnos de todas las potenciales interacciones medicamentosas, con la finalidad de llevar a cabo terapias más seguras con la prevención de EM.

Conseguir implementar la idoneidad de prescripción antes de que los medicamentos prescritos por el médico tratante sean administrados por la enfermera, eso conseguirá que el paciente reciba una terapia más segura.

El reporte de EM es crucial ya que nos permite detectar las fallas y realizar estrategia que permite prevenirlos.

Siempre es necesaria que exista retroalimentación entre el personal de salud (medico, enfermera y farmacéutico) para conocer los puntos a mejorar, además de reducir la aparición de EM.

BIBLIOGRAFÍA

IQB. (23 de Septiembre de 2014). *VADEMECUM, ITRACONAZOL Y NISTATINA.* Recuperado el 18 de Octubre de 2018, de http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i028.htm

ResearchGate . (2018). Recuperado el 05 de octubre de 2018, de https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-Senales-requeridas-para-la-activacion-de-linfocitos-T-y-polarizacion-Th1-y-Th2_fig2_228757488

Aguilera, L. (2016). Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 145-153.

Alberú, J. E. (2005). Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales. *Revista de Investigaciòn Clìnica, 57*(2), 213-224.

Álvarez, G. (2017). Tuberculosis en trasplantados Renales. *Med Int Méx, 33*(3), 372-380.

Asociaciòn Madrileña. (2006). *ALCER Madrid es una Asociación de enfermos renales*. Recuperado el 31 de JULIO de 2018, de http://www.alcermadrid.org/index.asp?pagina=informacion-patologia&subpagina=97&c=32

Avendano, J. M. (2014). Profilaxis para sangrado por ulceras de estrés en la unidad de Cuidados Intensivos. *Revista de Gastroenterología de México.*, 50-55.

Ayala, M. A. (2013). Inmunología de los trasplantes. En *Inmunología General.* (págs. 1281-1290). México, D.F.: El Manual Moderno.

Barba, J. (2006). Citomegalovirus y trasplante renal: Una combinación peligrosa. *Rev Mex Patol Clin, 53*(1), 52-61.

Barrios, S. (2016). Sueño y sus características en personas con trasplante renal. *Enferm Nefrol, 19*(3), 191-200.

Brezinski, E. A. (2017). Farmacología de la inmunosupresión. En *Principios de Farmacología* (págs. 241-245). Barcelona, España: Wolters Kluwer.

Candela, E. (2012). ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN FARMACEUTICA EN PERSONAS DE 65 AÑOS O MÁS EN CENTROS DE SALUD DOCENTES DE CÁCERES. *Rev Esp Salud Pública, 86*(4), 419-434.

Cantú, G. a. (2015). Baja movilidad de la tasa de donante fallecido en México en los últimos 10 años, ¿mito o realidad? *Revista Mexicana de Trasplantes, 4*(3), 90-96.

Castro, J. (2013). Frecuencia y caracterización de los errores de medicación en un servicio de hospitalización de una clínica en Cali, Colombia. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*, 5-18.

CENATRA . (13 de JULIO de 2018). *CENTRO NACIONAL DE TRASPLANTES*. Recuperado el 16 de AGOSTO de 2018, de http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html

Consejo de Salubridad General. MMU. (2018). Sistema Nacional de Certificación de Establecimientos de Atención Médica. En *ESTÁNDARES PARA IMPLEMENTAR EL MODELO EN HOSPITALES 2018, Manejo y Uso de Medicamentos (MMU)* (págs. 43-72). CDMX.

Constantino, R. (2015). Interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Junio 2014 - Diciembre 2015. *Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. REDALYC*, 21-26.

Contreras, P. M. (2016). Errores de Medicación. *Boletín de Farmacovigilancia.*(7), 1-8.

Cuellar, J. (2005). Infecciones en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido. *Revista de Investigación Clínica, 57*(2), 368-380.

