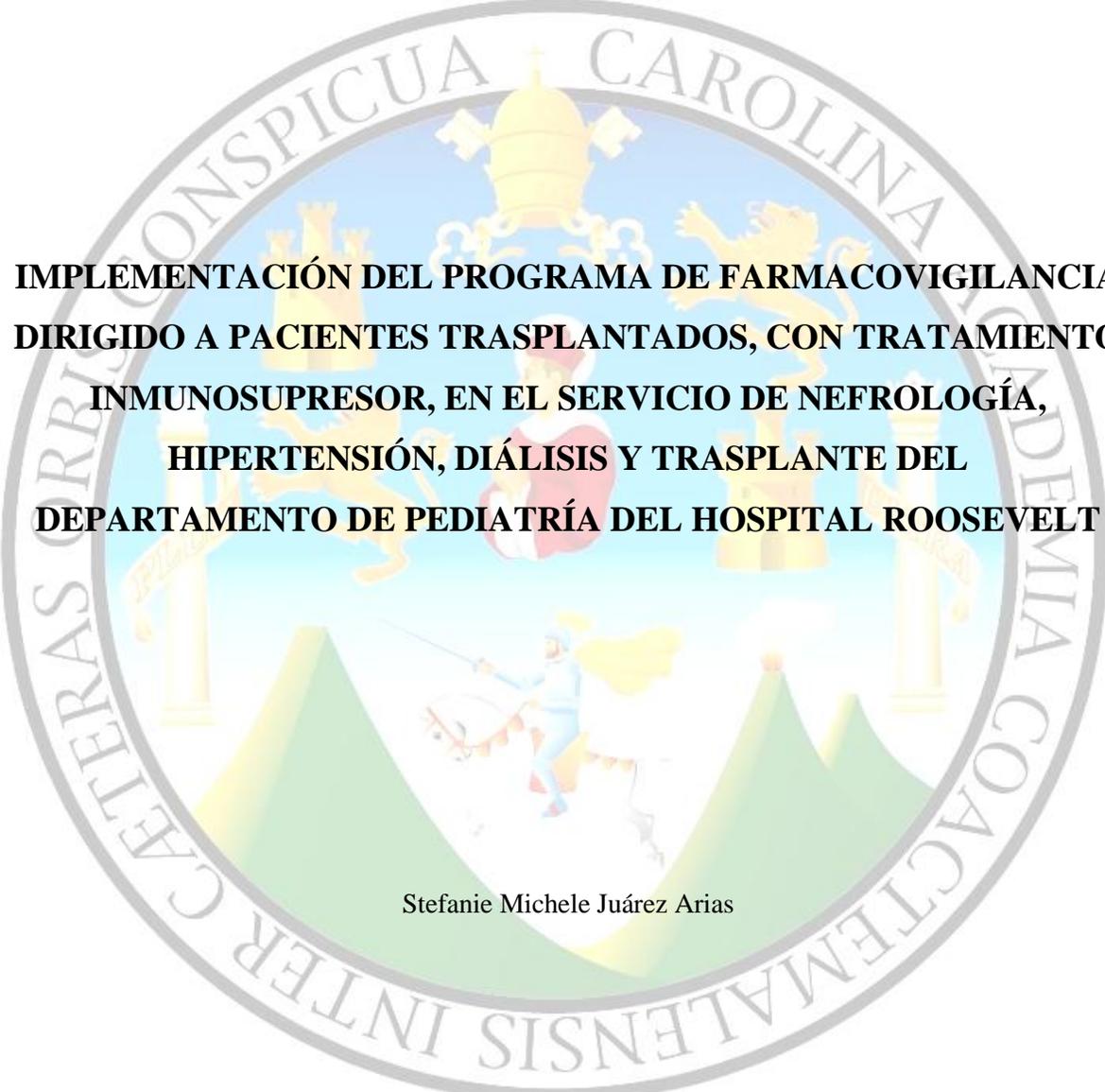


UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a knight on a horse, holding a sword, set against a landscape with green hills and a blue sky. The seal is surrounded by Latin text: 'CONSPICUA CAROLINA' at the top and 'CETTERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER' at the bottom.

**IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA
DIRIGIDO A PACIENTES TRASPLANTADOS, CON TRATAMIENTO
INMUNOSUPRESOR, EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA,
HIPERTENSIÓN, DIÁLISIS Y TRASPLANTE DEL
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL ROOSEVELT**

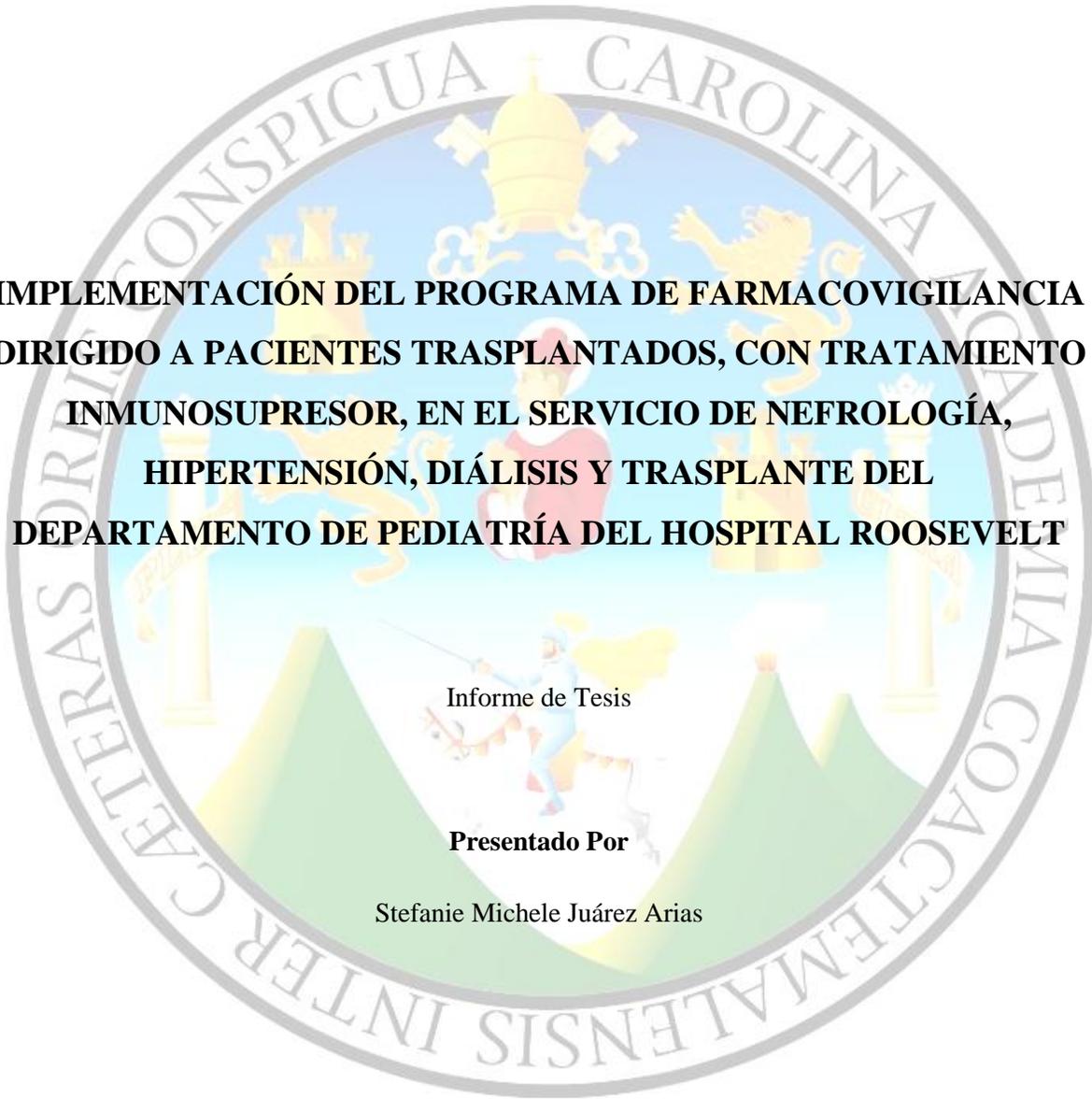
Stefanie Michele Juárez Arias

Química Farmacéutica

Guatemala, Junio de 2017

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a woman in a red dress holding a staff, surrounded by various symbols including a golden crown, a lion, and a mountain range. The Latin motto "SICUT ERIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CÆTERAS" is inscribed around the perimeter of the seal.

**IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA
DIRIGIDO A PACIENTES TRASPLANTADOS, CON TRATAMIENTO
INMUNOSUPRESOR, EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA,
HIPERTENSIÓN, DIÁLISIS Y TRASPLANTE DEL
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL ROOSEVELT**

Informe de Tesis

Presentado Por

Stefanie Michele Juárez Arias

Para optar al título de

Química Farmacéutica

Guatemala, Junio de 2017

JUNTA DIRECTIVA

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	Decano
M.A. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza	Secretaria
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Andreina Delia Irene López Hernández	Vocal IV
Br. Carol Andrea Betancourt Herrera	Vocal V

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, por abrirme las puertas para ser mi centro de estudios y el lugar que me formó con sus enseñanzas.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, por ser mi segundo hogar y por haberme formado profesionalmente.

A los Catedráticos, por creer en nosotros como estudiantes, haberme transmitido sus conocimientos y ser parte de mi formación académica.

A mi asesora de tesis Licda. Eleonora Gaitán por su amistad, apoyo, orientación, tiempo, dedicación y ayuda en la elaboración de esta investigación.

A mi co-asesor, Dr. Edgar Reyes, por su apoyo y por permitirme realizar la investigación en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.

A mi revisora de tesis Licda. Sofía Marroquín, por su amistad y su ayuda en la elaboración de este trabajo de investigación.

Al Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, por haberme permitido elaborar dicha investigación, especialmente a los pequeños pacientes, por su alegría a pesar de las circunstancias, su participación y colaboración durante el período en el que se llevó a cabo la investigación.

DEDICATORIA

ACTO QUE DEDICO:

A DIOS, (PADRE, HIJO y ESPITIRU SANTO): Por darme la vida, por ser mi amado, mi guía, mi fortaleza, la luz de mi vida, por darme la oportunidad de cumplir mis metas y por nunca dejarme en los momentos más difíciles.

A MI MADRE: Dora Maribel Arias, por apoyarme siempre, por ser el mejor ejemplo de lucha y constancia, por nunca rendirte a pesar de las adversidades, por amarme, por sacarme adelante y darme la oportunidad de ser la persona que hoy soy.

A MI PADRE: Gustavo Juárez, por ser parte de mi vida y creer en mí.

A MIS HERMANOS: Jackeline Juárez, Manuel Juárez y Katerine Juárez, por estar presentes en mi vida, por su amor, alegría y paciencia.

A MI ABUELA: Maria Arias, por sus cuidados, por desvelarse conmigo cuando tenía exámenes, por estar pendiente siempre de mi y por qué se que desde el cielo me sigue cuidando.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS DE ESTUDIO: Andrea Martinez, Fancy Rojas, Cindy Medrano, Danilo Saenz, Carlos Vasquez, Estefani Arriola, Pablo Lopez, por los momentos compartidos, los días de desvelo, por su apoyo incondicional y su cariño.

A MIS PASTORES Y LÍDERES: Por sus cuidados, su amor y apoyo en cada momento de mi vida.

A TODOS MIS AMIGOS: Silvia Guist, Yolanda Gutiérrez, Cristina Laynez, Isabel Herrera, Karen Rodas, Isaí Cabrera y todos los que se han ido sumando a mi vida, por estar presentes, por los momentos compartidos, por su apoyo, cariño y amistad.

ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	3
3. Antecedentes.....	5
3.1 Farmacovigilancia.....	5
3.2 Reacción Adversa a Medicamentos (RAM).....	6
3.3 Clasificación y Mecanismos de Producción de las Reacciones Adversas a Medicamentos	7
3.4 Métodos de Farmacovigilancia.....	9
3.5 Factores de riesgo.....	11
3.6 Importancia de la Notificación de RAMs.....	11
3.7 Algoritmo de decisión diagnóstica.....	12
3.8 Sistema Renal.....	19
3.9 Insuficiencia Renal Crónica.....	27
3.10 Trasplante Renal.....	36
3.11 Terapéutica farmacológica y utilización clínica.....	41
3.12 Investigaciones realizadas	58
4. Justificación.....	64
5. Objetivos.....	65
6. Hipótesis.....	66
7. Materiales y Métodos.....	67
8. Resultados	70
9. Discusión de Resultados	82
10. Conclusiones.....	89
11. Recomendaciones.....	90
12. Referencias.....	91
13. Anexos.....	96

1. RESUMEN

El presente estudio de tipo descriptivo, se llevó a cabo por medio de revisión retrospectiva de historias clínicas y un análisis prospectivo por farmacovigilancia activa a pacientes con tratamiento inmunosupresor que fueron trasplantados desde el año 2009 hasta julio del 2015, quienes acudieron a la consulta externa del Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.

Se realizó con el objetivo de Implementar un programa Sistemático de Farmacovigilancia que ayude a los trabajadores de la salud a detectar y reportar las reacciones adversas asociadas al tratamiento inmunosupresor, en pacientes pediátricos los cuales se someten a trasplante renal.

Se contó con una participación de 40 pacientes, quienes dieron su consentimiento y participaron activamente en las entrevistas realizadas, además se brindó el acceso a las historias clínicas, obteniendo una información veraz del estado del paciente.

Las reacciones adversas encontradas fueron clasificadas por los grandes sistemas afectados por cada uno de los medicamentos inmunosupresores utilizados por los pacientes. Luego se estableció la relación de causalidad entre los medicamentos administrados y las reacciones adversas presentadas en los pacientes, por medio del algoritmo de Karch y Lasagna modificado por el sistema español. Con el cual se estimó la probabilidad de atribuir a un medicamento la reacción adversa observada.

A través de las historias clínicas y las Guías de Control se pudo observar que en 37 pacientes se presentaron manifestaciones de reacciones adversas. Los sistemas mayormente afectados y las reacciones adversas más frecuentes, constatadas en el historial médico fueron: Sistema digestivo con 22 casos de diarrea, Enfermedades de la Sangre y sistema Hematopoyético con 9 casos de anemia y los síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos con 8 casos de fiebre, por las cuales se procedió a cambiar alguno de los medicamentos inmunosupresores; así mismo 32% de los pacientes presentaron intoxicación por tacrolimus lo cual aumenta el riesgo de reacciones adversas a este tipo de medicamento.

Por medio de farmacovigilancia activa realizada a través de entrevistas mediadas por las Guías de Control de efectos adversos se observó que la mayoría de los pacientes sufrieron alguna reacción adversa a los medicamentos inmunosupresores de los cuales 43.75% están asociadas al uso de Tacrolimus, 17.19% a Micofenolato, 10.94% a Azatioprina y 28.13 a Prednisona. Tan solo una

paciente tenía como inmunosupresor Ciclosporina debido al alto grado de reacción adversa que presentó frente al tacrolimus, sin embargo al realizar este cambio la paciente mejoró, evitando así el desarrollo de otro tipo de reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes entre los pacientes fueron: diarrea (35%) por los inmunosupresores Micofenolato y en menor grado por Tacrolimus, cefalea (32.5%) por Tacrolimus, Micofenolato y Prednisona, ansiedad (27.5%) por Prednisona, temblor (25%) por Tacrolimus, cambios de personalidad (22.5%) por Prednisona, alopecia (20%) por Tacrolimus, entre otros.

Luego al ser evaluadas las reacciones adversas según su causalidad mediante el algoritmo de Karch y Lasagna, se confirmó que: para el inmunosupresor Tacrolimus se tuvo una frecuencia de 21% casos definidos, 29% casos probables, 27% posibles y 14% condicionales; para el inmunosupresor Micofenolato de Sodio se tuvo una frecuencia de 25% casos definidos, 7% casos probables y 67% posibles; para el inmunosupresor Azatioprina se tuvo una frecuencia de 80% de casos posibles y 20% condicionales y para el inmunosupresor Prednisona se tuvo una frecuencia de, 20% casos probables, 41% posibles y 39% condicionales.

Por medio de la comparación entre la primera fase (historias clínicas) y la segunda fase (farmacovigilancia activa por Guías de Control), el estudio presente se complementa ya que con la primera fase no se lograba determinar la asociación de los medicamentos con respecto al efecto adverso, ya que la descripción realizada por el médico no explicaba a que inmunosupresor se asociaba y por medio de la farmacovigilancia activa, algunos pacientes no recordaban o explicaban los síntomas provocados por los inmunosupresores, sin embargo al unir las dos fases se observó que los Sistemas que se ven mayormente afectados son: el Sistema nervioso y el Sistema Digestivo.

Es importante que el personal de salud en la atención al paciente trasplantado y que continúa con un esquema de tratamiento inmunosupresor esté familiarizado con los efectos adversos, así como en las interacciones farmacológicas que se tienen al prescribirles otro medicamento al tratamiento inmunosupresor en la población pediátrica guatemalteca con el fin de poder prevenirlos, detectarlos de forma precoz y manejarlos adecuadamente. Además es importante crear una cultura de notificación de reacciones adversas ya que se posee muy poca información de reacciones adversas que se dan en pacientes pediátricos, lo cual ayuda a mantener una información relevante sobre este tema y poder crear una alerta en cuyo caso corresponda.

2. INTRODUCCIÓN

El trasplante renal se refiere a la intervención quirúrgica por medio del cual un órgano dañado tal como un riñón puede ser sustituido por otro en buen estado. El trasplante renal es la opción de tratamiento en la etapa final de la enfermedad renal crónica (ERT), en donde los riñones ya no tienen la capacidad de eliminar suficientes desechos y el exceso de líquido del cuerpo. Este se considera un tratamiento ideal en los niños con enfermedad renal crónica, ya que mejora el desarrollo neurológico, psicológico, la calidad y tiempo de vida en forma muy superior a los procedimientos dialíticos disponibles. (Medeiros, et al., 2005) Sin embargo, luego de realizado este procedimiento es necesario administrar un tratamiento farmacológico como inmunosupresor de mantenimiento, el cual se basa en la administración de inhibidores calcineurínicos (ICN), concomitantes a esteroides o antimetabolitos, que se administran según el estado clínico en que se encuentre el paciente ajustándose la dosis para lograr la eficacia inmunosupresora y reduciendo la probabilidad de un rechazo al trasplante. (Riva, et al. 2013)

El servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt quien con la ayuda de la Fundación para el Niño Enfermo Renal, FUNDANIER, ha llevado a cabo el trasplante de riñón a niños con enfermedad renal crónica, mantiene un continuo control de los pacientes trasplantados, sin embargo a pesar de realizar el debido control del tratamiento en cada paciente, ocurren eventos de rechazo y reacciones adversas a los inmunosupresores, pudiéndose deber a que esta población es particularmente vulnerable, debido a que el niño experimenta cambios fisiológicos continuos durante su infancia, con evolución madurativa de sus sistemas de depuración de fármacos, afectando la farmacocinética y farmacodinamia (eficacia y seguridad) de los medicamentos administrados. (Riva, et al. 2013)

Según Riva. N. 2013 las reacciones adversas más graves y de mayor prevalencia por el uso de inhibidores calcineurínicos (ICN) incluyen nefrotoxicidad, enfermedad linfoproliferativa post trasplante (ELP), encefalopatía y convulsiones, interurrencia de enfermedades infecciosas, hipertensión y diabetes post-trasplante. Estas complicaciones que surgen del tratamiento inmunosupresor causan una importante morbi-mortalidad del paciente. Por ello, el análisis de riesgos del tratamiento con ICN puede ser utilizado para mejorar e individualizar el tratamiento del paciente. Y siendo la farmacovigilancia “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.” (OMS, 2001), es una de las mejores formas para evaluar la relación riesgo/beneficio de los medicamentos y detectar potenciales reacciones adversas (RAM)

graves e infrecuentes del medicamento que no fueron detectadas antes de la autorización de comercialización. (Giezen, 2008)

Por ello, se realizó la implementación de un programa sistemático de farmacovigilancia, que esta siendo de ayuda para determinar las reacciones adversas que se efectúan en la población guatemalteca pediátrica con trasplante renal, en este estudio se informó acerca de los efectos adversos ocurridos en los pacientes, los cuales se tomaron por Guías de Control de efectos adversos, quienes proporcionaron la información de los problemas relacionados con la medicación que sucedieron desde la fecha del trasplante hasta la realización de este estudio, con lo cual se realizaron las notificaciones pertinentes y se tomaron medidas de prevención informando al médico sobre los datos encontrados, a manera de ayudar a minimizar el rechazo del trasplante, y así mismo mejorar la calidad de vida del paciente.

3. ANTECEDENTES

3.1. Farmacovigilancia

La OMS la define como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos.

Entre sus objetivos se encuentran:

- Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicamentos y con todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de los medicamento.
- Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos oportunamente.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios.
- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz.
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de Farmacovigilancia y su efectiva comunicación al público.

La Farmacovigilancia desempeña un papel importante en la toma de decisiones en farmacoterapia, en los aspectos individual, regional, nacional e internacional.

Además, estudia los efectos indeseados, o reacciones adversas producidos por los medicamentos. Le atañe también el empleo de medicamentos con indicaciones que no han sido aprobadas y que no cuentan con adecuada justificación científica; el uso de medicamentos subestándares; la notificación de casos de intoxicaciones agudas y crónicas atribuibles a la administración de medicamentos; el abuso y el uso correcto de medicamentos, y las interacciones de medicamentos con otros remedios, sustancias químicas, alimentos y bebidas. (Rodríguez, M. et al. 2010)

3.1.1. ¿Por qué es necesaria la Farmacovigilancia?

La información sobre un fármaco reunida durante la fase de pre-comercialización es inevitablemente incompleta con respecto a las posibles reacciones adversas. Las pruebas en animales son insuficientemente predictivas de la seguridad en seres humanos. En los ensayos clínicos, los pacientes se seleccionan y se limitan en el número, las condiciones de uso difieren de las de la práctica médica habitual y la duración de los ensayos es limitada. La información, a

menudo, es incompleta o no se dispone sobre: reacciones adversas graves e infrecuentes, toxicidad crónica, uso en grupos especiales (niños, ancianos o mujeres embarazadas), o respecto a interacciones farmacológicas.

La Farmacovigilancia es necesaria en cada país, ya que hay diferencias entre países (y aún entre regiones en algunos países) en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con los medicamentos. Todo esto puede ser debido a diferencias en: la producción de medicamentos, la distribución y el uso (por ejemplo, indicaciones, dosis, disponibilidad), la genética, la dieta, las tradiciones de la población, la calidad y la composición (excipientes) de los productos farmacéuticos fabricados localmente, el uso de medicamentos no ortodoxos (por ejemplo, plantas medicinales) que pueden presentar problemas toxicológicos, cuando se usan bien solos o en combinación con otros medicamentos.