D'Achiardi, R. V. (28 de DICIEMBRE de 2011). Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *SCIELO, 19*(2), 226-231.

Dader, M. M. (1999). La Atención Farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha. *Pharm Care Esp*, 52-61.

DaVita Inc. (26 de MAYO de 2017). *DaVita Kidney Care* . Recuperado el 24 de JULIO de 2018, de Etapas de la Enfermedad Renal Crónica (ERC): https://www.davita.com/co/patient-resources/kidney-disease-education/stages-of-kidney-disease/10443/

EcuRed. (Marzo de 2015). *EcurRed, conocimiento con todos y para todos, Trasplante de Riñón*. Recuperado el 1 de Octubre de 2018, de https://www.ecured.cu/Archivo:Transplante_de_ri%C3%B1on.jpg

Frutos, E. (2011). Factores asociados a la polifarmacia en población anciana no institucionalizada.Análisis de la submuestra de la Encuesta Nacional de Salud 2006 para personas mayores de Castilla y León. *Revista Española de Geriatría y Gerontología, 46*(6), 303–306.

Girona, L. (2014). Interacciones farmacológicas: un reto profesional. *Revista Farmacia Hospitalaria., 38*(3), 151-153.

GOBIERNO FEDERAL. (2009). Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la enfermedad Renal Crónica Temprana. Guía de Práctica Clínica. *Guía de Referencia Rápida*, 2-20.

Grupo Editorial Bruño, S. L. (2015). *Bruño Digital* . Recuperado el 26 de Septiembre de 2018, de https://www.editorial-bruno.es/digital.php

Guirado, L. (28 de Octubre de 2016). *La atención farmacéutica hospitalaria al paciente trasplantado permite mejorar su adherencia al tratamiento.* Recuperado el 3 de 10 de 2018, de http://www.trasplante.es/Prensa/V10291/La-atencion-farmaceutica-hospitalaria-al-paciente-trasplantado-permite-mejorar-su-adherencia-al-tratamiento-y-contribuye-a-reducir-las-tasas-de-rechazo-del-injerto.html

Hepler, C. S. (1990). Oportunidades y Responsabilidades en la Atención Farmacéutica. *Pharmaceutical Care España*, 35-47.

Hepler, C. S. (1990). Oportunidades y Responsabilidades en la Atención Farmacéutica. *Pharmaceutical Care España*, 35-47.

Horton, D. Y. (2013). Riñòn y aparato urinario. En *Curso Crash. Lo esencial de la Farmacología.* (4° Edición ed., págs. 119-126). Barcelona, España: Elsevier, Mosby.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL. (2009). Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana. *GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA*, 12-20.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL. (2014). Tratamiento sustitutivo de la funcion renal.Diálisis y Hemodiálisis en la Insuficiencia Renal Crónica segundo y tercer nivel de atención. *GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA*, 9-58.

Jojoa, J. B. (2016). Clasificación práctica de la enfermedad renal crónica 2016: una propuesta. *Elsevier, España*, 192-196.

Kälble, T. A. (2009). Tratamiento de inducción. En *Guía clínica sobre el trasplante renal* (págs. 1070-1178). Barcelona, España: European Association of Urology 2010.

KDIGO. (2012). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management. En *Kydney International Supplements* (Vol. 3, págs. 3-163). USA: International Society of Nephrology.

Llancaqueo, M. (2007). Inmunosupresores en el trasplante. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile, 18*, 332 - 345.

Marcell, L. e. (2016). Anticuerpos anticitomegalovirus y anti-virus de Epstein Barr pretrasplante renal en Cuba. *Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter., 32*(4), 494-505.

McClellan, W. (Agosto de 2009). *The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. Recuperado el 19 de Julio de 2018, de https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-rinones/rinones-como-funcionan

Méndez, L. M. (2012). Micosis invasivas en pacientes inmunodeprimidos con fiebre de origen desconocido. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* , 609-614.