Los datos que proceden del propio país o región pueden tener una mayor relevancia y valor educativo, y pueden estimular la toma de decisiones reguladoras en el ámbito nacional. La información obtenida de un determinado país (por ejemplo, el país de origen del medicamento) puede no ser relevante para otras partes del mundo, donde las circunstancias sean diferentes. Cuando no existe la información de una región, puede tardarse más tiempo en detectar un problema por parte de las autoridades reguladoras de medicamentos, de los farmacéuticos, de los pacientes y de las compañías farmacéuticas.

La Farmacovigilancia es necesaria para la prevención de riesgos de los medicamentos en los seres humanos y para evitar los costes económicos asociados a los efectos adversos no esperados. Un buen servicio de gestión de la seguridad de medicamentos y de farmacovigilancia es un requisito imprescindible para la detección precoz de los riesgos asociados a medicamentos y prevención de reacciones adversas a medicamentos. Además, es una ayuda a los profesionales sanitarios y a los pacientes para conseguir la mejor relación beneficio/riesgo con una terapia segura y efectiva. (Ministerio de Salud de Buenos Aires, 2009)

3.2. Reacción Adversa a Medicamentos (RAM):

Según la OMS, "reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica".

Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. En la actualidad se prefiere "efecto no deseado atribuible a la

administración de medicamentos" y reservar la definición original de la OMS para el concepto de acontecimiento adverso, el cual no implica necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto.

La Farmacovigilancia se ocupa de los efectos indeseados o RAM producidos por los medicamentos principalmente, aunque no exclusivamente, ya que sus incumbencias se han extendido a hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros.

Para la farmacovigilancia éstos incluyen uso de medicamentos para las indicaciones que no han sido aprobadas y no hay adecuadas bases científicas, uso de medicamentos subestándares, notificación de casos de intoxicaciones agudas y crónicas, evaluaciones de mortalidad relacionadas a los medicamentos, abuso y mal uso de medicamentos, e interacciones con otros químicos, medicamentos, comidas y bebidas.

Sin una buena guía y entrenamiento en farmacovigilancia a los profesionales de la salud en los diferentes países, los pacientes pueden estar ante un incremento del riesgo de errores de medicación y/o reacciones adversas prevenibles. (Ministerio de Salud de Buenos Aires, 2009)

3.3. Clasificación y Mecanismos de Producción de las Reacciones Adversas a Medicamentos

Las sospechas de RAM se pueden clasificar atendiendo a diferentes aspectos:

3.3.1. Según la gravedad de la reacción adversa, estos pueden clasificarse en:

3.3.1.1. Leves: Son reacciones menores, no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antídoto terapia. Los síntomas y signos son fácilmente tolerados.

3.3.1.2. Moderadas: Aquellas que provocan hospitalización o atención en servicio de urgencias. Requieren un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antídoto terapia. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual.

3.3.1.3. Graves: Aquellas que causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de

la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la reacción adversa. Acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.

- 3.3.1.4. Letales:** Son las que conducen directa o indirectamente a la muerte del paciente. (Gil, 2008)

3.3.2. Según el mecanismo de producción las reacciones adversas a medicamentos se clasifican en:

- 3.3.2.1. Sobredosis relativa:** El fármaco se administra a las dosis requeridas pero a pesar de ello sus concentraciones plasmáticas son superiores a las habituales. Alteraciones en los procesos farmacocinéticos suelen estar presentes en estas situaciones. Ej.: la mayor incidencia de sordera entre pacientes con insuficiencia renal tratados con aminoglucósidos, en comparación con pacientes que tienen una función renal normal.
- 3.3.2.2. Efectos colaterales:** Forman parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero su aparición resulta indeseable en un momento determinado de su aplicación.
- 3.3.2.3. Efectos secundarios:** Surgen como consecuencia de la acción fundamental, pero no forman parte inherente de ella.
- 3.3.2.4. Idiosincrasia:** Respuesta atípica que ciertos individuos tienen frente a un fármaco en su primera administración. Está genéticamente determinada y muy relacionada con deficiencias enzimáticas
- 3.3.2.5. Hipersensibilidad:** Reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Al igual que la reacción de idiosincrasia, las reacciones de hipersensibilidad sólo se presentan en algunos individuos. Se requiere un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada), y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo. (Gil, 2008)

3.4. Métodos de Farmacovigilancia

3.4.1. Notificación de reacciones adversas

La notificación espontánea es un sistema regional o nacional para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos- es actualmente la principal fuente de información en farmacovigilancia. (OMS, 2001)

3.4.2. Formulario de notificación

En farmacovigilancia, una notificación individual de un caso se puede definir así: una notificación relativa a un paciente que ha presentado un acontecimiento médico adverso (o alteración en pruebas de laboratorio) del que se sospecha está ocasionado por un medicamento.

Una notificación individual de un caso debe contener (como mínimo para poder considerarse como tal) información de los siguientes aspectos:

- El paciente: Edad, sexo y breve historia clínica (cuando sea relevante). En algunos países se necesita especificar el origen étnico.
- Acontecimiento/s adverso/s: Descripción (naturaleza, localización, intensidad, características), resultados de investigaciones y pruebas, fecha de inicio, evolución y desenlace.
- Fármaco/s sospechoso/s: Nombre (marca comercial o nombre genérico del fármaco y fabricante), dosis, vía de administración, fechas de inicio y final de tratamiento.
- Todos los demás fármacos utilizados por el paciente (incluyendo los de automedicación): Nombres, dosis, vías de administración, fechas de inicio y final.
- Factores de riesgo (por ejemplo, alteración de la función renal, exposición previa al fármaco sospechoso, alergias conocidas, uso de drogas sociales).
- El nombre y la dirección del notificador (debe considerarse confidencial y sólo utilizarse para verificar los datos, completarlos o hacer un seguimiento del caso).

(OMS, 2001)

3.4.3. ¿Quién puede notificar?

Los profesionales que trabajan en la asistencia sanitaria son la fuente preferida de información en farmacovigilancia, por ejemplo médicos de atención primaria, médicos especialistas y farmacéuticos. Los dentistas, el personal de enfermería y otros profesionales sanitarios pueden

también administrar o prescribir medicamentos y deben comunicar las experiencias relevantes que conozcan.

Adicionalmente, los farmacéuticos y enfermeros pueden jugar un papel importante en la estimulación de la notificación y en el suministro de información adicional (por ejemplo, de medicación concomitante y uso previo de medicamentos).

Los laboratorios farmacéuticos fabricantes, siendo los responsables principales de la seguridad de sus productos, tienen que asegurar que las sospechas de reacciones adversas a sus productos sean notificadas a la autoridad competente. En el caso de que las reacciones adversas se notifiquen directamente por los pacientes a un centro nacional o local, es útil contemplar la posibilidad de comunicación con sus médicos para ampliar la información y para verificar los datos. (OMS, 2001)

3.4.4. ¿Qué notificar?

En las fases iniciales de todo sistema de farmacovigilancia, deben considerarse como útiles y ser bienvenidas las notificaciones de todas las sospechas de reacciones adversas –conocidas o no, graves o no-, ya que es necesario crear una cultura de la notificación, en la que la respuesta instintiva a cualquier sospecha de una reacción adversa sea notificarla.

Los profesionales de la salud necesitan aprender cómo y qué notificar, y el personal del centro de farmacovigilancia necesita conseguir experiencia en la evaluación, codificación e interpretación.

En los sistemas establecidos de farmacovigilancia es una práctica común solicitar la notificación de todas las sospechas de reacciones adversas, incluso las de poca importancia con los fármacos nuevos. En el caso de fármacos ya conocidos, particularmente es importante la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves o infrecuentes, mientras que las reacciones conocidas y las de poca importancia son menos interesantes. También será una razón para notificar cuando se sospeche de un incremento en la frecuencia de una reacción adversa ya conocida. (OMS, 2001)

Aunque la farmacovigilancia se ocupa inicialmente de los medicamentos (incluyendo medios de contraste radiológico, vacunas y pruebas diagnósticas), también se deben considerar para notificar las reacciones adversas asociadas con productos terapéuticos de la medicina tradicional (por ejemplo, plantas medicinales o remedios herbales). Otros aspectos especiales de interés son el abuso de fármacos y el uso de medicamentos durante el embarazo (teratogenicidad) y la lactancia.

Además, se recomienda la notificación de casos de falta de eficacia y de sospechas de defectos en los productos farmacéuticos, especialmente cuando existe la posibilidad de problemas de

fabricación, adulteración de productos comerciales o desarrollo de resistencias (por ejemplo, antibióticos). La farmacovigilancia y el control toxicológico son actividades relacionadas muy estrechamente, ya que los problemas causados por una sobredosis accidental o intencionada pueden proyectar dudas sobre la seguridad de un medicamento. (OMS, 2001)

3.5. Factores generales de riesgo que predisponen a los niños a desarrollar una reacción adversa a un medicamento (aspectos médicos)

Los factores de riesgo que predisponen a los niños a desarrollar reacciones adversas a un medicamento pueden ser fisiológicos, indirectos o iatrogénicos.

3.5.1. Causas fisiológicas de aumento del riesgo:

- Edad temprana, ej.: neonatos y bebés con las mayores diferencias fisiológicas con respecto a los adultos;
- Cambios continuos en los parámetros de distribución de los medicamentos durante la maduración en todos los grupos de edad.

3.5.2. Causas indirectas del aumento del riesgo:

- Mayor prevalencia de polifarmacoterapia, ej.: en la unidad de cuidados intensivos neonatal; - mayor tiempo de estancia hospitalaria, ej.: niños con enfermedades congénitas o crónicas;
- Niños gravemente enfermos, ej.: aquellos que padecen enfermedades neoplásicas.

3.5.3. Causas iatrogénicas del aumento del riesgo:

- Utilización de medicamentos sin aprobación oficial o sin licencia con muy poca información respecto a la dosificación adecuada, ej.: medicamentos utilizados en enfermedades huérfanas como fibrosis quística;
- Número insuficiente de profesionales sanitarios bien formados para tratar a niños gravemente enfermos. (OMS, 2007)

3.6. Importancia de la Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos

Estudios han demostrado que las reacciones adversas de medicamentos (RAM) son prevenibles y que aumentan los días de estancia hospitalaria, lo cual conlleva un incremento de otros costes por

hospitalización. Las estimaciones más recientes al respecto indican que el promedio de tiempo de estancia por paciente es significativamente diferente, entre los casos de RAM y el grupo control, al igual que los costes de hospitalización. Adicionalmente, indican la necesidad de fortalecer el sistema de notificación de RAM en los hospitales para disminuir la incidencia de RAM prevenibles.

Por su parte, en pacientes ambulatorios, Gandhi y cols. Demostraron que en 661 pacientes, el 27% presentaban algún efecto indeseado, de los cuales el 13% eran serios y el 20%, prevenibles.

En los datos epidemiológicos más relevantes relacionados con los efectos indeseados de los medicamentos se ha encontrado que:

- El 41% de los pacientes ambulatorios pueden presentar algún tipo de reacción adversa.
- Del 1 al 4% de las consultas en los servicios de urgencias están generadas por reacciones adversas.
- Del 10 al 20% de los pacientes hospitalizados experimentan una reacción adversa.
- Del 0.3 al 6% de los ingresos hospitalarios se debe a reacciones adversas.
- Del 0.2 al 3% de las muertes intra-hospitalarias puede ser atribuido a reacciones adversas.
- El 2.5% de las consultas extra-hospitalarias se deben a reacciones adversas. (Faus, 2007)

3.7. Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos (RAM)

Ante cada notificación de un evento adverso, se puede hacer una aproximación para establecer la fuerza de asociación entre la situación clínica desfavorable y el medicamento mediante la utilización de algoritmos. Estos están constituidos por una secuencia de preguntas que buscan respuestas dicotómicas (sí/no), que al responderse van dirigiendo al evaluador a estimar dicha asociación. (Maldonado, 2011)

El uso de algoritmos facilita la apreciación de la posible relación causal entre la circunstancia clínica desfavorable que se va a reportar y el(los) medicamento(s) en una situación de bastante incertidumbre; sin embargo en esta etapa tan solo se llega al planteamiento e identificación de una señal, por lo que le compete al responsable de las acciones regulatorias en coordinación con

el dueño del registro sanitario adelantar las acciones que lleven a la comprobación de la relación causal. (Maldonado, 2011)

2.7.1 Aspectos que evalúan los algoritmos

- Asociación temporal con el uso del medicamento: secuencia temporal entre la administración del fármaco sospechoso y la aparición del evento adverso.
- Comportamiento del evento adverso ante la suspensión del tratamiento y reexposición del paciente al fármaco.
- Causas alternativas diferentes del medicamento sospechoso que pudieran explicar la aparición del evento adverso.
- Explorar antecedentes similares al evento adverso en estudio.
- Admisibilidad de la relación de causalidad con respecto a la información conocida (plausibilidad biológica). De no serlo, no excluirlo. Reportes independientes podrían generar señales en el futuro.
- La secuencia de las preguntas deben llevar al evaluador a establecer un concepto cuantitativo o cualitativo que permita generar una conclusión con respecto a la fuerza de la relación de causalidad. (Maldonado, 2011)

2.7.2 Reporte del análisis final de causalidad

The Uppsala Monitoring Centre de la OMS ha propuesto seis categorías que describen el grado de relación de causalidad entre el medicamento y el evento adverso o PRM, estas son:

- **Definitiva (Certain):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones de las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada; dechallenge) debe ser plausible clínicamente.
- **Probable (Probable, Likely):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones de las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar (dechallenge) el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición (rechallenge) para asignar esta definición.

- Posible (Possible): un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones de las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto al retiro del medicamento puede faltar o no estar clara.
- Improbable (Unlikely): un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones de las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- Condicional/No clasificada (Conditional/ Unclassified): un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones de las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- No evaluable/ Inclasificable (Unassessable/Unclassifiable): una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos. (Maldonado, 2011)

2.7.3 Algoritmo de Karch y Lasagna

El factor crítico en el análisis de casos aislados de sospechas de reacciones adversas es el establecimiento de una relación de causalidad entre el medicamento tomado (o uno de los medicamentos tomados) y la aparición del acontecimiento clínico adverso. Esto no sólo tiene importancia para decidir si se advierte del riesgo en cuestión al resto de la comunidad científica, sino también para dar una recomendación al paciente sobre la continuación del tratamiento o sobre posibles futuros tratamientos.

Por este motivo se han propuesto diversos algoritmos o tablas de decisión, en los que incluye una serie de preguntas cerradas, que generalmente deben responderse de forma dicotómica, en si o no. (DIGIMED, 2000)

La aplicación de algoritmos se ha mostrado útil para unificar criterios:

- De diferentes evaluadores que trabajen en el mismo Centro de Farmacovigilancia y de diferentes organismos nacionales o regionales.

Los factores considerados para determinar la relación de causalidad en las notificaciones de casos o de series de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos son: Secuencia temporal adecuada, conocimiento previo, efecto del retiro del medicamento, efecto de reexposición al medicamento sospechoso, existencia de causas alternativas, factores a contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias, requiriéndose para completar la evaluación, determinar gravedad de la reacción adversa presentada. (DIGIMED, 2000)

a) Secuencia temporal: Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica asignando la siguiente puntuación según los casos:

1. Administración del medicamento antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción de fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa. COMPATIBLE (+2)
2. Administración del medicamento anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico, Ej: aplasia medular que aparezca 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis. COMPATIBLE PERO NO COHERENTE (+1)
3. No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal. NO HAY INFORMACIÓN (0)
4. Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento descrito, o bien está es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej. Una neoplasia o una cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento. INCOMPATIBLE (-1)
5. La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, etc.). En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad y se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: la retirada se entenderá como readministración del medicamento y la reexposición como retirada tras la readministración. RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO (+2)

b) Conocimiento previo: Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. A título orientativo, sería conocida una reacción que fuera reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: Martindale, Meyler's SED y SEPAS posteriores, Ficha técnica y prospecto dirigido al médico, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar. RAM BIEN CONOCIDA (+2)
2. Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento. RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES (+1)
3. Relación medicamento-reacción no conocida. RAM DESCONOCIDA (0)
4. Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento-reacción. EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACION (-1)

c) **Efecto del retiro del medicamento:** Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso.

1. El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única. LA RAM MEJORA (+2)
2. La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles (ver numeral 6). LA RAM NO MEJORA (-2)
3. El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora.. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA (+1)
4. No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver puntuación 7. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y RAM MEJORA (-2)
5. En la tarjeta de notificación no hay información respecto al retiro del medicamento. NO HAY INFORMACIÓN (0)
6. El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los medicamentos durante la gestación. RAM MORTAL O IRREVERSIBLE (0)

7. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA (+1)
8. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO (+1)

d) Efecto de reexposición al medicamento sospechoso: Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso.

1. Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso. POSITIVA: APARECE LA RAM (+3)
2. Negativa, cuando no aparece el efecto indeseable. NEGATIVA: NO APARECE LA RAM (1)
3. No ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto. NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACION INSUFICIENTE (0)
4. El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluiría los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes. RAM MORTAL O IRREVERSIBLE (0)
5. Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado. REACCION PREVIA SIMILAR (+1)

e) Existencia de causas alternativas: Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso.

1. La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado. EXPLICACIÓN ALTERNATIVA MAS VEROSÍMIL (-3)
2. La posible reacción causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y medicamento. EXPLICACIÓN ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSÍMIL (-1)
3. No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar. NO HAY INFORMACIÓN PARA ESTABLECER UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA (0)

4. Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa. **NO HAY INFORMACIÓN SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA (+1)**

f) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad

- g) Exploraciones complementarias:** (Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.) (+1)

Para evaluar la gravedad de una RAM siempre se debe tener en cuenta la intensidad y duración de la misma, así como el contexto general en el que se produce.

h) Gravedad

1. No serio: Manifestaciones clínicas poco significativas de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.
2. Serio: Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.
3. Grave: Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

La puntuación total respecto de las categorías de probabilidad se establece de acuerdo a las cinco categorías siguientes:

NO CLASIFICADA Falta información

IMPROBABLE ≤ 0

CONDICIONAL 1 – 3

POSIBLE 4 – 5

PROBABLE 6 – 7

DEFINIDA ≥ 8

GRAVEDAD No serio – Serio – Grave

(DIGIMED, 2000)

3.8. Sistema Renal

3.8.1. Riñón

Los riñones son dos órganos encargados de mantener la homeostasis de los líquidos corporales. Los riñones son avanzadas máquinas de reprocesamiento. Cada día, los riñones de una persona procesan aproximadamente 190 litros de sangre para eliminar alrededor de 2 litros de productos de desecho y agua en exceso. Los desechos y el agua en exceso se convierten en orina que fluye hacia la vejiga a través de unos conductos llamados uréteres. La vejiga almacena orina hasta que la libera al orinar. (Farreras, 2010)

Varias son las funciones del riñón, entre las que destaca:

- La regulación del agua, sal, potasio, calcio, fósforo y del metabolismo acidobásico. Al regular la sal y las aguas corporales, el riñón es importante para determinar la osmolaridad de los líquidos corporales y la presión arterial.
- La eliminación de sustancias tóxicas, endógenas o exógenas es otra de las funciones fundamentales del riñón.
- Finalmente, la producción de hormonas, como la eritropoyetina, componentes del sistema renina angiotensina aldosterona y la vitamina D3 dihidroxilada, son funciones endocrinas del riñón. (Farreras, 2010)

3.8.2. Anatomía del Riñón

Se encuentran situados a los lados de la columna vertebral, a la altura de las dos últimas vertebrae dorsales y de las dos primeras lumbares. Se hallan aplicados a la pared posterior del abdomen, por detrás del peritoneo y por delante de la costilla undécima y duodécima y de la parte superior del cuadro lumbar.

El riñón tiene una longitud de doce centímetros, una anchura de siete a ocho y un espesor de cuatro centímetros; su peso es de 140 gramos en el hombre y de 120 en la mujer. Es de un color café rojizo y de una consistencia bastante firme. (Quiroz, 2004)

El borde lateral del riñón es convexo y el borde medial es cóncavo. El borde medial presenta una depresión profunda, el hilio renal. La zona del hilio renal se ensancha para formar el seno renal: contiene los vasos y nervios renales, parte de la pelvis (la zona inicial dilatada del uréter renal) y los cálices mayores y menores, todo ello rodeado por tejido conectivo y adiposo.

El riñón está fijo a la fascia renal, que es una dependencia de la fascia propia prerrenal y en una hoja posterior retrorrenal. La hoja retrorrenal, después de cubrir al riñón por su cara posterior, va a fijarse a los cuerpos vertebrales y constituye la fascia de Zuckerkandl. Esta queda separada de la pared posterior del abdomen por un tejido celuloadiposo, más abundante cuando el individuo es más obeso. (Quiroz, 2004)

Está constituido por una envoltura fibrosa propia, la cápsula renal, y un parénquima, a su vez formado por tejido propio y por un estroma conjuntivo.

La cápsula fibrosa es una membrana fibrosa, delgada pero resistente, que envuelve al riñón en toda su superficie, sin adherirse íntimamente a él, pues es fácilmente desprendible por simple tracción. Al llegar a los labios del seno renal, cubre sus caras, alcanza los cálices, donde una parte se continúa con el tejido conjuntivo de estos, otra introduce sus fibras en el parénquima, mientras otra parte se continúa con la pared misma del cáliz. (Quiroz, 2004)

La cápsula fibrosa se halla en relación por su cara externa con la atmósfera perirrenal y sirve de inserción a tractos fibrosos que de ella van a la cara interna de la fascia renal; constituye un medio de sostén del riñón. La cara interna de esta cápsula se relaciona con el tejido propio del riñón, al que se adhiere por delicadas prolongaciones conjuntivas que penetran en la masa renal, pero que permiten desprender fácilmente la cápsula del parénquima del órgano.

El parénquima renal está constituido por tejido propio y por un estroma conjuntivo intersticial.

La sustancia medular o central es de color rojo oscuro y se observan en ella superficies triangulares, cuyo vértice se haya vuelto hacia el seno, y de él parten radiaciones que se pierden en la base, dirigida hacia la periferia. Estas superficies triangulares son el corte de las pirámides de Malpighio, que pueden ser simples o compuestas, según estén constituidas por una o más pirámides; pero en ambas clases se encuentran dos zonas, una interna o papilar y otra externa o limitante. (Quiroz, 2004)

- **Lóbulo renal:** Una pirámide renal (con la mitad de cada columna renal contigua) y la corteza renal suprayacente a ella forman un lóbulo renal. El riñón humano tiene 8-18 lóbulos (tantos como pirámides renales)
- **Lobulillo renal:** Un rayo medular y la corteza renal que lo circunda forman un lobulillo renal. Los límites entre los lobulillos son muy difíciles de establecer puesto que no hay un tabique de tejido conectivo que los delimite. [En el riñón, el concepto de lobulillo es más

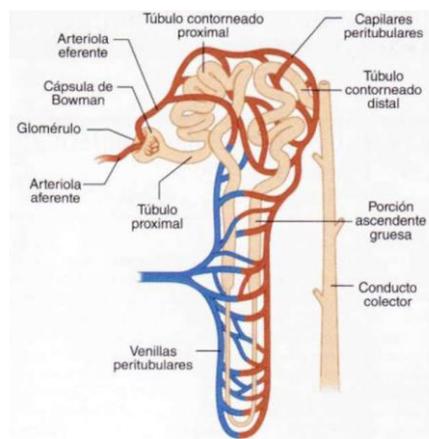
funcional que histológico: el lobulillo está formado por el conducto colector del rayo medular y todas las nefronas que drenan en él]. (Quiroz, 2004)

3.8.3. Histología

La nefrona es la unidad estructural y funcional del riñón. Las nefronas son las encargadas de formar la orina y son el equivalente a la porción secretora de las glándulas exocrinas. El riñón no puede regenerar nefronas nuevas. Por tanto, en la lesión, la enfermedad o el envejecimiento normal renal, hay una reducción gradual del número de nefronas.

Las nefronas están compuestas por una interfase de tejido vascular y tejido epitelial, que se inicia con el glomérulo **Imagen No. 1**. En él se distingue un lecho capilar precedido por una arteriola (la aferente) y seguido de otra arteriola (la eferente). Esto es fundamental para mantener la presión que se requiere en los capilares glomerulares para mantener la ultrafiltración glomerular. Una doble capa de células epiteliales rodea a los capilares glomerulares para generar la cápsula de Bowman. La capa visceral está compuesta por los podocitos, que abrazan a los capilares fenestrados del glomérulo para definir las propiedades del ultrafiltrado glomerular. La capa epitelial forma la pared del glomérulo, con lo que se separa el espacio urinario del intersticio renal. El resto de la nefrona consiste en los túbulos renales, que se dividen en túbulo contorneado proximal, asa de Henle (descendente y ascendente), túbulo contorneado distal y túbulo conector. El contenido de varias nefronas es drenado en conductos colectores, que terminan en la papila renal. (Farreras, 2010)

Imagen No. 1 Esquema que señala las relaciones de la nefrona con los capilares glomerulares y peritubulares.



3.8.3.1. Corpúsculo renal

Este se encuentra compuesto por capsula de Bowman, con sus capas parietal y visceral y el glomérulo renal, formado por capilares sanguíneos envueltos por la capa visceral de la cápsula de Bowman. (Montero, 2006)

3.8.3.2. Cápsula de Bowman

Es la parte más externa del corpúsculo renal y está formada por una doble pared, una capa parietal y otra visceral, que delimita un espacio llamado espacio urinario o espacio capsular de Bowman. En el polo urinario del corpúsculo, este espacio urinario se continúa con la luz del túbulo contorneado proximal.

- La capa parietal de la cápsula de Bowman es el límite externo del corpúsculo renal y está formada por un epitelio plano simple (epitelio capsular) apoyado sobre su lámina basal.
- En el polo urinario, el epitelio de la capa parietal se continúa con el epitelio cúbico del túbulo contorneado distal
- En el polo vascular, el epitelio de la capa parietal se continúa con el de la capa visceral que se ha invaginado y está envolviendo la pared de los capilares del glomérulo. (Montero, 2006)

3.8.3.3. Glomérulo renal

El glomérulo renal está formado por un penacho de capilares (10-50) anastomosados entre sí y cubiertos por los podocitos de la capa visceral de la cápsula de Bowman. Los capilares se originan en la arteriola aferente y se reúnen para formar la arteriola eferente (el glomérulo supone una anastomosis arterioarterial). También forma parte del glomérulo el mesangio que ocupa el poco espacio que dejan entre sí los capilares glomerulares. (Montero, 2006)

3.8.3.4. Barrera de filtración glomerular

El corpúsculo renal es la zona de la nefrona en la que se produce el ultrafiltrado de plasma (orina primaria). La estructura responsable del ultrafiltrado recibe el nombre de barrera de filtración glomerular y separa la luz de los capilares glomerulares de la luz del espacio urinario de la cápsula de Bowman. Los elementos que forman la barrera de filtración glomerular son:

1. El endotelio fenestrado de los capilares [las fenestras grandes y sin diafragma permiten el paso de todos los elementos no celulares de la sangre (aunque las proteínas aniónicas de gran tamaño se filtran lentamente por la cubierta de heparán sulfato que tienen las células endoteliales)]
2. La lámina basal glomerular: es una lámina basal gruesa (≈ 250 nm) resultado de la fusión de las láminas basales de los podocitos de la cápsula de Bowman y del endotelio de los capilares glomerulares.
 - ✓ La lámina rara externa es contigua a los pedicelos de los podocitos.
 - ✓ La lámina densa es la fusión de las dos láminas densas.
 - ✓ La lámina rara interna es contigua a las células endoteliales de los capilares.

Los diversos compuestos de la sangre pasan la barrera de filtración glomerular dependiendo de dos factores: el tamaño (los compuestos con un tamaño < 3.5 nm atraviesan la barrera) y la carga eléctrica (los compuestos de carga eléctrica positiva o neutra pasan la barrera). Los compuestos que atraviesan la barrera de filtración glomerular se vierten al espacio urinario (espacio capsular de Bowman) (Montero, 2006)

3.8.3.5. Túbulo proximal

Es el segmento más largo de la nefrona: tiene una longitud $\approx 10-14$ mm y un calibre de 30-60 μm , está tapizado por un epitelio cúbico simple con células de 15-20 μm de altura.

El túbulo proximal es el encargado de la resorción de alrededor de 60% del cloruro de sodio y el agua filtrados, y también de 90% del bicarbonato filtrado y muchos nutrientes críticos como la glucosa y los aminoácidos; utiliza mecanismos de transporte celulares y paracelulares. La membrana apical de las células de dicha zona proximal tiene una mayor área de superficie para ocuparse de las funciones de resorción creadas por el enorme número de microvellosidades llamadas borde en cepillo, y las uniones ocluyentes relativamente permeables poseen la enorme capacidad de que ocurra resorción de líquidos.

Los solutos y el agua pasan por las uniones ocluyentes para penetrar en el espacio intercelular lateral, sitio en el que se efectúa la absorción por parte de capilares peritubulares. La resorción de agua por intercambio en el túbulo proximal es impulsada por la elevada presión oncótica y la pequeña presión hidrostática dentro de los capilares peritubulares. Los ajustes fisiológicos en la filtración glomerular surgidos por el cambio del tono en la arteriola eferente originan

modificaciones proporcionales en la resorción, fenómeno conocido como equilibrio glomerulotubular. (Harrison, 2002)

3.8.3.6. Asa de Henle

Está compuesta de tres segmentos importantes: rama fina descendente, rama fina ascendente y rama gruesa ascendente. Las tres divisiones se basan en la morfología celular y su situación anatómica, pero guardan correlación precisa con la especialización de sus funciones. Se sabe que 15 a 25% del cloruro de sodio filtrado es resorbido en el asa de Henle, principalmente en la rama ascendente gruesa. El asa mencionada asume importancia crítica en la capacidad de concentración de orina al contribuir a la generación de un intersticio medular hipertónico en un proceso llamado multiplicación por contracorriente. El asa es el sitio de acción de casi todos los diuréticos más potentes (diuréticos con acción en el asa) y contribuye a la resorción de iones de calcio y magnesio.

La porción fina descendente es muy permeable al agua, por la expresión densa de los conductos de agua de acuaporina 1 constitutivamente activos. A diferencia de ello, es casi insignificante la permeabilidad del agua en la porción ascendente. En la porción ascendente gruesa se observa un nivel alto de transporte activo salino de tipo secundario, que es función del cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ en la membrana apical, en serie con los conductos de cloruro basolaterales y la ATPasa de Na^+/K^+ . El cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ es el sitio primario donde actúan los diuréticos con acción en asa de Henle. El potasio en el líquido tubular es el sustrato limitante de dicho cotransportador (la concentración de potasio tubular es similar a la del plasma y es, en promedio, 4 meq/L), pero es conservada por el reciclado de dicho ion a través de un conducto de potasio apical.

El asa de Henle contribuye a la capacidad de concentración de orina al establecer un intersticio medular hipertónico que estimula la resorción de agua por un segmento más distal de la nefrona, el conducto colector medular interno. (Harrison, 2002)

3.8.3.7. Túbulo distal

Tiene una longitud de 10-14 mm y un diámetro de 30-60 μm , aunque la porción contorneada es bastante más corta que la porción contorneada del tubo proximal.

El túbulo mencionado reabsorbe, en promedio, 5% del cloruro de sodio filtrado; dicho segmento está compuesto de epitelio oclúyete con muy poca permeabilidad al agua. La vía de transporte principal de Na/Cl utiliza un cotransportador de sodio y cloruro sensible a tiazida, electroneutro en

membrana apical en tándem con los conductos basolaterales de ATPasa de sodio y potasio, y el conducto de cloruro. Los conductos apicales con selectividad por calcio (TRPV5) y el intercambio basolateral de sodio y calcio median la resorción de calcio en el túbulo contorneado distal. La resorción de calcio guarda relación inversa con la resorción de sodio y es estimulada por la hormona paratiroidea. El bloqueo del cotransporte apical de sodio y cloruro disminuirá el nivel de sodio intracelular y facilitará el mayor intercambio basolateral de sodio/calcio, así como la penetración apical pasiva de calcio. (Harrison, 2002)

3.8.3.8. Conducto Colector

El conducto colector es el que regula la composición final de la orina. Las dos porciones principales, los conductos colectores cortical y el medular interno contribuyen a la resorción de casi 4 a 5% del sodio filtrado y son importantes para la regulación hormonal del equilibrio hidrosalino. El conducto colector cortical contiene epitelio de alta resistencia, con dos tipos celulares. Las células principales son las destinadas preferentemente a la resorción de sodio y el sitio de acción de diurético con ahorro de potasio, como la aldosterona y la espironolactona. Las otras células son las intercaladas de tipos A y B.

Las A median la secreción de ácido y la resorción de bicarbonato; las células intercaladas de tipo B median la secreción de bicarbonato y la resorción de ácido. (Harrison, 2002)

3.8.4. Función renal:

Depende de dos procesos fundamentales: filtración glomerular y función tubular.

La filtración glomerular es un proceso pasivo que depende de la integridad anatómica del glomérulo y de la presión de perfusión renal. La presión de los capilares glomerulares debe ser mayor de 50 mm Hg, lo que se logra cuando la presión arterial media es cercana a 100 mm Hg. De ahí que la disminución de la presión arterial se asocie con caída de la filtración glomerular y la consiguiente oliguria. El ultrafiltrado glomerular es idéntico al plasma, con la excepción de que no contiene proteínas de alto peso molecular. La función tubular, por su parte, es un proceso sumamente activo en el que se debe reabsorber el 99% de los 180 L de plasma ultrafiltrados cada 24 h, lo que tiene como consecuencia que el riñón sea con diferencia el órgano más activo de la economía. (Farreras, 2010)

Los túbulos renales están equipados con mecanismos de transporte que les permiten regular con precisión absoluta en forma independiente cada uno de los componentes del plasma, para eliminar

lo que el organismo no necesita. De esta forma, la orina final es la combinación de filtración glomerular, reabsorción y secreción tubular. La eliminación de algunos elementos depende sólo de la filtración glomerular. Este es el caso de algunas toxinas y la inulina, que se utiliza para medir la filtración glomerular. En contraste, la eliminación de los elementos abundantes en el plasma (como sal y agua) depende de la reabsorción tubular, para recuperar lo filtrado, mientras que los poco abundantes (como el potasio, hidrogeniones) necesitan la secreción tubular, que tiene lugar hacia la parte final de la nefrona.

Algunos mecanismos de transporte renal pueden ser inhibidos con fármacos, como sucede con los diuréticos. Los diuréticos de asa (furosemida) bloquean el cotransportador de Na-K-2Cl del asa de Henle, los tiazídicos (hidroclorotiazida) bloquean el cotransportador de NaCl en el túbulo contorneado distal y los ahorradores de potasio (amiloride) reducen la función del canal epitelial de sodio en el conducto colector. (Farreras, 2010)

3.8.5. Funciones Endocrinas del Riñón:

El riñón tiene la capacidad de sintetizar diferentes sustancias con actividad hormonal:

3.8.5.1. Eicosanoides: Se trata de un grupo de compuestos derivados del ácido araquidónico, entre los que se incluyen las prostaglandinas E2 y F2, prostaciclina y tromboxano. Se sintetizan en diferentes estructuras renales (glomérulo, túbulo colector, asa de Henle, células intersticiales, arterias y arteriolas). Determinadas sustancias o situaciones aumentan su producción, como la angiotensina II. Hormona antidiurética, catecolaminas o isquemia renal, mientras que otras inhiben su producción, como los antiinflamatorios no esteroideos.

3.8.5.2. Eritropoyetina: Esta sustancia que actúa sobre células precursoras de la serie roja en la médula ósea, favoreciendo su multiplicación y diferenciación, se sintetiza en un 90% en el riñón, probablemente en células endoteliales de los capilares periglomerulares. El principal estímulo para su síntesis y secreción es la hipoxia.

3.8.5.3. Renina: Es una enzima que escinde la molécula de angiotensinógeno, dando lugar a la angiotensina I. En el pulmón, riñón y lechos vasculares, ésta es convertida en angiotensina II, forma activa de este sistema, por acción de conversión de la angiotensina. La renina se sintetiza en las células del aparato yuxtaglomerular (agrupación de células con características distintivas situadas en la arteriola aferente del glomérulo), en respuesta a diferentes estímulos como la hipoperfusión.

3.8.5.4. Metabolismo de la vitamina D: El metabolismo de la vitamina D, denominado 1,25 (OH)₂ colecalciferol, se forma por acción de una enzima existente en la porción cortical del túbulo renal, que hidroxila el 25(OH) colecalciferol formado en el hígado. La producción de este metabolito, también denominado calcitriol, es estimulada por la hipocalcemia, hipofosforemia y parathormona. La hipercalcemia, en cambio, inhibe su síntesis. El calcitriol, por su parte, actúa sobre el riñón aumentando la reabsorción de calcio y fósforo, sobre el intestino favoreciendo la reabsorción de calcio y sobre el hueso permitiendo la acción de la parathormona.

(Rodney, 1997)(Guyton, 2006)

3.8.6. ¿Por qué fallan los riñones?

La mayoría de las enfermedades de los riñones atacan a las nefronas, haciendo que pierdan su capacidad de filtración. El daño a las nefronas puede ocurrir rápidamente, con frecuencia como resultado de lesión o envenenamiento. Pero la mayoría de las enfermedades de los riñones destruyen las nefronas lentamente y en silencio. Sólo después de años, o incluso décadas, el daño será evidente. La mayoría de las enfermedades de los riñones atacan simultáneamente a ambos riñones. (NKUDIC, 2009)

3.9. Insuficiencia Renal Crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia persistente durante al menos 3 meses de alteraciones estructurales o funcionales del riñón, que se manifiestan por:

- a) Indicadores de lesión renal, como alteraciones en estudios de laboratorio en sangre u orina (p. ej., elevación de la creatinina sérica, proteinuria o hematuria glomerular), en estudios de imagen (p. ej., riñón poliquístico) o en una biopsia (p. ej., glomerulopatía crónica), independientemente de que se acompañen o no de una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), y
- b) Una TFG menor de 60 mL/min por 1,73 m² de superficie corporal, independientemente de que se acompañe o no de otros indicadores de daño renal. (Farreras, 2010)

La ERC se clasifica en cinco estadios según la gravedad de la reducción del FG estimado (TeFG) con alguna fórmula, como la derivada del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), la CKD-EPI o la de Cockcroft-Gault. En una revisión reciente de la clasificación, se subdividió el estadio 3 en 3a y 3b (el punto de corte es una TeFG de 45 mL/min), se añadieron 3 niveles de

albuminuria para cada uno de los estadios y se incluyó el diagnóstico de la causa de la ERC. (Farreras, 2010)

En los estadios 1 y 2 debe haber riesgo de una reducción progresiva de la TFG (p. ej., en la nefropatía diabética acompañada de microalbuminuria o en la enfermedad renal poliquística temprana). Este punto es importante para no catalogar como ERC algunos tipos de lesiones que prácticamente nunca progresan, como los quistes renales simples. Términos relacionados con los estadios 3 y 4 de la ERC incluyen la insuficiencia renal crónica (IRC) temprana y tardía, respectivamente, y con el estadio 5, falla renal, uremia o IRC terminal. Desde el punto de vista clínico, la disminución progresiva de la TFG secundaria a la pérdida irreversible de nefronas funcionantes, independientemente de la causa, se manifiesta inicialmente por una elevación persistente (más de 3 meses) de los niveles plasmáticos de los productos de desecho del metabolismo que normalmente se excretan por el riñón, como el BUN y la creatinina. Conforme progresa la lesión renal aparecen otras alteraciones de laboratorio y, finalmente, manifestaciones clínicas. El síndrome urémico se refiere al conjunto de síntomas y signos que ocurre en etapas avanzadas de la ERC (FG inferior a 10-15 mL/min) y que refleja una disfunción generalizada de todos los órganos y sistemas secundaria a la uremia. (Farreras, 2010)

3.9.1. Patogenia y fisiopatología

La pérdida de nefronas de la ERC se acompaña de una disminución progresiva de la función renal, lo que resulta en:

- 1) alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico;
- 2) acumulación de solutos orgánicos que normalmente son excretados por el riñón, y
- 3) alteraciones en la producción y metabolismo de ciertas hormonas, como la eritropoyetina y la vitamina D.

Afortunadamente, conforme disminuye la función renal se activan una serie de mecanismos de compensación, lo que explica que un paciente con ERC pueda estar totalmente asintomático a pesar de haber perdido más del 70% de la masa renal. (Farreras, 2010)

Uno de los principales mecanismos de compensación es la hiperfiltración glomerular, que consiste en que las nefronas no dañadas por la lesión inicial se vuelven hiperfuncionantes, lo que compensa parcialmente la disminución del FG de las nefronas que se han perdido. La hiperfiltración glomerular permite mantener un balance aceptable de los líquidos y electrolitos corporales hasta

fases relativamente avanzadas de la ERC, pero lo hace a expensas de inducir una glomerulosclerosis, que contribuye a aumentar el daño en las nefronas remanentes. Cuando el número de nefronas funcionantes alcanza un nivel crítico, los mecanismos de compensación se vuelven insuficientes y se producen las alteraciones bioquímicas y clínicas típicas del síndrome urémico. El mecanismo por el que se produce la hiperfiltración en las nefronas remanentes es un aumento de la presión hidrostática en los capilares glomerulares (hipertensión glomerular), que procede de la transmisión de la presión sistémica a los glomérulos o de cambios hemodinámicos locales como incremento del flujo plasmático secundario a vasodilatación predominante de la arteriola aferente. La hipertensión capilar glomerular sostenida daña al glomérulo directamente y también por aumento de la síntesis de citocinas con capacidad de inducir proliferación y fibrogénesis. Desde el punto de vista patológico, estos cambios se traducen en hipertrofia glomerular y, finalmente, glomerulosclerosis. (Farreras, 2010)

La pérdida adicional de nefronas debida a la glomerulosclerosis favorece la hiperfiltración en las nefronas remanentes aún sanas, con lo que se crea un círculo vicioso que finalmente progresa hacia la ERC terminal. Es importante notar que la glomerulosclerosis inducida por la hiperfiltración glomerular contribuye a la progresión del daño renal independientemente de la actividad de la causa primaria de la ERC. No obstante, en la mayoría de los casos la lesión renal progresa por la actividad de la causa primaria, como ocurre en la hiperglucemia sostenida en diabéticos o en la formación de nuevos quistes en la enfermedad renal poliquística. (Farreras, 2010)

Otros factores que secundariamente pueden contribuir a la progresión de la lesión renal incluyen:

- **Proteinuria.** Contribuye debido al efecto tóxico de algunas proteínas sobre las células y matriz mesangiales, y las células tubulares.
- **Hipertensión arterial.** Además de ser un factor de riesgo cardiovascular favorece la progresión de la ERC al aumentar la presión capilar glomerular y, por tanto, los fenómenos de hiperfiltración y glomerulosclerosis; además, las alteraciones vasculares propias de la hipertensión arterial (hiperplasia e hialinosis arteriolar) causan disminución del flujo plasmático renal y del FG, tanto más acusado cuanto mayor es el incremento de las cifras de PA y su duración.
- **Lesiones tubulointersticiales.** La dilatación tubular y la fibrosis intersticial ocurren en prácticamente todos los casos de ERC independientemente de la causa y suelen ser un mejor índice pronóstico de la reducción del FG que las mismas lesiones glomerulares. Aunque el mecanismo no se conoce del todo, varios factores pueden contribuir a su

desarrollo, como la participación del tubulointersticio en el proceso inflamatorio que acompaña a las glomerulonefritis, el depósito en el intersticio de fosfato cálcico y amonio (este último se acumula en las nefronas hiperfuncionantes que excretan una cantidad mayor de ácido y puede causar lesión al activar el complemento por la vía alternativa), las alteraciones (activación y rarefacción) del endotelio de los capilares peritubulares debidas a isquemia y el posible efecto proinflamatorio de las proteínas en contacto con los túbulos.

- **Hiperlipemia.** Puede contribuir a la lesión renal al activar la proliferación de las células mesangiales (las cuales tienen receptores para LDL), fibronectina (que es un componente de la matriz mesangial), factores quimotácticos de los macrófagos y especies reactivas de oxígeno. Sin embargo, la evidencia clínica es insuficiente para confirmar el efecto del tratamiento de la hiperlipemia en la progresión de la ERC, así como el objetivo terapéutico más apropiado. (Farreras, 2010)

3.9.2. Insuficiencia Renal Crónica en Pediatría

Los criterios para la definición de enfermedad renal crónica (ERC) en pediatría son:

a) daño renal de > 3 meses de duración definido por alteraciones estructurales o funcionales determinadas por biopsia renal, técnicas de imagen o alteraciones en analítica de sangre u orina, con/sin disminución del filtrado glomerular; y

b) filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/m/1.73m} \geq 3$ meses con/sin los signos de daño renal comentados previamente.

Es por tanto la pérdida irreversible de función renal produciendo disminución progresiva del filtrado glomerular. (Zamora & Sanahuja, 2008)

Los riñones tienen una gran reserva funcional y el daño debe exceder al 50% de pérdida de población nefronal para que se desarrolle la insuficiencia renal crónica.

La pérdida de nefronas induce hipertrofia compensadora del resto, estos cambios, en principio beneficiosos, pueden llevar por si mismos a daño glomerular y contribuyen al deterioro progresivo del filtrado glomerular a través de la hiperfiltración.