Moreira, R. (2017). *CEDIM CAT, Centro de Información de medicamentos. ERRORES DE PRESCRIPCIÓN: Ejemplos de errores de prescripción frecuentes y su posible prevención*. Recuperado el 18 de octubre de 2018, de http://www.cedimcat.info/index.php?option=com_content&view=article&id=192:errores-de-prescripcion-ejemplos-de-errores-de-prescripcion-frecuentes-y-su-posible-prevencion&catid=47:seguridad&lang=es

Morell, C. e. (2016). Meningitis por Listeria monocytogenes en paciente inmunocompetente. *Rev Pediatr Aten Primaria, 18*(69), 15-18.

MSD. (1899). *Manuales Merck*. Recuperado el 26 de Septiembre de 2018, de https://www.merckmanuals.com/es-pr/hogar/trastornos-renales-y-del-tracto-urinario/biolog%C3%ADa-de-los-ri%C3%B1ones-y-de-las-v%C3%ADas-urinarias/ri%C3%B1ones

Navarro, G. A. (2015). Obesidad y enfermedad renal crónica: Una peligrosa asociación. *Rev. médica de Chile* , 77-84.

Ocampo, J. (2008). Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos. *Revista Colombia Médica*, 135-146.

OFIL INTERNACIONAL. (2016). *OFIL INTERNACIONAL , Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos.* Recuperado el 18 de Septiembre de 2018, de https://www.ofil-internacional.org/farmacovigilancia

OMS. (3 de MARZO de 2003). *Organización Mundial de la Salud* . Recuperado el 16 de Octubre de 2018, de https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr20/es/

OPS/OMS. (10 de MARZO de 2015). *Regional Office for the Americas of the World Health Organization*. Recuperado el 8 de AGOSTO de 2018, de https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10542:2015-opsoms-sociedad-latinoamericana-nefrologia-enfermedad-renal-mejorar-tratamiento&Itemid=1926&lang=en

Orozco, R. (2010). Interacciones Farmacológicas en Trasplante. *Revista Medica Clínica Condes, 21*(2), 248-253.

Orozco, R. (02 de AGOSTO de 2010). Prevención y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica (ERC). *REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES, 21*(5), 779-789.

Otero, M. (2015). Errores de medicación. En *Farmacia Hospitalaria* (págs. 713-747). España: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.SEFH.

Renjel, F. (2010). Trasplante Renal: una mejor alternativa para los nefrópatas. *Rev Cient Cienc Méd, 13*(1), 25-30.

Robaina, J. F. (Diciembre de 2013). Detección de factores de riesgo e indicadores tempranos de enfermedad renal crónica en población adulta en una campaña de salud renal. *SCIELO, 33*(4), 196-214.

Sádaba, B. (2006). Monitoring and secondary effects of immunosuppressants in the transplant. *Revista del Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria, 29*(2), 207-218.

Salaverta, M. e. (2011). Papel de las infecciones víricas en pacientes inmunodeprimidos. *Elsevier, Medicina Intensiva, 35*(2), 117—125.

Secretarìa de Salud . (26 de septiembre de 2018). *Día Nacional de la Donación y Trasplante de Órganos este 26 de septiembre*. Recuperado el 15 de Octubre de 2018, de

https://www.gob.mx/salud/prensa/387-en-mexico-mas-de-21-mil-personas-en-espera-de-un-trasplante-de-organo

Secretaría de Salud, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, et al. (2016). Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1.Instalación y operación de la farmacovigilancia. *Diario Oficial de la Federación*, 1-20.

Secretaría de Salud. (2010). Atención Farmacéutica. En *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Suplemento Establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud.* (págs. 213-234). México, D.F.: Secretaría de Salud.

Secretaría de Salud. (26 de SEPTIEMBRE de 2017). *En México más de 21 mil personas en espera de un trasplante de órgano*. Recuperado el 3 de AGOSTO de 2018, de https://www.gob.mx/salud/prensa/387-en-mexico-mas-de-21-mil-personas-en-espera-de-un-trasplante-de-organo

Ticona, G. Á. (2010). Supervivencia del paciente e injerto renal al año de trasplante de donante fallecido; comparación con resultados de donante vivo. *REVISTA MEXICANA UROLOGÌA, 70*(6), 347-353.