Actualmente el término insuficiencia renal crónica ha sido sustituido por el de enfermedad renal crónica (ERC) y se clasifica en distintos estadios **Tabla No.1**, según el grado de deterioro del filtrado glomerular:

Tabla No.1 Estadios de la Insuficiencia Renal Crónica. (Zamora & Sanahuja, 2008)

Estadio	Filtrado glomerular
1	Normal, pero con daño en parénquima renal
2	90-60 ml/min/1.73 m
3	59-30 ml/min/1.73m
4	29-15 ml/min/1.73m
5 enfermedad renal terminal	<15 ml/min/1.73m (precisa depuración extrarrenal: diálisis/transplante)

3.9.2.1. Etiología:

Las causas de ERC en niños, en todas las series son distintas a las de los adultos.

Las causas más frecuente son las malformaciones congénitas, grupo heterogéneo que incluye: uropatías obstructivas, nefropatía por reflujo, displasia-hipoplasia renal, más frecuentes cuando más pequeño es el paciente. Actualmente, gracias a los controles ecográficos prenatales, la mayoría de estos niños son diagnosticados desde recién nacidos.

El siguiente grupo etiológico lo constituyen las enfermedades glomerulares primarias o secundarias, más frecuentes en los niños mayores. En este apartado destaca el síndrome nefrótico corticorresistente por esclerosis segmentaria y focal con o sin base genética.

Siendo el resto de etiologías mucho menos frecuente (s. hemolítico urémico, cistinosis, oxalosis, etc). (Zamora & Sanahuja, 2008)

3.9.2.2. Fisiopatología:

La ERC y el estado urémico se caracterizan por la acumulación de sustancias que normalmente se excretan o metabolizan en el riñón y la carencia de los que se sintetizan como la eritropoyetina o el calcitriol.

Dentro de las sustancias que se excretan, la creatinina, BUN, ácido úrico y fosfato se determinan rutinariamente en el laboratorio, pero existen otros productos metabólicos (β_2 microglobulina, aminoácidos, etc.), que se acumulan, son tóxicos y responsables, en parte, de la disfunción multiorgánica de esta patología.

Las manifestaciones clínicas de la ERC **Tabla No. 2**, son el resultado de la combinación de:

- fallo en el balance de fluidos y electrolitos

- acumulación de metabolitos tóxicos
- pérdida de síntesis de hormonas: eritropoyetina, 1,25 dihidroxi vitamina D3
- alteración de la respuesta del órgano diana a hormonas endógenas: hormona de crecimiento.(Zamora & Sanahuja, 2008)

Tabla No.2 Hallazgos clínicos más frecuentes en IRC, la causa básica y el manejo.

Manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal crónica		
Manifestación	Causa	Manejo
Retardo del crecimiento	Disminución de la función renal; más severo mientras más temprano empiece la IRC. Síntoma más frecuente; baja ingesta; multifactorial; resistencia a la hormona de crecimiento.	Adecuar dieta y aporte calórico; diálisis y trasplante según el estadio de IRC; manejo integral de alteraciones metabólicas; hormona de crecimiento.
Osteodistrofia renal	Retención de fosfato sérico; acidosis metabólica; déficit de 1.25 (OH) ² colecalciferol; hiperparatiroidismo secundario por hipocalcemia.	Aporte oral de calcio con carbonato de calcio; reemplazo oral de 1,25 (OH) ² Vit D (Calcitriol); bloquear fosfato con hidróxido de aluminio sólo si el producto calcio fósforo mayor de 70; tratamiento cuando depuración de creatinina <50 ml/min/1.73 m
Anemia	Déficit de eritropoyetina; acortamiento vida media eritrocitos; déficit de hierro y ácido IV; ácido fólico; se manifiesta cuando Ccr <20 ml/min/ 1.73 m ² ; déficit de hierro y ácido fólico; sangrado digestivo.	Eritropoyetina humana recombinante; hierro oral o IV; ácido fólico; se manifiesta cuando Ccr <20 ml/min/ 1.73 m ²
Acidosis metabólica	Disminución síntesis de amonio; disminución en la excreción de la carga ácida; retención de ácidos inorgánicos.	Suplemento de bicarbonato oral; diálisis; inicia cuando Ccr < 25/ ml/1.73 m ²
Hipertensión arterial	Aumento del gasto cardíaco y resistencia vascular periférica; hipervolemia.	Antihipertensivos como inhibidores de enzima convertidora, calcio antagonistas.
Alteraciones agua, sodio	Displasias, anomalías congénitas: pérdida de sodio y agua libre; expansión de volumen y retención de sodio.	Suplemento de sodio y agua libre; restricción de líquidos y sodio; diuréticos; diálisis
Alteraciones de potasio	Se sobrepasan los mecanismos renales compensatorios para aumentar la excreción de K.	Restricción K en la dieta. Normal hasta que Ccr <10 ml/min/1.73 m ² ; marcador de IRC terminal

Es importante tener en cuenta que el retardo del crecimiento de estos pacientes es multifactorial y que mientras más temprano se inicie la falla renal, hay mayores secuelas y retardo en el crecimiento. Además de estos hallazgos de la IRC en estos pacientes, hay alteraciones digestivas como anorexia que se explica por las restricciones en la dieta sobre todo la restricción de sodio. (Castaño & Rovetto, 2007)

3.9.3. Tratamiento:

El tratamiento de la ERC inicialmente es «conservador» con dieta y fármacos, y en fases avanzadas (generalmente cuando la tasa de FG es menor de 10-15 mL/min) «sustitutivo» con diálisis o trasplante renal.

Los objetivos del tratamiento conservador incluyen:

- Tratar la enfermedad causal de la ERC si es posible, y también las causas reversibles de empeoramiento de la función renal;

- Implementar intervenciones que retrasan la progresión de la ERC;
- Prevenir y/o tratar las complicaciones asociadas con la ERC;
- Prevenir y/o tratar las enfermedades concomitantes, y
- Preparar adecuadamente al paciente para el inicio del tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante renal. (Farreras, 2012)

3.9.3.1. Prevención y tratamiento de las complicaciones de la enfermedad renal crónica

Para el control de las alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico y acidobásico es necesario hacer ajustes en la dieta, la cual debe modificarse conforme avanza la ERC. (Farreras, 2012)

- **Aporte nutricional:**

Para estos pacientes las recomendaciones nutricionales se hacen a partir de la talla del niño. Se deben hacer los ajustes para las proteínas, carbohidratos y lípidos. La ingesta calórica debe aproximarse al 100% de las recomendadas por la RDA (Recommended Dietary Allowance) para la edad y la talla; si hay evidencia de desnutrición se deben aumentar los requerimientos a 120%. Los niños que aún no están en diálisis requieren las calorías para mantenimiento y las necesarias para recuperar el déficit o retardo que presenten.

La recomendación para proteínas se ajusta por edad y talla. No hay una recomendación exacta de los carbohidratos y grasas; como la hiperlipidemia es frecuente en IRC se recomiendan grasas poli-insaturadas. En la práctica en pediatría, los lactantes frecuentemente reciben suplemento energético con aceite de maíz por su alta densidad calórica y su costo razonable se deben evitar dietas muy altas en carbohidratos pues producen hiper-insulinemia y aumento de triglicéridos. (Castaño & Rovetto, 2007)

- ✓ **Sodio:** Los niños con falla renal secundaria a anomalías estructurales son perdedores de sal, y no se restringe el sodio. Como las fórmulas infantiles son bajas en sodio, a veces es necesario suplementar sodio con sales o con bicarbonato para mantener buen volumen intravascular y prevenir la acidosis. En lactantes a veces es necesario suplementar sodio a 4-6 mEq/l. Se debe tratar de mantener el sodio plasmático en 140 mEq/l para lograr un buen crecimiento. Solamente en los niños con hipertensión, expansión del volumen extracelular y/o edemas se debe restringir el sodio a 1-3 mEq/l.
- ✓ **Agua:** Hasta que el niño pueda acceder agua por sí solo, se le debe brindar agua libre con frecuencia. Los niños con IRC tienen incapacidad para concentrar la orina y al aumentar las

calorías de la fórmula, tienen que excretar carga osmótica en mayor volumen urinario, llevándolos a la deshidratación. Se pueden administrar fórmulas en volumen de 180 a 200 ml/kg por día. Para poder administrar estos volúmenes, a veces es necesario recurrir a estrategias como la sonda nasogástrica con bombas de infusión continua. Si hay falla renal severa se darán las pérdidas insensibles más la eliminación urinaria.

- ✓ **Calcio:** Es importante mantener calcio plasmático entre 10 y 11 mg/dl para prevenir la osteodistrofia y la acidosis metabólica. El mejor suplemento es carbonato de calcio que viene en tabletas de 500 mg (200 mg de calcio elemental). Se recomienda una dosis 30 a 50 mg/kg/d repartidos en tres tomas para bloquear la absorción de fosfato y aumentar el aporte de calcio. Además se administra calcitriol a dosis entre 0.25 y 1.25 µg tres veces por semana cuando la depuración de creatinina sea menor de 50 ml/min/1.73m². Se debe evitar la hipercalcemia y monitorizar el calcio sérico; los valores mayores de 11.5 mg/dl aumentan la excreción de calcio urinario y empeoran la función renal.
- ✓ **Fósforo:** La ingesta de fosfato se debe restringir a las recomendadas. Se recomiendan fórmulas bajas en fosfato. Si es necesario se usa carbonato de calcio, con las comidas, para bloquear la absorción de fosfato. No se sugiere el uso prolongado de hidróxido de aluminio por su toxicidad. El objetivo es tratar de mantener el fosfato sérico en lo normal para la edad o entre 4.5 y 5.5 mg/dl. Se indican controles periódicos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH en el seguimiento y en el ajuste terapéutico de estos niños. Si el producto calcio fósforo es mayor de 70 se puede usar hidróxido de aluminio a dosis de 30 mg/kg por períodos cortos, mientras baja el fósforo sérico.
- ✓ **Potasio:** Sólo se restringe a 1-3 meq/kg/día cuando la función renal es igual o menor de 10 ml/min/1.73m². La hipercaliemia es un marcador de falla renal terminal, por sí sola puede indicar diálisis.
- ✓ **Vitaminas y microelementos:** Es fundamental suplementar ácido fólico para tener buena eritropoyesis con la administración de eritropoyetina. Se recomienda suplemento de las vitaminas hidrosolubles a dosis de 1 ml/d en forma de gotas. De las vitaminas liposolubles sólo se ordena la vitamina D, cuando la función renal está en 50% de lo esperado para la edad o para los estadios 2 en adelante. Se deben monitorizar los niveles de calcio, PTH y fosfatasa alcalina durante esta terapia para prevenir hipercalcemia con hipercalciuria. Además se pueden administrar microelementos como zinc, hierro, y cobre si son necesarios. La carnitina actúa como transportador de ácidos grasos, y los niveles bajos de carnitina pueden causar hiperlipidemia. Los pacientes con déficit de carnitina se benefician de terapia de reemplazo con dosis de 0.5 a 1.0 g/d. (Castaño & Rovetto, 2007)

El tratamiento del prurito grave incluye un control adecuado del metabolismo del calcio y del fosfato, corrección de la anemia con eritropoyetina, terapia con luz ultravioleta y tratamiento sintomático con antihistamínicos H1 y pomadas analgésicas locales.

En pacientes con ERC es esencial tratar los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular. Por último, la pericarditis urémica es una indicación absoluta para iniciar tratamiento sustitutivo con diálisis; ocasionalmente también es necesario administrar glucocorticoides o AINE para disminuir el dolor y la inflamación, durante un tiempo corto. Si hay datos de taponamiento pericárdico se debe realizar pericardiocentesis de urgencia.

Entre las manifestaciones neurológicas, la encefalopatía urémica es una indicación para iniciar tratamiento con diálisis. La neuropatía también suele estabilizarse o mejorar con el tratamiento sustitutivo con diálisis y, más consistentemente, con el trasplante renal. Entre las manifestaciones digestivas, anorexia, náuseas y vómitos son una indicación para iniciar tratamiento con diálisis; también se deben excluir otras causas de estos síntomas, como la gastroparesia diabética o la enfermedad acidopéptica.

En cuanto a las manifestaciones hematológicas, la anemia asociada a la ERC responde eficazmente al tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis de acción corta, como la eritropoyetina α y β , o de acción larga, como la darbepoyetina y el activador continuo del receptor de la eritropoyetina (CERA, por sus siglas en inglés). Estudios clínicos recientes sugieren individualizar el tratamiento con estos fármacos al considerar el balance entre beneficios (mejoría de la calidad de vida y menos transfusiones sanguíneas) y riesgos (eventos cardiovasculares) cuando las concentraciones de hemoglobina sean cercanas o inferiores a 100 g/L. En general se sugiere mantener dichas concentraciones entre 110-120 g/L y evitar valores superiores a 130 g/L por asociarse con un mayor riesgo de episodios cardiovasculares, incluidos los accidentes vasculares cerebrales. También se sugiere no usar estos fármacos o hacerlo con mucha cautela en pacientes que tengan historia de accidente vascular cerebral o neoplasia maligna previa o actual, en el último caso por asociarse con un mayor riesgo de mortalidad. Como la causa más frecuente de resistencia a la eritropoyetina es la deficiencia de hierro, se recomienda vigilar los depósitos con frecuencia y administrar hierro p.o. o i.v. en caso necesario para mantenerlos en valores adecuados (ferritina superior a 100 ng/ mL [227 pmol/L] y saturación de transferrina superior al 20%). En cuanto a la disfunción plaquetaria, está indicado el tratamiento en pacientes con sangrado activo y en aquellos que van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico (p. ej., una biopsia renal), con una o más de las siguientes medidas: a) corregir la anemia de forma aguda con transfusiones de sangre o de forma crónica con eritropoyetina; b) administrar desmopresina o infundir crioprecipitados cuando se

requiere una corrección rápida de la disfunción plaquetaria; c) administrar estrógenos conjugados para una corrección a más largo plazo, y d) reducir la azoemia con hemodiálisis o diálisis peritoneal si está indicado. (Farreras, 2012)

3.9.4. Diálisis:

Según las Guías Europeas de Hemodiálisis, en pacientes con un filtrado glomerular inferior a 15 mL/min por 1,73 m², debe considerarse iniciar diálisis si aparecen uno o más de los siguientes: síntomas o signos de uremia (astenia, anorexia o náuseas), hipervolemia o hipertensión arterial resistentes al tratamiento médico, o un deterioro progresivo del estado nutricional. También puede considerarse si hay alteraciones metabólicas refractarias al tratamiento médico (p. ej., hiperpotasemia, acidosis metabólica, hipo- o hipercalcemia o hiperfosforemia). Otras situaciones que condicionan un inicio más precoz de diálisis son pericarditis, insuficiencia cardíaca congestiva o encefalopatía o polineuropatía urémicas. (Farreras, 2012)

3.10. Trasplante Renal:

El trasplante renal se considera el tratamiento ideal en los niños, ya que mejora el desarrollo neurológico, psicológico, la calidad y tiempo de vida en forma muy superior a los procedimientos dialíticos disponibles además de que mantener un órgano trasplantado es más barato que un método dialítico. Existen pocas razones que contraindican un trasplante renal e incluyen:

- Procesos malignos activos.
- Pruebas cruzadas positivas.
- Daño cerebral debilitante e irreversible.
- Infección por VIH.

Son contraindicaciones relativas:

- Enfermedad autoinmune activa con niveles elevados de anticuerpos antimembrana basal glomerular.
- Incompatibilidad ABO con el donador.
- Retraso psicomotor o trastorno psiquiátrico que requiera custodia permanente.
- Infección crónica por virus de hepatitis C.
- Falta de adherencia terapéutica.
- Falta de supervisión y/o apoyo familiar adecuados. (Medeiros, et al., 2005)

3.10.1. Bases fisiológicas: Inmunología del trasplante.

En el organismo humano existen proteínas que son polimórficas, es decir que presentan pequeñas diferencias en la secuencia de aminoácidos de unos individuos a otros. Estas proteínas pueden ser reconocidas como extrañas por el sistema inmunológico de otro individuo desencadenando una respuesta cuyo objetivo es la eliminación de los elementos extraños.

Las proteínas más polimórficas son las del sistema HLA. La función fisiológica de las proteínas del sistema HLA está relacionada con la presentación de los antígenos extraños al sistema inmunológico, son como las “bandejas” en que son presentados los antígenos a los linfocitos T en la célula presentadora de antígeno (APC). Existen muchos tipos de APC, pero los principales son los macrófagos y las células dentríticas. Las moléculas del sistema HLA son de dos tipos: las de clase-I presentes en casi todas las células del organismo (excepto en los hematíes), cuya función es presentar péptidos de antígenos intracelulares a los linfocitos T, y las de clase-II, presentes solo en los macrófagos, linfocitos B, células dentríticas y algunos endotelios, y cuya función es presentar los péptidos en que son fraccionadas las proteínas exógenas extrañas.

El sistema inmunitario consigue respuestas antigénicas específicas gracias a que dispone de receptores específicos, es decir con capacidad para distinguir unas configuraciones peptídicas de otras, son los receptores de los linfocitos T (TCR) y las inmunoglobulinas específicas (Ig). (Aumente, 2002)

3.10.2. Reconocimiento alogénico

El trasplante de un órgano implica que el sistema inmunitario del receptor se enfrentará a células vivas con moléculas HLA distintas de las suyas propias y por tanto susceptibles de ser reconocidas como extrañas. El reconocimiento alogénico se produce probablemente en los ganglios linfáticos del receptor por la migración de células dentríticas del donante. Este reconocimiento puede realizarse por tres vías diferentes:

- 1) Las moléculas del sistema HLA del donante, debido a su función de moléculas presentadoras de péptidos extraños, pueden ser reconocidas directamente sobre las APC del donante, mediante el llamado reconocimiento directo, que no precisa procesamiento del antígeno. En estas circunstancias podría decirse que el TCR confunde a la molécula HLA extraña con una molécula propia, presentando un péptido extraño. Este mecanismo directo determina que el número de linfocitos T que reconocen a un aloantígeno sea aproximadamente 100 veces mayor que el que reconoce a un antígeno no alogénico.

- 2) Las moléculas HLA del donante pueden ser procesadas por las APC del receptor, estas células las fraccionan en péptidos igual que a otros antígenos bacterianos y los presentan como péptidos extraños en el seno del HLA propio, es lo que se llama reconocimiento indirecto. Inicialmente se consideró al reconocimiento indirecto poco importante en el trasplante, datos más recientes indican que es casi tan importante como el directo.
- 3) Un último mecanismo de trascendencia es el reconocimiento por KIR. Las células NK (natural Killer) y CTL (cytotoxic T lymphocytes) poseen unos receptores llamados KIR (killer Inhibitory Receptor) que inhiben la actividad citotóxica. Estos receptores reconocen en la célula diana el polimorfismo HLA. (Aumente, 2002)

3.10.2.1. Mecanismo del rechazo

El reconocimiento alogénico induce la activación de diferentes tipos celulares, entre ellos:

- 1) Los linfocitos T colaboradores o TH1, que secretan mayoritariamente IL-2 e IFN γ . Son los primeros en activarse en la respuesta alogénica, facilitan la expansión.
- 2) Los linfocitos T colaboradores o TH2, que secretan mayoritariamente IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Son de activación más tardía. Colaboran en la producción de Ig.
- 3) Los linfocitos T citotóxicos (CTL), generalmente CD8 pero también CD4, con actividad citolítica mediada por TCR, que matan a otras células por mecanismos que implican la fragmentación del ADN.
- 4) Y en ocasiones, los linfocitos B aloantígenos específicos que producen Ig. La respuesta desencadenada por los antígenos HLA tiene dos componentes: el celular y el humoral. La respuesta celular ocurre casi siempre, es difícil de monitorizar y relativamente sensible a los inmunosupresores clásicos. La respuesta humoral, por el contrario, sólo es evidenciable en aproximadamente en una cuarta parte de los receptores, es fácilmente monitorizable in vitro, especialmente pretrasplante, y se inhibe poco por los inmunosupresores clásicos. (Aumente, 2002)

a) Componente celular:

El órgano injertado puede verse atacado por tres tipos de mecanismos celulares:

- 1) Linfocitos T citotóxicos específicos (CTL): pueden ser CD8 o CD4. Su mecanismo básico de reconocimiento es el TCR. Inducen la fragmentación del ADN y la apoptosis de la célula diana.

2) Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC): En presencia de anticuerpos, las células con receptores para la Fc de las Ig, los pueden utilizar como elementos de reconocimiento, provocando la lisis de la célula diana por un mecanismo independiente del complemento.

3) Actividad citotóxica natural o NK: las células NK, al detectar mediante sus receptores la ausencia de determinadas secuencias de aminoácidos en los antígenos HLA de las células del donante, podrían desencadenar su actividad citotóxica natural.

b) Componente humoral: Cuando el sistema inmunitario de un individuo entra en contacto con los antígenos HLA de otro individuo, por embarazo, transfusión o trasplante, el receptor desencadena en un 25% de los casos, una respuesta con producción de anticuerpos. Es posible que la capacidad de producir anticuerpos esté relacionada con las señales accesorias que acompañan a la presentación antigénica a los linfocitos T colaboradores o a los linfocitos B. También se ha asociado al predominio del reconocimiento directo sobre el indirecto.

La existencia en el receptor de anticuerpos capaces de reaccionar contra el donante en el momento del trasplante determina la aparición del rechazo hiperágudo (ocurre en los pocos minutos después del trasplante cuando los antígenos son completamente incompatibles), en el que se acumulan polimorfonucleares y en el que posiblemente interviene el fenómeno de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). (Aumente, 2002)

3.10.2.2. Mecanismo de tolerancia

Se entiende por tolerancia la aceptación de un órgano alogénico en ausencia de terapia inmunosupresora. La respuesta linfocitaria depende no solo de la interacción del antígeno con el TCR, sino también de las señales accesorias que recibe el linfocito T a través de la APC. Estas señales pueden determinar que el linfocito T prolifere, muera por apoptosis o pase a un estado de anergia clonal (inactivación funcional prolongada o irreversible de los linfocitos) con incapacidad para responder al mismo antígeno en el futuro.

El desarrollo de una respuesta eficaz por parte de los linfocitos T requiere que su TCR reconozca al complejo HLA+péptido sobre la APC. Pero la señal mediada por el TCR por sí sola no es suficiente para desencadenar una respuesta, es preciso que el linfocito reciba una segunda señal, generalmente a través del CD28. Sólo la simultaneidad de ambas señales, TCR y CD28, activa en los linfocitos los genes que codifican los factores de crecimiento de los linfocitos T, cuyo principal representante es la IL-2. La señal CD28 es necesaria para la activación del linfocito T y su ausencia determina que este se vuelva anérgico.

Los ligandos con capacidad de activar la vía CD28 son CD80 y CD86, el CD80 está constitutivamente expresado en las células dentríticas. La expresión de CD80 y CD86 es variable y puede incrementarse gracias a la señal proporcionada por la interacción de CD40 y CD40L. Datos más recientes apuntan que la señal CD40-CD40L es fundamental en la generación de células citotóxicas (CTL). CD4 y CD8 son correceptores que interaccionan con zonas no polimórficas de HLA-II y HLA-I, respectivamente. Esta interacción estabiliza la unión intercelular. Numerosos modelos de tolerancia se basan en la interferencia de las señales accesorias, concretamente CD28-CD80, CD40-CD40L y CD40-HLA-II, bien sea con anticuerpos monoclonales o moléculas híbridas que las bloquean (CTLA4-Ig). En ausencia de inmunosupresión, el rechazo del órgano trasplantado es mediado por mecanismos que suponen la secreción de IL-2 e IFN γ , es decir, interleucinas características de una respuesta TH1 o inflamatoria. Sin embargo, utilizando ratones Knock-out (incapaces de secretar determinadas interleucinas) se ha demostrado que en ausencia de IL-2, se produce un retraso pero no una ausencia de rechazo y que la tolerancia no puede producirse en completa ausencia de IL-2. Para la apoptosis se requiere algo de IL-2(12-14). Paradójicamente la IL-2 es considerada un “factor de crecimiento” del linfocito T, pero también un “factor de muerte”. La importancia de este hecho es la posibilidad de que los nuevos inmunosupresores, sirolimus y micofenolato de mofetilo que actúan después de que se haya producido la activación de la célula T y secreción de IL-2, puedan tener resultados a largo plazo mejores que la ciclosporina o el tacrolimus que actúan antes en el ciclo celular. (Aumente, 2002)

3.11. Terapéutica farmacológica y utilización clínica

3.11.1. Tratamiento inmunosupresor

El trasplante de órganos se ha convertido en una alternativa terapéutica para aquellos pacientes con enfermedades crónicas y agudas en fase terminal. A ello contribuye directamente el desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores y nuevas pautas y protocolos de inmunosupresión. El objetivo es conseguir la aceptación del órgano trasplantado con la mínima alteración posible de la inmunidad del enfermo.

En el sistema inmune el linfocito T es quien desarrolla el papel principal de inicio y coordinación de la respuesta inmunitaria responsable del rechazo, por lo que todos los fármacos inmunosupresores disponibles interfieren en un momento u otro con la activación de estas células y la producción de citocinas, la expansión clonal, o ambas a la vez. (Aumente, 2002)

3.11.2. Consideraciones en el manejo de fármacos

Los medicamentos que se emplean en los trasplantes renales en niños son los mismos que hay para la población adulta. En los primeros seis meses postrasplante los niños reciben en promedio seis medicamentos por día, que incluyen triple terapia inmunosupresora, trimetoprim/sulfametoxazol como profilaxis para *Pneumocystis carinii*, nistatina e hipotensores cuando es necesario; algunos de ellos se administran cada ocho o 12 horas. No todos los fármacos que se emplean tienen formulaciones pediátricas en el mercado, por lo que se deben dosificar las tabletas que se dan a los adultos. La población pediátrica se distingue por numerosas diferencias fisiológicas relacionadas con la composición corporal (agua/grasa), proteínas plasmáticas y actividad metabólica, la farmacocinética de muchos medicamentos es diferente en esta población. En el trasplante renal tienen particular importancia los inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), ya que en general los niños requieren mayor dosis en mg/kg que los adultos para alcanzar niveles terapéuticos similares, en niños menores de siete años puede ser necesario acortar el intervalo de dosificación. (Medeiros. et al, 2005)

Las drogas inmunosupresoras se pueden dividir en cuatro categorías:

1. Drogas anti-inflamatorias de la familia de los corticosteroides. Por ejemplo: prednisona, dexametasona.
2. Drogas inmunosupresoras específicas inhibidoras de la calcineurina, como: ciclosporina, tacrolimus (FK506)
3. Drogas citotóxicas o antiproliferativas, como: rapamicina (sirolimus), azatioprina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato y malononitrilamidas (leflunomida).
4. Anticuerpos específicos. (Sabada, 2006)

3.11.3. Drogas antiinflamatorias de la familia de los corticosteroides

- Mecanismo de acción:

Los corticoides difunden fácilmente a través de la membrana plasmática, uniéndose a receptores específicos ubicados en el citoplasma celular. Éstos se encuentran normalmente unidos a proteínas chaperonas, como las de shock térmico (hsp90) y la FKbp, las cuales lo protegen y previenen su localización nuclear, ya que cubren los sitios necesarios para el transporte a través de la membrana nuclear, **ver tabla No. 3**. Una vez ocurrida la unión entre el corticoide y su receptor, cambios en la estructura

de este último determinan la disociación de las chaperonas, con la consiguiente exposición de las señales de localización nuclear, lo que desencadena un rápido transporte del complejo al núcleo, lugar donde se une a secuencias específicas del DNA, conocidas como elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE). Específicamente, dos moléculas de receptores de corticoides unidas como homodímeros son las que se unen a las GRE y esto determina un aumento en la transcripción de genes (trans-activación).

(Díaz, 2008)

- Efectos adversos:

Son numerosos y bien conocidos. Los efectos metabólicos incluyen la diabetogénesis, secundaria a una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, redistribución de la grasa (desde una conformación ginecoide a una de tipo androide) y pérdida de las proteínas desde los músculos, determinando debilidad de tipo proximal. La retención de líquidos es consecuencia de la actividad mineralocorticoide, que determina además hipokalemia e hipertensión arterial. El uso prolongado suprime la actividad adrenal, pudiendo eventualmente desencadenar atrofia de las glándulas suprarrenales. Psicosis, cataratas, glaucoma, úlcera péptica, síndrome de Cushing, necrosis avascular de la cabeza femoral, osteoporosis y mala cicatrización son problemas frecuentes asociados al uso de estos fármacos. (Díaz, 2008)

3.11.4. Inhibidores de la calcineurina

3.11.4.1. Ciclosporina A:

- Mecanismo de Acción:

Es un antibiótico peptídico que al parecer actúa en la fase inicial de la diferenciación inducida por el receptor de antígeno, de linfocitos T y que bloquea su activación. Dicho compuesto se liga a la ciclofilina, miembro de una clase de proteínas intracelulares llamadas inmunofilinas. La ciclosporina y la ciclofilina forman un complejo que inhibe la calcineurina, una fosfatasa citoplásmica necesaria para la activación del factor de transcripción específico de linfocitos T (NF-AT), que participa en la síntesis de interleucinas (como IL-2) por linfocitos T activados, **ver tabla No. 3.**

- Efectos Adversos:

La CsA puede producir una nefropatía túbulo-intersticial aguda, que en algunos casos conduce a insuficiencia renal aguda, caracterizándose por elevación de la creatinina sérica, generalmente con diuresis conservada, lo que hace perentoria la necesidad de vigilar la función renal. La nefrotoxicidad crónica se asocia a ciclosporinemia elevada, que da lugar a un deterioro prolongado de la función renal. Ésta es irreversible, se caracteriza por fibrosis intersticial y cambios obliterantes de las arteriolas (por engrosamiento a la íntima) y ocurre principalmente en pacientes hipertensos, con lesión renal previa o que estén recibiendo otros fármacos nefrotóxicos. Esta complicación es de intensidad, incidencia y velocidad de desarrollo variable. Se puede mantener una función renal estable disminuyendo la ciclosporinemia; sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes puede requerir diálisis. El compromiso renal secundario determina que ésta no sea una droga adecuada para el uso en trasplantados renales.

Por otro lado, la toxicidad sobre el SNC puede ocasionar convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Se asocian también a ciclosporinemia elevada, siendo una complicación poco común. Otros trastornos neurológicos que se presentan con mayor frecuencia son: temblores, parestesias y cefalea, los que mejoran al reducir la dosis.

Otras complicaciones habituales son la hipertensión arterial (HTA), hiperuricemia, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipertricosis, hiperplasia gingival, toxicidad hepática y acidosis metabólica. La mayoría de ellas son leves y reversibles si se disminuye la dosis de CsA. (Díaz, 2008)

- Farmacocinética y Farmacodinamia

La ciclosporina puede administrarse por vía endovenosa u oral, aunque por esta última su absorción es lenta e incompleta (20 a 50%). El fármaco absorbido es metabolizado principalmente por el sistema enzimático P450 3A en el hígado y como consecuencia surgen múltiples interacciones medicamentosas; dicha propensión a este fenómeno contribuye a la extraordinaria variabilidad en la biodisponibilidad entre un paciente y otro, al grado que la ciclosporina necesita la individualización y el ajuste de las dosis en cada paciente, basados en las concentraciones séricas en estado de equilibrio y los límites

terapéuticos buscados para el fármaco. Se puede obtener la solución oftálmica del fármaco contra síndromes intensos de xeroftalmía y en casos de enfermedad ocular de rechazo inverso. (Katzung, 2007)

3.11.4.2. Tacrolimús (FK506)

- Mecanismo de acción:

Es un antibiótico macrolido inmunodepresor producido por *Streptomyces tsukubaensis*. No guarda relación química con la ciclosporina, pero sus mecanismos de acción son similares. Éste inhibe la activación de los Linfocitos T mediante el bloqueo de la síntesis de IL-2; sin embargo, su estructura química es distinta. Tacrolimus forma un complejo con una proteína citoplasmática, la proteína unidora de FK506-12 (FKBP12), inhibiendo finalmente a la Calcineurina, (**ver tabla No. 3 pág. 52**). Lo anterior origina el bloqueo de la desfosforilación de NF-AT y su traslocación al núcleo y el bloqueo del factor de transcripción Jun. Además, al igual que la CsA, inhibe la traslocación al núcleo de NF- κ B, con las consecuencias descritas previamente. Sobre bases ponderales, el tacrolimús es 10 a 100 veces más potente que la ciclosporina para inhibir respuestas inmunitarias. (Katzung, 2007) (Díaz, 2008)

- Efectos Adversos:

Los efectos tóxicos relacionados con el Tacrolimus son similares a los asociados a la CsA, aunque con algunas particularidades. Los efectos principales son la nefro/neurotoxicidad y la hiperglicemia.

La incidencia de insuficiencia renal aguda es parecida a la originada por CsA, ya que Tacrolimus aumenta las resistencias vasculares, disminuyendo la filtración glomerular y el flujo renal. Los efectos a largo plazo sobre el riñón no se conocen bien, aunque se ha visto que este deterioro de la función renal mejora a lo largo del tiempo sin interrumpir el tratamiento.

La neurotoxicidad puede presentarse en formas graves, como mutismo akinético, afasia de expresión, convulsiones, confusión, psicosis, encefalopatía, ceguera cortical y coma; sin embargo, tiene una muy baja incidencia, aunque mucho mayor que cuando se usa CsA. Otras formas más leves son el temblor, cefalea, trastornos del sueño,

mareo y disestesias. La mayoría de estas alteraciones revierten al reducir la dosis de Tacrolimus.

La HTA, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hirsutismo, hiperplasia gingival y la ginecomastia son mucho menos frecuentes con Tacrolimus que con CsA. Sin embargo, el Tacrolimus es más diabetogénico, probablemente por originar resistencia tisular a la insulina e inhibición de la liberación de la misma.

Entre los efectos indeseables más leves y habituales destacan los trastornos gastrointestinales, tales como náuseas, diarrea y anorexia. (Díaz, 2008)

- Farmacocinética y Farmacodinamia

Se le considera un agente profiláctico corriente para combatir la enfermedad de rechazo inverso (por lo común en combinación con metotrexato o micofenolato mofetilo).

El tacrolimús se puede administrar por vía oral o intravenosa; la vida media en esta última vía es de 9 a 12 h. A semejanza de la ciclosporina, el tacrolimús es metabolizado predominantemente por enzimas P450 en el hígado, y existe la posibilidad de interacciones medicamentosas. La dosis se escoge con base en el nivel mínimo en sangre, en estado de equilibrio dinámico. (Katzung, 2007)

3.11.5. Drogas antiproliferativas o citotóxicas

3.11.5.1. Azatioprina

- Mecanismo de Acción:

Interfiere, al igual que la ciclofosfamida, con la síntesis de ADN y por tanto tiene su mayor efecto en tejidos en división, inhibiendo la proliferación linfocitaria. La azatioprina es una pro-droga que es convertida in vivo a 6-mercaptopurina (6-MP) por medio de un ataque no enzimático llevado a cabo por compuestos que contienen sulfhidrilos como el glutatión o la cisteína que están presentes en cada célula. La 6-MP luego es convertida a ácido 6-tioúrico por la xantina oxidasa, a 6-metil-MP por la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) y a 6-tioguanina (6-TG) por la hipoxantina fosforibosil transferasa (HPRT). La 6-TG generada por acción de la HPRT sería la que media las propiedades inmunosupresoras del 6-MP; en particular, los linfocitos convierten enzimáticamente la 6-MP en 6-TG, **ver tabla No. 3**. Al ser un análogo de

purinas, la azatioprina puede ser incorporada a los ácidos nucleicos desde los primeros estadios del metabolismo de las purinas, enlenteciendo todo el proceso de síntesis. Además inhibe diferentes enzimas involucradas en la síntesis de ADN, ARN y proteínas. De esta forma la azatioprina bloquea la mayoría de las funciones de los linfocitos T, inhibe la síntesis primaria de anticuerpos y disminuye el número de monocitos y granulocitos circulantes. (Lieberman, et al, 2008)

- Efectos Adversos:

AZA es generalmente bien tolerada. Su principal efecto tóxico es la mielosupresión (anemia macrocítica, leucopenia y trombocitopenia), desapareciendo en su mayoría al reducir la dosis o suspender el tratamiento. Habitualmente existen manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos y dolor epigástrico. Menos frecuente es la aparición de estomatitis, diarrea, pancreatitis y toxicidad hepática. Sin embargo, ante síntomas severos, el fármaco debe ser inmediatamente suspendido, por el riesgo de estar frente a una reacción de hipersensibilidad. La hepatotoxicidad se describe de manera aislada; ocurre varias semanas después de iniciada la terapia. Los problemas dermatológicos son más frecuentes en pacientes trasplantados, destacando la alopecia, verrugas, herpes zóster, hiperpigmentación y neoplasias. (Díaz, 2008)

- Farmacocinética y Farmacodinamia

La azatioprina se absorbe satisfactoriamente en el tubo digestivo y es metabolizada de modo predominante, hasta la forma de mercaptopurina. La oxidasa de xantina desdobra gran parte del material activo hasta obtener ácido 6-tioúrico, antes de su excreción por la orina. Después de administrar azatioprina se excretan por los riñones también cantidades pequeñas del fármaco original y de mercaptopurina, aunque en sujetos anéfricos o anúricos hay un incremento incluso del doble en los efectos tóxicos. Gran parte de la inactivación del medicamento depende de la oxidasa de xantina, y por ello las personas que reciben alopurinol para control de la hiperuricemia deben disminuir a la cuarta o tercera parte la dosis usual de azatioprina, para evitar efectos tóxicos excesivos. (Katzung, 2007)

3.11.5.2. Ciclofosfamida

- Mecanismo de Acción:

La ciclofosfamida es un agente alquilante del ADN. In vitro este fármaco no posee actividad contra células cancerosas, lo que sí sucede al metabolizarse a nivel hepático por la citocromo P450, generando 4-hidroxiciclofosfamida, el cual tiende a interconvertirse espontáneamente con la Aldofosfamida; ambos metabolitos difunden pasivamente fuera del hepatocito, ingresando a otros tipos celulares. La Aldofosfamida sufre posteriormente varias reacciones de eliminación, una de ellas origina mostaza fosforamida (PM) y acroleína (metabolito asociado con la toxicidad vesical).

La PM es el metabolito implicado en el crosslinking con el DNA, condicionando la muerte celular. Su acción citotóxica se debe principalmente al entrecruzamiento de las cadenas de DNA y RNA (generación de enlaces intra/intercatenarios), así como a la inhibición de la síntesis de proteínas, **ver tabla No. 3.** (Katzung, 2007) (Díaz, 2008)

- Efectos adversos:

Los efectos adversos más frecuentes son: náuseas, vómitos, supresión ovárica (amenorrea) y esterilidad (atrofia testicular), mielosupresión (leucopenia) e infecciones, generalmente asintomática (menos frecuentemente con fiebre, escalofríos, CEG).

Una marcada leucopenia ocurre generalmente entre el séptimo y el duodécimo día posterior a su administración, con recuperación entre los días.

Dosis altas o una terapia prolongada se asocia con cardiotoxicidad (miopericarditis aguda), cistitis hemorrágica y no hemorrágica, hiperuricemia, nefropatía por ácido úrico, nefrotoxicidad, neumonía o fibrosis pulmonar intersticial.

La acroleína es un metabolito que genera toxicidad vesical y cistitis hemorrágica. Deben indicarse al menos dos litros de agua/día para eliminar el metabolito y prevenir el daño. Cuando se indica en pulsos, puede adicionarse a la hidratación parenteral MESNA (Mercaptoetil sulfonato sódico), disminuyendo aún más la probabilidad de toxicidad vesical. (Díaz, 2008)

- Farmacocinética y Farmacodinamia

Luego de su absorción por vía digestiva, sufre una activación metabólica dependiente del sistema de citocromo P450 hepático formando 4-hidroxiciclofosfamida, un metabolito que se encuentra en equilibrio con su tautómero aldofosfamida. En las células tumorales, la aldofosfamida se cliva espontáneamente generando acroleína y fosforamida mostaza. Esta última sería la causante de los efectos citotóxicos y la acroleína induciría cistitis hemorrágica, uno de los efectos adversos más peligrosos de este fármaco. La actividad biológica de la ciclofosfamida se debe a la presencia de grupos bis-(2- cloroetil). Una de las cadenas 2-cloroetilo sufre una ciclización molecular, dando lugar a la formación de un compuesto de amonio cuaternario intermediario altamente reactivo que desencadena varias reacciones químicas complejas, que culminan en la alquilación del nitrógeno de los residuos de guanina del ADN. (Katzung, 2007)

3.11.5.3. Sirolimus:

- Mecanismo de Acción

Sirolimus se une también a FKBP12, pero, a diferencia de Tacrolimus, no inhibe la actividad de la Calcineurina. De hecho, el complejo Sirolimus-FKBP12 es un inhibidor altamente específico de la proteína TOR, una fosfatidilinositol-3-kinasa necesaria para la activación y subsecuente síntesis de p70s6k, una enzima que es crítica en la activación de la proteína ribosomal S6.

La inhibición de TOR previene la actividad de la kinasa p34cdc2, la que forma un complejo con la ciclina E, previniendo la eliminación de p27klp, un factor regulador negativo de las kinasas ciclina-dependientes (cdks), y de la proteína unidora del factor de iniciación eucarionte (eIF-4F), la cual es necesaria para la traslación proteica. Como resultado de estas actividades, Sirolimus inhibe la progresión de los LT desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular, **ver tabla No. 3.**(Díaz, 2008)

- Efectos adversos:

Éstos han sido bien categorizados y se dividen en metabólicos, hematológicos, dermatológicos y relacionados con la inhibición de factores de crecimiento. Los principales efectos adversos son la dislipidemia mixta, pancitopenia (trombocitopenia es lo más frecuente) y ligeras alteraciones en las enzimas hepáticas. Éstos dependen

de la dosis y, normalmente, pueden controlarse con la reducción de la misma. La neumonía intersticial es un problema creciente, que cede al suspender el medicamento.

Se ha reportado que más del 20% de los pacientes que recibieron terapia combinada con Sirolimus y CsA presentaron taquicardia, hipotensión, parestesias, astenia, fiebre, dolor abdominal, diarrea, prurito, anemia, trombocitopenia, edema periférico, artralgias y aumento de peso. A nivel humoral se observan hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipocalcemia, aumento de las enzimas hepáticas (GOT, GPT), hiperazoemia, hiperkalemia, lo anterior secundario al efecto sinérgico que existe entre ambas drogas (la combinación produce un efecto inhibitorio mil veces superior a cada una por separado). (Díaz, 2008)

- **Farmacocinética y Farmacodinamia**

La única presentación del sirolimús es la ingerible; su vida media es de unas 60 h, en promedio. Se absorben a muy breve plazo y su eliminación es similar a la de la ciclosporina y el tacrolimús, pues constituyen sustratos para el citocromo P450 3A Y la glucoproteína-P.

Por la razón comentada pueden surgir notables interacciones medicamentosas. Por ejemplo, la combinación de ciclosporina con sirolimús y everolimús puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos últimos al grado que se necesita la medición seriada de tales niveles. Los límites de dosis "ideales" de estos fármacos dependerán de su uso clínico. El sirolimús se ha usado eficazmente solo y en combinación con otros inmunodepresores (corticoesteroides, ciclosporina, tacrolimús y micofenolato mofetilo) para evitar el rechazo de aloinjertos de órganos sólidos. Se ha utilizado también como profiláctico y para tratar las enfermedades aguda y crónica de rechazo inverso resistentes al tratamiento con corticoesteroides, en quienes reciben trasplante de células progenitoras. (Katzung, 2007) (Díaz, 2008)

3.11.5.4. Mofetil micofenolato

- **Mecanismo de Acción:**

El MFM es una prodroga producida por varias especies de hongos del género *Penicillium*. A nivel hepático este fármaco es convertido mediante hidrólisis en su

metabolito activo, el ácido micofenólico, el cual inhibe de forma no-competitiva y reversible la actividad de la deshidrogenasa inosina-monofosfato (IMPDH) tipo I y II, las cuales participa durante la etapa S del ciclo celular. La IMPDH tipo I predomina en células en reposo, mientras que la tipo II es inducida y expresada en células en activación. El ácido micofenólico inhibe preferencialmente la IMPDH tipo II, **ver tabla No. 3.** (Díaz, 2008)

- Efectos tóxicos

Uno de los más frecuentes, y muchas veces limitantes, son las alteraciones gastrointestinales (diarrea y dispepsia). Otros efectos secundarios son: mielosupresión (principalmente neutropenia, anemia leve), aumento de las infecciones virales (CMV y HSV) y por *Candida albicans*. (Díaz, 2008)

- Farmacocinética y Farmacodinamia

El fármaco en cuestión se distribuye en presentaciones oral e intravenosa. La primera forma es metabolizada con rapidez hasta que se transforma en ácido micofenólico. No participa el sistema del citocromo P450 3A, pero aún así aparecen algunas interacciones medicamentosas. A menudo se miden en forma seriada las concentraciones plasmáticas del fármaco, como se hace con los inhibidores de la calcineurina y los PSI. (Katzung, 2007)

3.11.5.5. Leflunomida

Es un derivado del isoxazol, una prodroga que luego de ser absorbida es rápida y casi completamente metabolizada a su metabolito activo A77 1726 que posee tanto acción inmunomodulatoria como anti-inflamatoria. Su acción inmunomodulatoria depende fundamentalmente de su capacidad para inhibir la síntesis de novo de pirimidinas. A77 1726 actúa de manera reversible sobre la enzima mitocondrial limitante dihidroorato deshidrogenasa requerida para la síntesis de novo de rUMP52. La inhibición de esta enzima lleva a la reducción de los niveles intracelulares de rUMP y la consecuente reducción de la síntesis de ADN, ARN, el arresto en G1 del ciclo celular y la inhibición de la proliferación linfocitaria. En cuanto a su acción antiinflamatoria, A77 1726 inhibe la activación y expresión de NFκB52, que es

necesario para la activación de genes de varias citoquinas inflamatorias y metaloproteinasas. Además, A77 1726 aumenta la producción del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) e inhibe la producción de las citoquinas proinflamatorias TNF- α e IL-154. Además reduce la expresión de moléculas de adhesión endotelial, atenúa la interacción linfocito-endotelio y la extravasación linfocitaria., **ver tabla No. 3.** (Díaz, 2008)

- Efectos tóxicos

Las reacciones severas más importantes son las hepáticas. Aproximadamente un 5% de los pacientes presentan elevación de los niveles de transaminasas (generalmente no alcanzan a duplicar el valor basal), revirtiendo al suspender el fármaco. Sin embargo, se han reportado fallecimientos secundarios a insuficiencia hepática por Leflunomida; la combinación de ésta con Metotrexato incrementa la posibilidad de hepatotoxicidad.