Torres, G. (2017). Factores de riesgo de enfermedad renal crónica en pacientes del municipio de II Frente. *MEDISAN, 21*(3), 265-272.

Torres, G. B. (Marzo de 2017). Factores de riesgo de enfermedad renal crónica en pacientes del municipio de II Frente. *SCIELO, 21*(3), 265-272.

UNC Kidney Center. (2012). *Enfermedad renal crónica (ERC): ¿cuál es la causa?* SCHOOL OF MEDICINE. USA: UNC Health Care Interpreter Services.

UpToDaTe. (2016). *Interacciones de drogas Lexicomp®*. Recuperado el 19 de Octubre de 2018, de https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist

Venado, A. M. (2009). INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA. *Revista de la Facultad de Médicina, UNAM.*, 1-31.

Winslow, T. (2004). *Terese Winslow LLC, Medical And Scientific Illustration*. Recuperado el 26 de septiembre de 2018, de https://www.teresewinslow.com/

Wolters Kluwer . (2016). *UpToDate.* Recuperado el 16 de Septiembre de 2018, de https://www.uptodate.com/contents/tacrolimus-systemic-drug-information?source=autocomplete&index=2~3&search=tacrolimus

Wolters Kluwer . (2016). *UpToDate.* Recuperado el 20 de Septiembre de 2018, de https://www.uptodate.com/contents/mycophenolate-mofetil-cellcept-and-mycophenolate-sodium-myfortic-drug-information?source=autocomplete&index=0~2&search=mycophenolate

Wolters Kluwer. (2016). *UpToDate.* Recuperado el 23 de Septiembre de 2018, de https://www.uptodate.com/contents/sirolimus-drug-information?source=autocomplete&index=1~2&search=sirolimu

Wolters Kluwer Health. (2016). *UpToDate.* Recuperado el 11 de Septiembre de 2018, de https://www.uptodate.com/contents/cyclosporine-ciclosporin-systemic-drug-information?source=autocomplete&index=1~3&search=ciclos#F8012612

Wolters Kluwer Health. (2016). *UpToDate.* Recuperado el 28 de Septiembre de 2018, de https://www.uptodate.com/contents/prednisone-drug-information?source=autocomplete&index=0~1&search=prednison

Yan Xie, B. (2016). Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *Journal of the American Society of Nephorology. Epidemiologia Clìnica, 27*(10), 3153–3163.

Yuste, J. R. (2006). Infecciones más comunes en el paciente trasplantado. *Revista del Área de Enfermedades Infecciosas. Clínica Universitaria, 29*(2), 175-206.

ANEXOS

Formato del Perfil Farmacoterapéutico

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

"Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"

PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO

Nombre del Paciente:				Servicio:		Cama:		Fecha :			
Núm. S.S. :				Género:		Edad:		Alergias:			
Diagnóstico:		PA:		Peso :		Talla:		Comorbilidades:			Hoja 1 de 2

OBSERVACIONES

PRESCRIPCIÓN

FOLIO	Medicamentos	Infusión (vehículo)	Infusión (volumen)	Infusión (tiempo)	Dosis	Vía	Frecuencia	Grupo Farmacológico	Días				
	LABORATORIOS	VALORES											
	Creatinina Sérica			*IV	Vía intravenosa								
	Glucosa			*VO	Vía oral								
	Urea			*IM	Vía Intramuscular								
	Albúmina			*SC	Vía Subcutánea								

Interacciones Medicamentosas	
Medicamentos	Efecto que produce
Recomendaciones para la terapia del paciente	
OBSERVACIONES DEL JEFE DE SERVICIO	
Firma del Jefe de servicio	Firma del Farmacéutico