Se describe en la práctica clínica baja de peso de hasta un 20% del peso corporal basal, generalmente en ausencia de síntomas gastrointestinales asociados, desconociéndose el mecanismo. Sin embargo, ésta rara vez obliga a suspender la terapia.

Alopecia reversible se presenta en cerca del 10% de los pacientes. Existen reportes aislados que implican a este fármaco con neuropatía periférica, pancitopenia y neumonía intersticial. (Díaz, 2008)

3.11.6. Otros fármacos citotóxicos

Los fármacos citotóxicos como la vincristina, metotrexato y citarabino, también poseen propiedades inmunodepresoras. El metotrexato se ha usado ampliamente en artritis reumatoide y en el tratamiento de la enfermedad de rechazo inverso. Los otros dos fármacos se pueden usar como inmunosupresores, aunque tal empleo no ha sido tan amplio como los antagonistas de purinas y no hay tanta certidumbre en sus indicaciones para la inmunodepresión. El empleo del metotrexato (que puede ser ingerido) al parecer es razonable en personas con reacciones idiosincrásicas a los antagonistas de purinas. Se ha utilizado al antibiótico dactinomicina con algunos buenos resultados, para el momento en que amenaza el rechazo de un riñón trasplantado. La vincristina al parecer es muy útil contra la púrpura trombocitopénica

idiopática que es resistente al tratamiento con prednisona. El alcaloide afín de la vinca, la vinblastina, evita la desgranulación in vitro de las células cebadas al unirse a los microtúbulos intracelulares y evitar la liberación de histamina y otros compuestos vasoactivos. La pentostatina es un inhibidor de la desaminasa de adenosina que se utiliza fundamentalmente como antineoplásico para combatir cánceres linfoides, y con ella se obtiene una linfopenia profunda. Se le utiliza a menudo en la enfermedad de rechazo inverso resistente a corticoesteroides después del trasplante de células progenitoras alógenas y también en regímenes preparatorios antes de dichos trasplantes para obtener inmunodepresión profunda que evite el rechazo del aloinjerto. (Katzung, 2007)

Tabla No. 3 Drogas inmunosupresoras: resumen de sus blancos y mecanismos moleculares de acción

Droga inmunosupresora	Mecanismo de acción
Corticosteroides	Transrepresión de factores de transcripción como NF- κ B y AP-1
Ciclosporina A	Complejo ciclosporina A-ciclofilina: Inhibición de calcineurina
Tacrolimo	Complejo tacrolimo-FKB12: Inhibición de calcineurina
Azatioprina	Análogo de purinas: Inhibición de síntesis de purinas
Ciclofosfamida	Presencia de grupos bis-(2-cloroetil): Agente alquilante del ADN
Sirolimus	Complejo sirolimus-FKB12: Inhibición de la actividad de quinasa de mTOR, inhibición del ciclo celular
mofetil micofenolato	Inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa: Inhibición de la síntesis de novo de purinas
Leflunomida	Inhibidor de la dihidroorato deshidrogenasa: Inhibición de síntesis de novo de pirimidinas
OKT3	Unión al TCR, bloquea la activación del linfocito T
Basiliximab	Anti Tac quimérico: Inhibe señalización vía el receptor de IL-2
Daclizumab	Anti Tac humanizado: Inhibe señalización vía el receptor de IL-2

NF- κ B: factor de transcripción kappa B; TCR: Receptor de linfocitos T (Lieberman, et al., 2008)

3.11.7. Anticuerpos antilinfocitarios

3.11.7.1. Anticuerpos policlonales

Las globulinas antilinfocíticas (ALG) y antitimocíticas (ATG) equinas (Atgam® y linfoglobulina®) y de conejo (Timoglobulina®) son anticuerpos policloclonales obtenidos tras un proceso de purificación del suero de animales hiperinmunizados con

timocitos o linfocitos humanos. No se conoce todos los tipos de anticuerpos presentes en estos sueros, y esta variabilidad, aunque siempre dentro de unos límites testados y aceptados, puede explicar la heterogeneidad de la respuesta terapéutica. Un inconveniente, es la diferencia existente en la potencia y toxicidad de un lote a otro. No actúan selectivamente, ya que durante el tratamiento se ofertan una gran cantidad y variedad de anticuerpos que se fijan a diversos determinantes antigénicos de los linfocitos T del paciente provocando la lisis linfocitaria. La mayoría de los efectos adversos se deben a las proteínas heterólogas que se infunden, destacando la fiebre, los escalofríos, artralgias y en ocasiones reacciones anafilácticas. Un 5-10% de los pacientes desarrollan leucopenia y trombocitopenia.

Se utilizan durante los primeros días postrasplante, no sobrepasando generalmente los 14 días, con la finalidad de proteger al injerto durante esta fase crítica, mientras se consiguen niveles terapéuticos de CsA, sobre todo en pacientes de alto riesgo. (Katzung, 2007)

3.11.7.2. Anticuerpos monoclonales murinos

(Muromonab-CD3 (OKT3))

Fue el primer anticuerpo CD3 aprobado para uso en trasplantes. Se trata de una Ig2 α dirigida contra la cadena ϵ del CD3 del TCR, que bloquea el reconocimiento antigénico conduciendo a una rápida desaparición de los linfocitos T CD3+ de la circulación. Se sintetiza mediante técnicas de hibridación y clonación, obteniendo al final del proceso una solución purificada de inmunoglobulinas homogéneas, con una reactividad contra linfocitos T medible, totalmente constante y reproducible entre lotes.

Una de las reacciones adversas más frecuentes, que suele ocurrir tras las primeras administraciones, es el síndrome de liberación de citocinas, que cursa con fiebre, náuseas, hipotensión y disnea.

Más grave aunque menos frecuente, es el edema pulmonar y las reacciones de anafilaxia, también produce un aumento de la incidencia de reacciones oportunistas y procesos linfoproliferativos a los 12 meses de tratamiento. (Katzung, 2007)

3.11.7.3. Antagonistas del TNF- α :

Esta citoquina es liberada desde monocitos, macrófagos y LT. Es capaz de promover gran respuesta inflamatoria, punto central en la patogénesis de la AR. Diversos agentes biológicos tienen como blanco esta citoquina. (Díaz, 2008)

3.11.7.4. Etanercept:

Corresponde a una proteína de fusión, que combina la porción de unión (paratopo) del receptor humano tipo 2 de TNF (TNFR2) con la región Fc de la IgG1 humana. A diferencia del TNFR1, el TNFR2 es un receptor de membrana constitutivo presente en todos los tipos celulares, salvo en LT en reposo y hematíes, que además puede ser inducido por sobreestimulación. Posee capacidad de unión a TNF-a y b. (Díaz, 2008)

3.11.7.5. Infliximab:

Anticuerpo recombinante quimérico que contiene secuencias derivadas de la región Fc de la IgG1 humana y regiones variables de ratón. Se une con alta afinidad al TNF-a soluble y unido a la membrana, impidiendo la unión de ésta con su receptor. Infliximab determina la muerte de células que expresan TNF-a a través de citotoxicidad mediada por anticuerpos y dependiente de C'.

Adalimumab: Corresponde a un anticuerpo monoclonal recombinante tipo IgG1 completamente humano, que se une específicamente y con alta afinidad al TNF-a, impidiendo la unión de éste a su receptor y lisando las células que lo expresan en su membrana. (Díaz, 2008)

- Efectos adversos:

Los tres fármacos previamente descritos presentan similares reacciones adversas, entre las que destacan las infecciones (incluyendo TBC e infecciones oportunistas), enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple) y autoinmunes (LES, vasculitis), falla cardíaca congestiva, enfermedades hepáticas, cáncer, anormalidades hematológicas (anemia aplásica y linfoma) y reacciones relacionadas con la administración del agente.(46, 105) Se describe también formación de anticuerpos neutralizantes (anti-agente) y no neutralizantes (ANA, anti-DNA). Para prevenir la aparición de los primeros, se recomienda el uso previo al inicio de la terapia biológica

de otros inmunosupresores, los que además mejoran la duración de la respuesta terapéutica. (Díaz, 2008)

Antagonista de la IL-1: Esta IL es producida por monocitos, macrófagos y algunas células sinoviales y posee efectos inflamatorios relacionados con la inducción de la síntesis de IL-6 y COX-2. Su acción es regulada por un antagonista específico del receptor de IL-1 (IL1Ra). En contraste con el TNF- α , que se encuentra predominantemente en las etapas iniciales de la AR, la IL-1 es detectada tiempo después del inicio de la enfermedad, por lo cual se justifica el uso de agentes bloqueadores de IL-1 en todas las etapas de la AR. (Díaz, 2008)

3.11.7.6. Anakinra:

Es el primer agente biológico que ha sido desarrollado específicamente con un receptor antagonista de la IL-1, siendo derivado de IL-1Ra endógeno. Anakinra bloquea la actividad de la IL-1 en la membrana sinovial, reduciendo la inflamación y el proceso destructivo asociado a la AR. Compite por la unión al IL-1RI con la IL-1 α y con la IL-1 β .

- Efectos adversos:

En el 50%-80% de los pacientes se presenta irritación en el sitio de inyección, generalmente de leve cuantía, y se resuelve dentro de pocas semanas. El riesgo de infecciones bacterianas se encuentra aumentado. Casos aislados de neutropenia y trombocitopenia reversible también han sido descritos. (Díaz, 2008)

3.11.7.7. Anticuerpos ANTI-CD20:

La molécula CD20 es una proteína hidrofóbica transmembrana, que se expresa en los linfocitos pre-B y LB maduros, además de la mayoría de los linfomas no-Hodgkin de células B. Regula los primeros pasos de la activación del ciclo celular y diferenciación, actuando además como canal de calcio. No existe libre en circulación, por lo que una droga que reaccione con CD20 no será neutralizante hasta que se une a la célula target. (Díaz, 2008)

3.11.7.8. Rituximab:

Es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano) que reacciona con la molécula CD20. Está formado por la región constante de la cadena kappa humana y la región variable murina de la cadena liviana y pesada. La región constante de la cadena pesada pertenece a la IgG1.

- Mecanismo de acción:

Tres diferentes mecanismos han sido propuestos para la eliminación de los LB, los que incluyen la citotoxicidad mediada por anticuerpos, por complemento y la estimulación de la vía de la apoptosis, lo que determina un rápido descenso de los LB circulantes y con esto de la producción de autoanticuerpos.

- Reacciones adversas:

La fiebre constituye la reacción adversa más frecuente (43%), que puede estar acompañada de escalofríos, hipotensión ortostática (10%) y broncoespasmo (8%). Otros efectos incluyen trombocitopenia, anemia, neutropenia, depleción de células B y aumento de la susceptibilidad a infecciones por agentes no oportunistas. Las reacciones adversas relacionadas con la administración parenteral son náuseas, urticaria o exantema, fatiga, cefalea, prurito, broncoespasmo, disnea, angioedema, rinitis, vómitos, hipotensión transitoria, rubor, arritmia. Con menor frecuencia se registraron exacerbación de trastornos cardiacos preexistentes como angina e insuficiencia cardiaca. Estos efectos se observan dentro de las dos horas de realizada la infusión parenteral y desaparecen al descender la velocidad de infusión, disminuyendo con las infusiones posteriores. (Díaz, 2008)

En la **tabla No. 4** se puede observar las dosis empleadas por cada familia terapéutica y cada medicamento inmunosupresor descrito anteriormente.

Tabla No.4

Familia terapéutica	Fármaco	Terapia de inducción		Terapia de mantenimiento
		Dosis	Niveles	Niveles -Comentarios
Corticosteroides	Prednisona	125-500 mg 0,5 mg/kg/d (descenso progresivo)		Valorar eliminación progresiva con dosis de 10 mg al tercer mes y 5 mg al sexto. Posible suspensión al año en 75%
Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina (S. Neoral)	8-10 mg/kg/d (oral) 3 mg/kg/d (iv)	C-0 = 150-250 ng/ml C-2 = 1400-1800	C0 = 75-150 ng/ml C2 = 400-800 ng/ml
	Tacrolimus (Prograf)	0,2 mg/kg/d (oral) 0,04 mg/kg/d (iv)	10-15 ng/ml	5-10 ng/ml
Inhibidores de la síntesis de nucleosidos	MMF ⁽¹⁾	1-2 g/d	2-4 ng/ml	1-4 ng/ml
	EC-MPA ⁽²⁾	620-1440 ng/ml	2-4 ng/ml	1-4 ng/ml
	Azatioprina	1-3 mg/kg/d		1-1,5 mg/kg/d
Inhibidores de m-TOR	Strólimus	2-5 mg/d	5-15 ng/ml	5-10 ng/ml (10-18 si monoterapia) (4 horas tras la CyA)
	Everólimus	1,5-3 mg/d	4-8 ng/ml	-8 ng/ml (8-12 si monoterapia)
Anticuerpos policlonales anti-linfocito	ATG ⁽³⁾	1,25-5 mg/kg/d (5-10 dosis)	Controles de CD4 y hemograma (leucos y plaquetas)	Realizar profilaxis para CMV, VEB
Anticuerpos monoclonales anti-linfocito	OKT3	2,5-5 mg/día 5-10 dosis	Controles de CD3	Realizar profilaxis para CMV y VEB. Mayor riesgo ELPP ⁽⁴⁾
	Baxiliximab	20 mg iv dosis día 0 y día 4		
Anti CD25	Daclizumab	1 mg/kg/día (iv) 2 a 5 dosis cada 15 días.		

Inmunosupresión: modos de empleo.

- (1) MMF = Micofenolato Mofetil (CellCept).
- (2) EC-MPA = Ácido micofenólico con cubierta entérica (Myfortic).
- (3) ATG = Globulina antitímocito o Timoglobulina.
- (4) ELPP = Enfermedad linfoproliferativa postrasplante. (Martin & Errasti, 2006)

3.12. Investigaciones Realizadas

3.12.1. Estudios a Nivel Internacional:

Según Jasso. L. et al. (2009): En un lapso de seis años, de 65,864 ingresos hospitalarios en el Children's Hospital de Columbus, Ohio, hubo 565 RAM (0.85 por cada 100 ingresos). Los reportes voluntarios por el personal de salud fueron por el farmacéutico clínico en 69.1%, mientras que los médicos sólo lo hicieron en 5.3% de los casos, y los restantes porcentajes se distribuyeron entre las enfermeras, estudiantes de farmacia, residentes de pediatría, y otros, que se identificaron al revisar las historias clínicas.

El tratamiento para aliviar los signos o síntomas de las RAM se hizo necesario en 72% de los que presentaron las reacciones, con medicamentos que en 55.7% de los casos se administraron por vía intravenosa, y el restante por otras vías; 72.9% de las niños requirieron de al menos dos medicamentos para tratar las consecuencias de la reacción. Las RAM fueron inesperadas en 65.0%; 18.2% por sobredosis, 15.6% por un efecto exagerado, mientras que por una interacción medicamentosa sucedió en 1.9%; 20.7% de las RAM se consideraron que eran prevenibles, y el restante como no prevenibles. Las consecuencias para los menores de seis meses fue que 4.3% requirieron de incremento en la monitorización del niño sin daño para él, 8.7% necesitó intervención terapéutica o tuvo daño temporal, y 6.1% requirió de hospitalización inicial o prolongada, sin presentarse ningún caso con daño permanente; 19.0% desarrolló un cuadro de tal gravedad, que denominaron de "casi muerte", sin referirse un solo deceso. (Jasso.L, 2009)

Recientemente, se estimó a nivel nacional en EUA, que entre los años 2004 y 2005, 158,520 menores de 18 años de edad asistieron a un servicio de urgencias como consecuencia de un evento adverso al medicamento (EAM).

La sobredosis no intencionada dio cuenta de 44.9%, las reacciones alérgicas 35% y las RAM 12.6%. Los antimicrobianos, analgésicos y los utilizados para problemas de las vías respiratorias, fueron la causa de las RAM en 25.2, 13.7 y 10.6%, respectivamente, y alrededor de uno por cada 10 requirieron de hospitalización o de mayor días de estancia. (Jasso.L, 2009)

En un período de 15 años en Suiza, se identificaron 5,771 reportes de RAM en niños menores de 16 años de edad de una población pediátrica cercana a 1.7 millones. Tuvieron un promedio de reportes por año de 385. Las reacciones más frecuentes fueron, en el sitio de la aplicación en 24%, fiebre en 12% y exantema en 6.7%. El grupo con mayor número de reportes fue el de vacunas con 63.8%, seguido con 10.1% por los antibióticos de uso sistémico; 13% de los niños sufrió una RAM grave, y 0.14% de los fallecimientos estuvieron relacionados con los medicamentos. El 9% no se había recuperado al momento del reporte y 1% se recuperaron con secuelas. (Jasso.L, 2009)

La incidencia total de 1,087 RAM, que se presentaron en un período de 10 años en un hospital pediátrico de tercer nivel en California, fue de 1.6%. La intensidad en 89% de los casos fue etiquetada como leve a moderada, mismas que se ubicaron en las salas de pediatría general y en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN); las moderadas se asociaron con el uso de penicilinas, cefalosporinas y vancomicina. Las RAM etiquetadas como graves o letales representaron 11%, mismas que en la mayoría de los casos fueron la causa del ingreso al hospital u ocurrieron durante la cirugía, y con ciertos medicamentos como anticonvulsivantes y antineoplásicos. Aunque la notificación de los médicos ocurrió en 93% de las RAM, sólo en 29% se documentó en el expediente clínico. (Jasso.L, 2009)

Durante un período de cinco meses en un hospital pediátrico de Brasil, en el año 2001, se identificaron 420 eventos de RAM, lo que representó una incidencia acumulada de 12.5%, la piel fue el órgano más afectado en 49% de los casos, y los antibióticos dieron cuenta de 53.2% de las reacciones; 97% fueron leves a moderadas y la causalidad fue probable en 57.5%. Durante un período de observación de sólo una semana, encontraron en un hospital regional pediátrico de Francia que cuatro de 260 niños ingresaron como consecuencia de una RAM, y que seis más la desarrollaron durante la hospitalización.

Con base en los hallazgos de la presencia de EAM en 63 servicios de urgencias de EUA de niños menores de 12 años de edad entre los años 2004 y 2006, a los que se les prescribieron medicamentos para la tos y el catarro común, se estimó que se tratarían un total anual de 7,091 niños por EAM relacionados con sustancias para estos casos, lo que representa 5.7% del total de las visitas a urgencias en relación con el resto de los

medicamentos. El mayor porcentaje de las visitas a urgencias fue de niños entre los dos y cinco años de edad (64%). La ingestión no supervisada de los medicamentos dio cuenta de 66% de las visitas, mientras que la de otros medicamentos diferentes a los de tos y catarro común fue de 47%.

En 1,689 niños que asistieron a consultorios ambulatorios en Boston, que tuvieron un total de 2,155 prescripciones, 243 desarrollaron RAM, lo que representó 14%, de las que 23% era prevenible y el restante no prevenible, identificándose mayor frecuencia de reacciones en los niños cuyos padres tenían un deficiente dominio del idioma inglés o que eran de menor nivel socioeconómico.

En México se publica un artículo relacionado con los errores médicos durante el proceso de prescripción, en el que se encontró en una primera fase al revisar los expedientes, que 53% tuvieron uno o más errores y que después de una estrategia de difusión de medidas correctivas disminuyó a 17.6%.

Es importante aclarar que el concepto de errores médicos, incluye no sólo el proceso de la prescripción, sino también el de dispensación, administración, monitoreo del paciente y el proceso administrativo de los medicamentos, cada uno de los cuales tienen diferentes causas de error, como son fallas en la escritura de las unidades de medida, equivocaciones en el punto decimal, en la vía de administración, en el tiempo de infusión, en la interpretación del personal encargado de la dosis o de la preparación, en la vía de administración, en la dilución de algunos medicamentos, en el etiquetado, en la interacción medicamentosa, o en la monitorización de ciertos exámenes de laboratorio cuando se administran algunos medicamentos. (Jasso.L, 2009)

Por los datos que han sido reportados es fundamental controlar la eficacia y seguridad de los medicamentos que se presentan en condiciones reales, una vez puestos a la venta, los tratamientos nuevos y todavía poco contrastados desde el punto de vista médico.

Por regla general se necesita más información sobre el uso del fármaco en grupos de población concretos, en especial los niños, las mujeres embarazadas y los ancianos, y

sobre el nivel de eficacia y seguridad que ofrece un producto tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, sobre todo combinado con otros medicamentos.

(Jasso.L,2009)

En el año 2013, N. Riva. Et al. de la Farmacia Hospitalaria, Órgano de expresión Científica de la Sociedad Española. Publicó un artículo sobre Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico, con el fin de desarrollar un programa de farmacovigilancia de pacientes pediátricos trasplantados hepáticos y renales centrado en inmunosupresores calcineurínicos del Hospital de Pediatría JP, Garrahan de Argentina. Concluyendo que este era el primer proyecto en América Latina que propone y desarrolla el estudio cuali-cuantitativo intensivo de RAM a inhibidores de calcineurina en trasplante pediátrico renal y hepático. Es necesario estimular la notificación espontánea así como continuar el seguimiento de RAM a mediano y largo plazo para mejorar la calidad de vida del paciente trasplantado.

3.12.2. Estudios Realizados en Guatemala

En mayo de 2011, Mazariegos. O, realizó una investigación titulada: Seguimiento del Programa de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt en el Departamento de Estomatología. En la cual concluyó que los especialistas mostraron un conocimiento 58% deficiente, 28% medio y 14% suficiente durante el pre-test, mientras que en el post-test estuvieron entre un conocimiento 14% medio, 64% suficiente y 21% excelente, siendo ellos los que mejor progreso evidenciaron en comparación con residentes y paramédicos y que entre las reacciones adversas mencionadas por los encuestados se encontraban leves como mareos, náuseas, confusión hasta otras más graves como edema, hemorragia, taquicardia.

En abril de 2012, Pozuelos. T, realizó una investigación titulada: Farmacovigilancia del tratamiento con antirretrovirales en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt (Estudio retrospectivo del año 2007 al 2011), en donde concluye que las reacciones adversas que obligaron el cambio de esquema antirretroviral fueron: neuropatía periférica, lipodistrofia, anemia, psicosis, pesadillas, náuseas, rash, Síndrome de Steven Johnson, hepatopatía dislipidemia, disminución de peso, cirrosis hepática, alteración de la conciencia, acidosis láctica, daño renal, toxicidad

mitocondrial, nefrotoxicidad, Síndrome de Meniere, Cefalea, Síndrome convulsivo, hipertensión y aumento de la glucosa. Y que de los 2348 pacientes que tuvieron cambio de esquema de tratamiento, 445 pacientes fueron por aparición de efectos adversos a los antirretrovirales. Y que el efecto adversó con mayor prevalencia para la estavudina fue a neuropatía periférica con un 18.28%, con una clasificación según su grado de gravedad de grado II, III y IV.

En agosto de 2012, Aroche. G, realizó una investigación titulada: Programa de Farmacovigilancia en la Unidad de Hemato-Oncología de adultos, del Departamento de Medicina Interna, dirigido a pacientes Hospitalizados con diagnósticos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) del Hospital Roosevelt. Concluye que el mayor porcentaje de reacciones adversas de acuerdo a la fase de tratamiento en la que se encontraban fueron: en la fase de inducción las náuseas se presentaban en un 54% para LLA y en un 45% para la LMA, mientras que en la fase de consolidación en un 35% para la LLA y un 37% para la LMA. Mientras que la diarrea presentada en la LLA fue de un 28% tanto en la fase de identificación como en la consolidación y en un 25% en la base de inducción de la LMA.

En mayo de 2013, Méndez. S, realizó una investigación titulada: Farmacovigilancia en pacientes que inician terapia antirretroviral en la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt, presenta un estudio, en donde concluye que el 86 y 89% de los pacientes que tomaron el tratamiento de Tenofovir/ Emtricitabina + Efavirenz (TDC/FTC + EFV) y Zidovudina+ Lamivudina+ Efavirenz (AZT + 3TC +EFV), respectivamente manifestaron tener reacciones adversas. Los 5 esquemas presentaron como reacción adversa: náusea, dolor abdominal y dolor de cabeza. Observándose una disminución en las reacciones adversas conforme el paso del tiempo.

En mayo de 2013, Rodríguez. M. & Morales. C. realizó una investigación titulada: Programa de Farmacovigilancia dirigido a pacientes que utilizan medicamentos para el trastorno del estado de ánimo y tratamiento (Fase II)(Validación de guías de control de efectos adversos). Concluye que luego de pasar el algoritmo de causalidad, se determinó que la guía de control de efectos adversos y la hoja de recolección de datos logró identificar efectos adversos probables, posibles y condicionales.

En octubre del 2014, Ramírez. E. realizó una investigación titulada: “Programa de Farmacovigilancia en la unidad de Hemato-Oncología de adultos, del departamento de Medicina Interna, dirigido a pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgking del Hospital Roosevelt”. Concluyendo que el signo mayoritario en reacciones adversas que involucran piel y tejido subcutáneo de los pacientes con diagnósticos de LNH es alopecia con un 85%, seguido por eritema con un 25 % en la totalidad de los pacientes. Y que la Ciclofosfamida, Doxorubicina y Vincristina son causantes de los efectos gastrointestinales mientras que las reacciones dermatológicas se le atribuyen a la Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona y las reacciones generales es probable que se manifiesten debido a la administración de la totalidad de medicamentos que se administran en la quimioterapia esto de acuerdo al algoritmo de Karch y Lasagna

4. JUSTIFICACIÓN

Los programas de farmacovigilancia se diseñaron para realizar el control y la evaluación de los datos de seguridad de los productos farmacéuticos durante todo su ciclo de vida y hasta el retiro de la comercialización con el fin de contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz.

Actualmente en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt no cuenta con un programa de Farmacovigilancia, el cual permita identificar si existe evidencia sobre problemas que se estén cursando en relación a los medicamentos inmunosupresores que deben administrarse a pacientes que han sido sometidos a un trasplante renal; por lo tanto la implementación de dicho programa, permitirá establecer el diseño de estrategias y esquemas de intervención que detecten y disminuyan el riesgo de aparición de los resultados negativos de la medicación, así como realizar notificaciones correspondientes al Subcomité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt, para ayudar a corregir las causas que los producen, con el fin de velar por el cuidado y seguridad de los pacientes, contribuyendo con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir el rechazo del órgano trasplantado y maximizando sus beneficios.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General:

- 5.1.1.** Generación de un Programa Sistemático de Farmacovigilancia en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.

5.2. Objetivos Específicos:

- 5.2.1.** Extender el programa de farmacovigilancia implementado en el Hospital Roosevelt al servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.
- 5.2.2.** Evaluar las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos inmunosupresores, alentando una utilización segura, racional y más eficaz.
- 5.2.3.** Determinar la incidencia de Reacciones Adversas al Medicamento (RAM), en los pacientes con trasplante renal.
- 5.2.4.** Fomentar la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud de la unidad.

6. HIPÓTESIS

Este estudio no incluye hipótesis por tratarse de un estudio descriptivo.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Universo y Muestra del estudio

7.1.1. Universo de Trabajo

7.1.1.1. Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.

7.1.2. Muestra

7.1.2.1. Pacientes del Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, que fueron trasplantados desde el año 2009, hasta julio del 2015 y actualmente tienen tratamiento inmunosupresor, los cuales se presentan a consulta externa cada dos meses.

7.2. Criterios:

7.2.1. Criterios de Inclusión:

7.2.1.1. Pacientes pediátricos que asisten a la consulta externa del Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, que hayan sido trasplantados y que actualmente llevan tratamiento farmacológico inmunosupresor.

7.2.2. Criterios de Exclusión:

7.2.2.1. Pacientes que fueron trasplantados pero ya no continuaban con terapia en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.

7.2.2.2. Pacientes a los que no se tuvo acceso a entrevista.

7.2.2.3. Pacientes con reciente fecha de trasplante por lo cual no tenían historial clínico, ni habían presentado efectos adversos.

7.3. Materiales:

7.3.1. Recursos Humanos:

7.3.1.1. Investigadora: Br. Stefanie Michele Juárez Arias.

7.3.1.2. Asesora: M.Sc Eleonora Gaitán Izaguirre

7.3.1.3. Co-Asesor: Dr. Edgar Alfredo Reyes Cuellar

7.3.1.4. Revisora: Licda. Sofía Magnolia Marroquín Tintí

7.3.1.5. Pacientes: Pacientes que asistieron a la consulta externa del Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, que recibieron trasplante renal y poseen un esquema de tratamiento inmunosupresor.

7.3.2. Equipo:

- Computadora
- Fotocopiadora
- Impresora

7.3.3. Instrumentos:

- Perfiles Farmacoterapéuticos
- Guías de control de efectos adversos
- Boletas de Notificación Espontánea
- Paquete Office de computación

7.3.4. Otros:

- Lapiceros
- Tinta
- Hojas bond
- Trifoliales, boletas, libros e internet.

7.4. Metodología a Utilizar

7.4.1. Diseño de la Investigación

7.4.1.1. El estudio es de tipo descriptivo, se realizó por revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes trasplantados del 2009 a julio 2015 y análisis prospectivo por farmacovigilancia activa de trasplantados.

7.4.2. Metodología:

- Se realizó la revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico utilizado en Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt luego de un trasplante renal.
- Se elaboraron las guías de control de efectos adversos de cada medicamento, dirigido a pacientes pediátricos con trasplante renal y que cuentan con tratamiento farmacológico inmunosupresor, por medio de pictogramas.
- Se realizó la validación de Guías de control por medio de entrevistas a familiares de los pacientes, quienes evaluaron la pertinencia de los instrumentos a utilizar y se realizaron cambios y/o mejoras.
- Se utilizaron las guías de control de efectos adversos, las cuales facilitaron la recolección de datos obtenidos por las entrevista a pacientes que acudieron a la Consulta Externa del Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.
- Se realizó la revisión de los expedientes clínicos de cada paciente, para recolectar los datos sobre efectos adversos que se efectuaron desde el momento de trasplante hasta diciembre del 2015 (tiempo en que el paciente había tomado el tratamiento inmunosupresor).
- Se realizó la descripción y resumen de datos a través de tablas de frecuencias relativas y absolutas.
- Se clasificó el tipo y la gravedad de cada reacción adversa, utilizando el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna.
- Se realizó la capacitación del personal de salud del Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, en el manejo de guías de control de efectos adversos y hojas de notificaciones espontáneas, para el seguimiento del Programa de Farmacovigilancia.

8. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos por revisión retrospectiva y farmacovigilancia activa en 40 pacientes que asistieron a la consulta externa del Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, en forma de gráficas, incluyendo la información necesaria para dar soporte a los resultados principales.

Cuadro No. 1 “Datos Generales de los pacientes que asistieron a consulta externa al Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt”.

Genero	No. de Pacientes
Femenino	19
Masculino	21
Rango de Edad	No. de Pacientes
8-11	4
12-15	16
16-18	20

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt” durante el primer semestre del año 2015.

Tabla No. 5 “Tiempo (en meses) transcurrido desde la fecha de trasplante hasta diciembre 2015, de pacientes que asistieron a consulta externa al Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt”.

Pacientes Evaluados	Tiempo transcurrido desde fecha de Trasplante (en meses)
11	0 a 12
8	13 a 24
5	25 a 36
6	37 a 48
5	49 a 60
3	61 a 84
2	85 a 120
Total: 40 pacientes	

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt” durante el primer semestre del año 2015.

Tabla No. 6 “Efectos adversos encontrados por estudio retrospectivo (Historias Clínicas de los pacientes), que asistieron a consulta externa al Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt”.

Clasificación CIE-10*	Reacción Adversa	Reacciones Totales
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00–B99)	Sépsis	2
Infecciones virales caracterizadas por lesiones de la piel y de las membranas mucosas (B00–B09)	Monoliasis oral	4
Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos, y ciertos trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad (D50–D89)	Anemia	9
Trastornos mentales y del comportamiento (F00–F99)	Ansiedad	5
Enfermedades del sistema nervioso (G00–G99)	Cefalea	3
Enfermedad del Ojo y sus anexos (H00–H59)	Astigmatismo	3
	Ceguera neurosensorial	1
Enfermedades del sistema circulatorio (I00–I99)	Hipertensión	3
Enfermedades del sistema respiratorio (J00–J99)	Faringitis	1
Enfermedad del Aparato Digestivo (K00–K93)	Diarrea	22
	Dolor Abdominal	6
	Esofagitis	1
	Gastritis	2
Enfermedades de la Piel y Tejido Subcutáneo (L00–L99)	Exantema macropapular	1
	Acné	1
Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo (M00–M99)	Artralgia	1
	Dolor de Extremidades	3
	Dolor Óseo	2
Enfermedades del Aparato Genitourinario (N00–N99)	Irregularidades Menstruales	2
Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte (R00–R99)	Anorexia	4
	Aumento de Peso	1
	Perdida de peso	1
	Disuria	1
	Dolor Epigástrico	4
	Fiebre	8
	Flatulencias	2
	Incontinencia Urinaria	1
	Náuseas	4
	Retraso en el crecimiento	7
	Vómitos	4

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt” durante el primer semestre del año 2015.

*CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, decima edición.

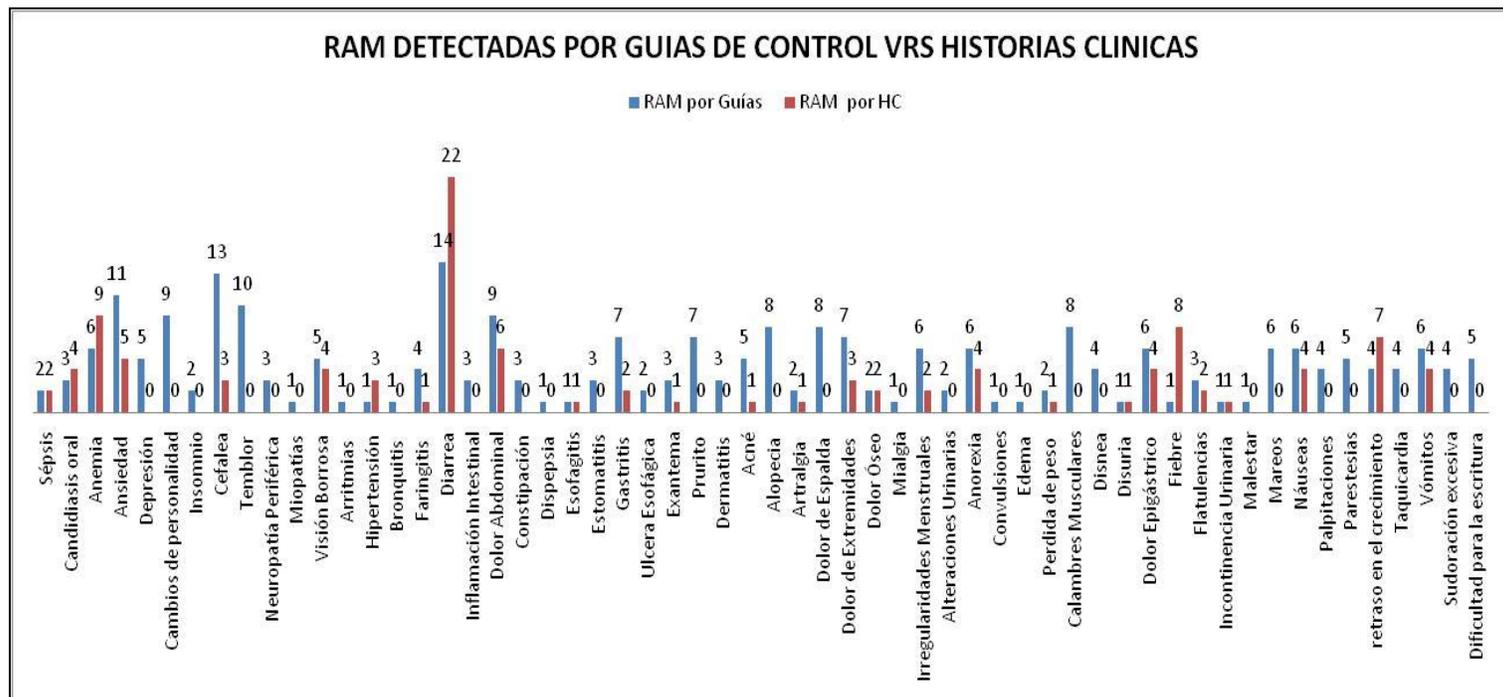
Tabla No. 7 “Efectos adversos asociados a cada Inmunosupresor, reportados por medio de las guías de control de Efectos adversos, que asistieron a consulta externa al Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt”.

CLASIFICACIÓN CIE-10	Reacción Adversa	Tacrolimus	Micofenolato de Sodio	Azatioprina	Prednisona	Total de RAM por Guías
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00–B99)	Sépsis	-	2	-	-	2
Infecciones virales caracterizadas por lesiones de la piel y de las membranas mucosas (B00–B09)	Candidiasis oral	-	3	-	-	3
Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos, y ciertos trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad (D50–D89)	Anemia	6	-	-	-	6
Trastornos mentales y del comportamiento (F00–F99)	Ansiedad	-	-	-	11	11
	Depresión	-	-	-	5	5
	Cambios de personalidad	-	-	-	9	9
Enfermedades del sistema nervioso (G00–G99)	Insomnio	2	-	-	-	2
	Cefalea	13	-	-	-	13
	Temblor	10	-	-	-	10
	Neuropatía Periférica	3	-	-	-	3
	Miopatías	-	-	-	1	1
Enfermedad del Ojo y sus anexos (H00–H59)	Visión Borrosa	5	-	-	-	5
Enfermedades del sistema circulatorio (I00–I99)	Arritmias	1	-	-	-	1
	Hipertensión	-	-	-	1	1
Enfermedades del sistema respiratorio (J00–J99)	Bronquitis	1	-	-	-	1
	Faringitis	4	-	-	-	4
Enfermedad del Aparato Digestivo (K00–K93)	Diarrea	10	4	-	-	14
	Inflamación Intestinal	3	-	-	-	3
	Dolor Abdominal	-	4	-	5	9
	Constipación	-	3	-	-	3
	Dispepsia	-	1	-	-	1
	Esofagitis	-	-	1	-	1
	Estomatitis	-	-	1	2	3
	Gastritis	-	-	-	7	7
	Úlcera Esofágica	-	-	-	2	2
Enfermedades de la Piel y Tejido Subcutáneo (L00–L99)	Exantema	-	-	3	-	3
	Prurito	7	-	-	-	7
	Dermatitis	-	-	-	3	3
	Acné	5	-	-	-	5

	Alopecia	8	-	-	-	8
Enfermedades del sistema Osteomuscular y del tejido conjuntivo (M00-M99)	Artralgia	-	-	2	-	2
	Dolor de Espalda	7	1	-	-	8
	Dolor de Extremidades	7	-	-	-	7
	Dolor Óseo	-	-	-	2	2
	Mialgia	-	-	1	-	1
Enfermedades del Aparato Genitourinario (N00-N99)	Irregularidades Menstruales	-	-	-	6	6
	Alteraciones Urinarias	2	-	-	-	2
Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte (R00-R99)	Anorexia	2	-	-	4	6
	Convulsiones	1	-	-	-	1
	Edema	-	-	-	1	1
	Perdida de peso	-	-	-	2	2
	Calambres Musculares	8	-	-	-	8
	Disnea	-	4	-	-	4
	Disuria	-	1	-	-	1
	Dolor Epigástrico	6	-	-	-	6
	Fiebre	1	-	-	-	1
	Flatulencias	-	3	-	-	3
	Incontinencia Urinaria	-	-	-	1	1
	Malestar	-	-	1	-	1
	Mareos	3	2	1	-	6
	Náuseas	6	-	-	-	6
	Palpitaciones	-	-	-	4	4
	Parestesias	5	-	-	-	5
	retraso en el crecimiento	-	-	-	4	4
	Taquicardia	4	-	-	-	4
	Vómitos	6	-	-	-	6
	Sudoración excesiva	4	-	-	-	4
Otros No Clasificados	Dificultad para la escritura	5	-	-	-	5
Total de Recurrencias de efectos adversos		145	28	10	70	253

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt” durante el primer semestre del año 2015.

Gráfico No.1 Cantidad de Reacciones Adversas detectadas por medio de Guías de Control Vrs Historias Clínicas de los pacientes.



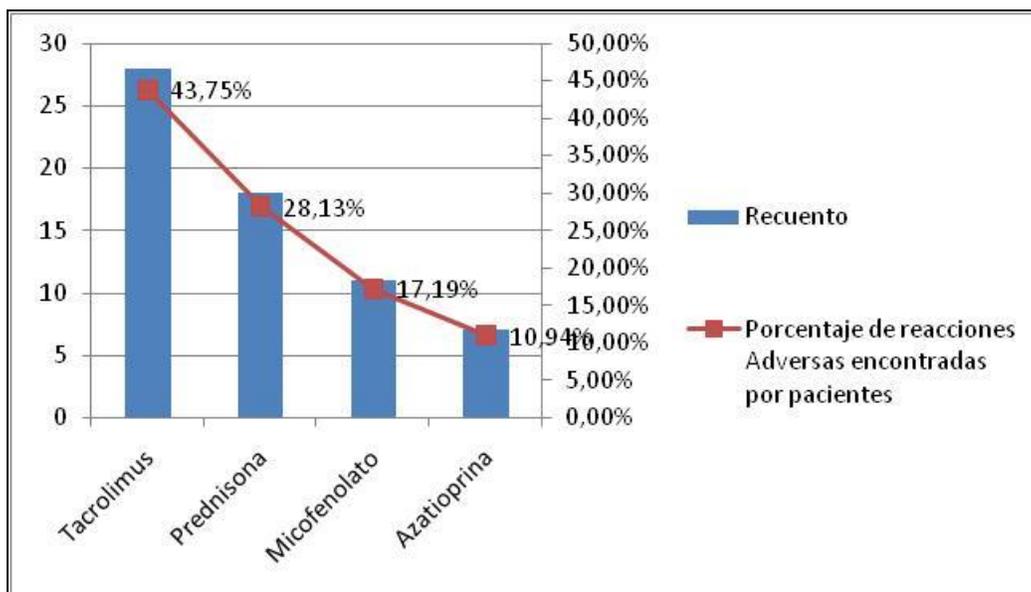
Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt” durante el primer semestre del año 2015.

Tabla No.8 Reacciones Adversas detectados en los Medicamentos Inmunosupresores:

Medicamentos asociados	Recuento	Porcentaje de reacciones Adversas encontradas por pacientes
Tacrolimus	28	43,75%
Prednisona	18	28,13%
Micofenolato	11	17,19%
Azatioprina	7	10,94%

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt” durante el primer semestre del año 2015.

Gráfico No.2 Porcentaje de Reacciones Adversas asociados a Medicamentos Inmunosupresores, detectados por Pacientes:



Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt” durante el primer semestre del año 2015.

Tabla No.9 Porcentaje de Reacciones adversas detectadas por Pacientes que asistieron a Consulta Externa al Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt”.

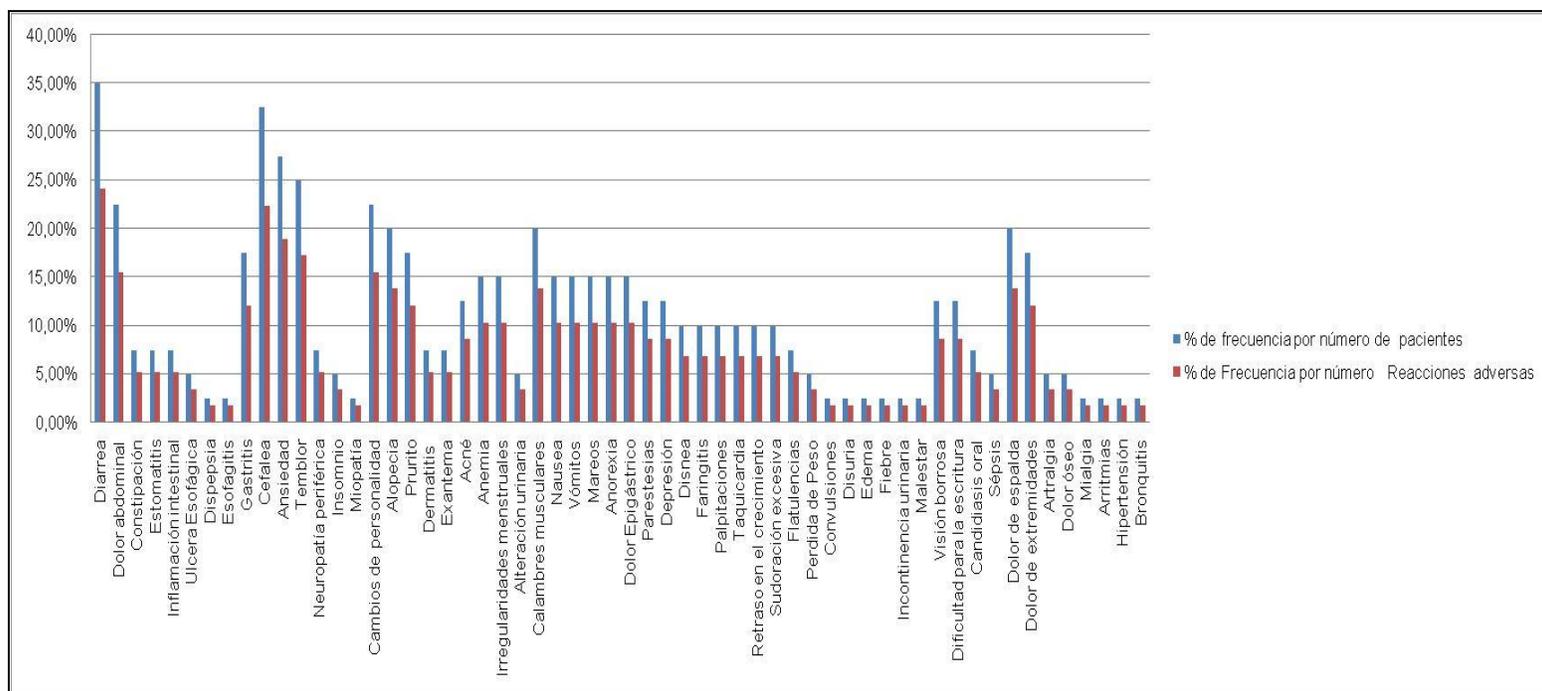
CLASIFICACIÓN CIE-10	Reacciones adversas	Frecuencia Reacciones Adversas	% de frecuencia por número de pacientes	% de Frecuencia por número Reacciones adversas
Enfermedad del Aparato Digestivo (K00-K93)	Diarrea	14	35,00%	24,14%
	Dolor abdominal	9	22,50%	15,51%
	Constipación	3	7,50%	5,17%
	Estomatitis	3	7,50%	5,17%
	Inflamación intestinal	3	7,50%	5,17%
	Úlcera Esofágica	2	5,00%	3,45%
	Dispepsia	1	2,50%	1,72%
	Esofagitis	1	2,50%	1,72%
	Gastritis	7	17,50%	12,07%
Enfermedades del sistema nervioso (G00-G99)	Cefalea	13	32,50%	22,41%
	Ansiedad	11	27,50%	18,97%
	Temblor	10	25,00%	17,24%
	Neuropatía periférica	3	7,50%	5,17%

	Insomnio	2	5,00%	3,45%
	Miopatía	1	2,50%	1,72%
Trastornos mentales y del comportamiento (F00–F99)	Cambios de personalidad	9	22,50%	15,52%
Enfermedades de la Piel y Tejido Subcutáneo (L00-L99)	Alopecia	8	20,00%	13,79%
	Prurito	7	17,50%	12,07%
	Dermatitis	3	7,50%	5,17%
	Exantema	3	7,50%	5,17%
	Acné	5	12,50%	8,62%
Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos, y ciertos trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad (D50–D89)	Anemia	6	15,00%	10,34%
Enfermedades del Aparato Genitourinario (N00–N99)	Irregularidades menstruales	6	15,00%	10,34%
	Alteración urinaria	2	5,00%	3,45%
Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte (R00–R99)	Calambres musculares	8	20,00%	13,79%
	Nausea	6	15,00%	10,34%
	Vómitos	6	15,00%	10,34%
	Mareos	6	15,00%	10,34%
	Anorexia	6	15,00%	10,34%
	Dolor Epigástrico	6	15,00%	10,34%
	Parestesias	5	12,50%	8,62%
	Depresión	5	12,50%	8,62%
	Disnea	4	10,00%	6,90%
	Faringitis	4	10,00%	6,90%
	Palpitaciones	4	10,00%	6,90%
	Taquicardia	4	10,00%	6,90%
	Retraso en el crecimiento	4	10,00%	6,90%
	Sudoración excesiva	4	10,00%	6,90%
	Flatulencias	3	7,50%	5,17%
	Perdida de Peso	2	5,00%	3,45%
	Convulsiones	1	2,50%	1,72%
	Disuria	1	2,50%	1,72%
	Edema	1	2,50%	1,72%
	Fiebre	1	2,50%	1,72%
Incontinencia urinaria	1	2,50%	1,72%	
Malestar	1	2,50%	1,72%	
Enfermedad del Ojo y sus anexos (H00-H59)	Visión borrosa	5	12,50%	8,62%
Otros No Clasificados	Dificultad para la escritura	5	12,50%	8,62%
Infecciones virales caracterizadas por lesiones de la piel y de las membranas mucosas (B00–B09)	Candidiasis oral	3	7,50%	5,17%

Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00–B99)	Sépsis	2	5,00%	3,45%
Enfermedades del sistema Osteomuscular y del tejido conjuntivo (M00–M99)	Dolor de espalda	8	20,00%	13,79%
	Dolor de extremidades	7	17,50%	12,07%
	Artralgia	2	5,00%	3,45%
	Dolor óseo	2	5,00%	3,45%
	Mialgia	1	2,50%	1,72%
Enfermedades del sistema circulatorio (I00–I99)	Arritmias	1	2,50%	1,72%
	Hipertensión	1	2,50%	1,72%
Enfermedades del sistema respiratorio (J00–J99)	Bronquitis	1	2,50%	1,72%
Reacciones adversas		58	253	

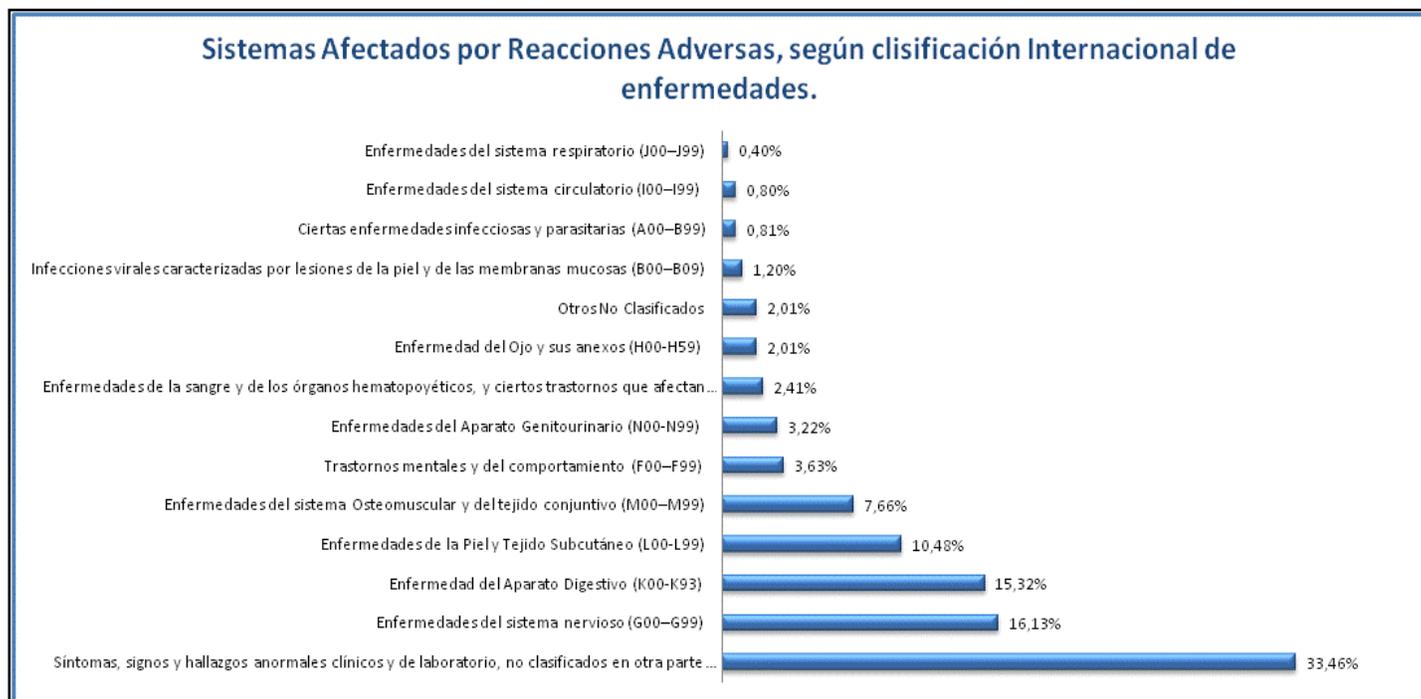
Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt” durante el primer semestre del año 2015.

Gráfico No.3 Porcentaje de Reacciones adversas detectadas por Pacientes que asistieron a Consulta Externa al Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt”.



Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt” durante el primer semestre del año 2015.

Grafico No. 4 Porcentaje de Reacciones adversas asociadas a los Sistemas afectados, detectadas por Pacientes que asistieron a Consulta Externa al Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt”.



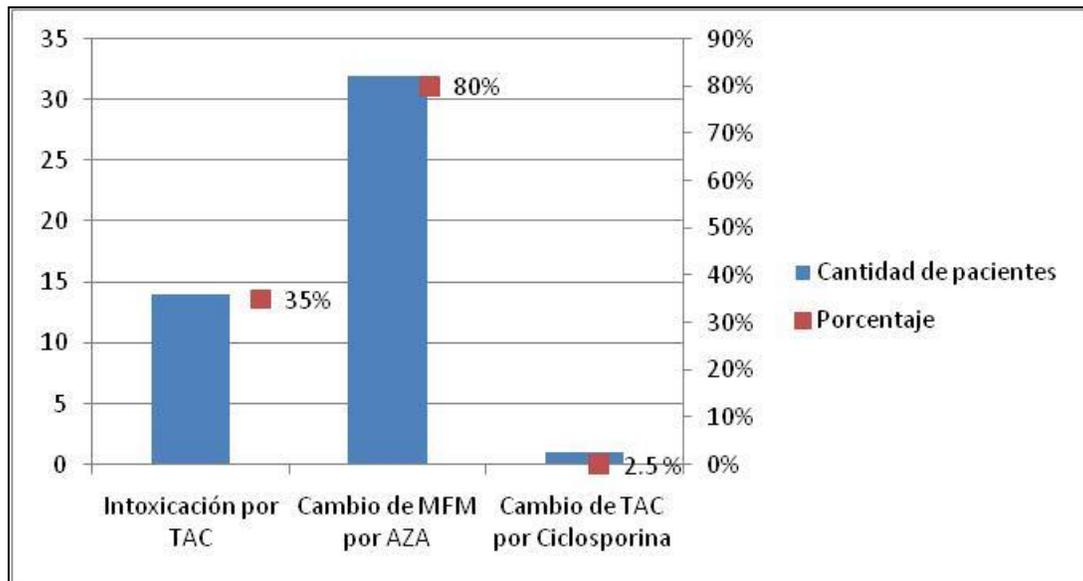
Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt” durante el primer semestre del año 2015.

Tabla No. 10 Porcentaje de Pacientes que presentaron Intoxicación por Tacrolimus y Cambio de uso de Inmunosupresor por Efectos Adversos.

	Cantidad de pacientes	Porcentaje
Intoxicación por TAC	14	35 %
Cambio de MFM por AZA	32	80%
Cambio de TAC por Ciclosporina	1	2.5%

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt” durante el primer semestre del año 2015.

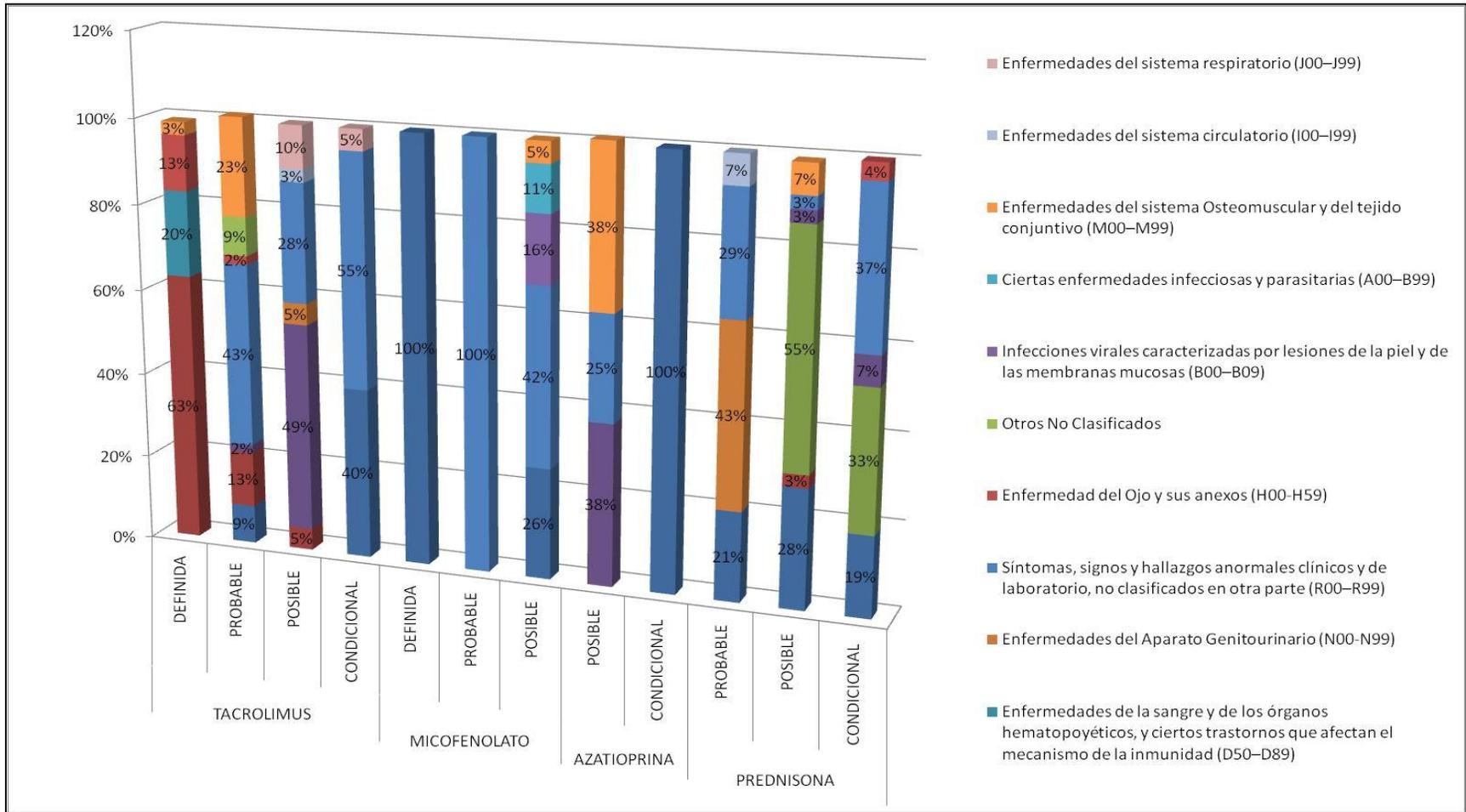
Gráfico No. 5 Porcentaje de Pacientes que presentaron Intoxicación por Tacrolimus y Cambio de uso de Inmunosupresor por Efectos Adversos.



Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt” durante el primer semestre del año 2015.

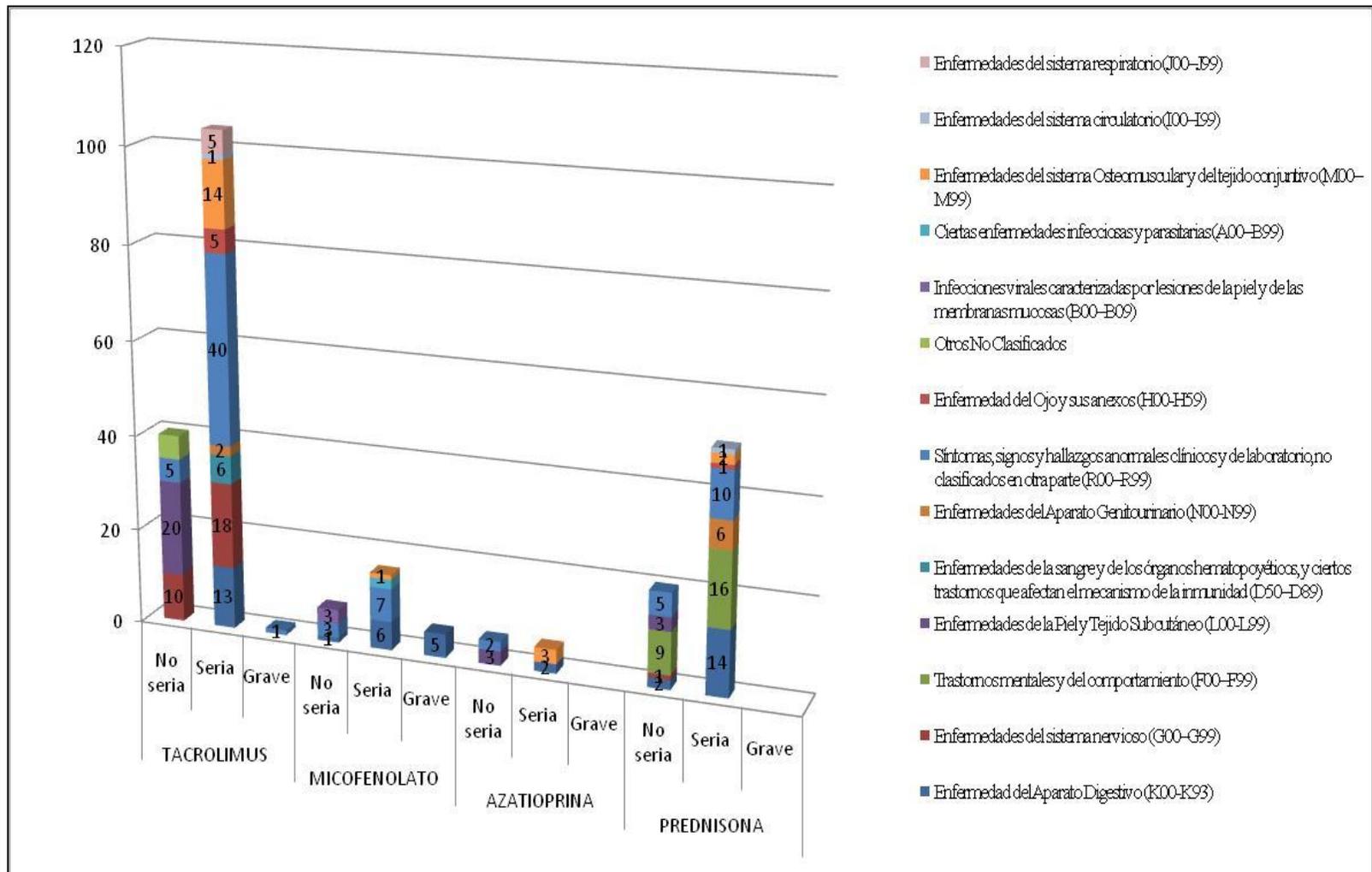
”.

Gráfica No. 6 Efectos Adversos Asociados al uso de inmunosupresores, evaluados según el Algoritmo de Karch y Lasanga Modificado



Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt” durante el primer semestre del año 2015.

Gráfica No. 7 Gravedad de Efectos Adversos Asociados al uso de Inmunosupresores, evaluados según el Algoritmo de Karch y Lasanga Modificado



Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt” durante el primer semestre del año 2015.

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La farmacovigilancia es “la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la calidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes, acerca de los efectos adversos a los medicamentos, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño en los pacientes”. (Jasso, 2009) Sin embargo la farmacovigilancia es una práctica muy poco desarrollada en el sistema hospitalario de Guatemala, siendo aún menor en el ámbito pediátrico, haciendo que exista muy poca información acerca de los efectos adversos que pueden presentarse en el uso de los medicamentos y mayormente en los medicamentos inmunosupresores.

Por lo cual con el fin de destacar la importancia y de extender el programa de farmacovigilancia al Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, se realizó la revisión retrospectiva de historias clínicas y un análisis prospectivo por farmacovigilancia activa a pacientes con tratamiento inmunosupresor que fueron trasplantados desde el año 2009 hasta julio del 2015, para dar a conocer cuales son los efectos adversos más frecuentes que se observan dentro de esta población pediátrica.

Dentro del estudio se realizaron dos fases, para las cuales participaron 40 pacientes pediátricos, siendo 19 de sexo femenino y 21 de sexo masculino, que presentaban un rango de edad entre 6 a 18 años (ver cuadroNo.1); con un tiempo de trasplante entre 0 a 120 meses (0 a 10 años).

Los pacientes a los cuales se les realizan trasplante renal, inician con un tratamiento de inducción antes de la intervención y continúan con un tratamiento de mantenimiento después del trasplante para minimizar los riesgos a un rechazo del injerto.

El esquema de inmunosupresión que se les prescribe después del trasplante renal, consta de la combinación de esteroides (Prednisona), un fármaco antiproliferativo (Micotenolato de Sodio o Azatioprina) y un fármaco inhibidor de la calcineurina (Tacrolimus generalmente) y se mantiene un seguimiento continuo para observar su evolución. Este esquema puede variar de un medicamento a otro según el beneficio que esté proveyendo o si provoca una disminución en la calidad de vida del paciente.

La inmunosupresión conlleva riesgo de infecciones, tumores, nefrotoxicidad, retraso del crecimiento y otros efectos secundarios no deseados, por lo que mensualmente se realizan análisis de laboratorio en donde se observa los niveles de tacrolimus en sangre, función hepática, función renal, niveles de glucosa, exámenes oftalmológicos, ginecológicos, cardiológicos, dentales, etc., para monitorear el estado general del paciente y mejorar su nivel de vida.

Al trabajar con pacientes pediátricos las dosis van cambiando, debido a su edad y su constitución física (peso, altura, etc.), por lo cual por medio del seguimiento establecido en cada cita médica y nutricional, las dosis son cambiadas, para mantener estables los niveles del medicamento dentro del cuerpo y que su farmacocinética y farmacodinamia no se vean alteradas, sin embargo la idiosincrasia de cada paciente puede provocar que se presenten distintos efectos adversos que no se pudieron controlar previamente.

En la primera fase del estudio, se realizó la revisión retrospectiva, en donde se verificaron las historias clínicas observando las anotaciones de los médicos nefrólogos encargados de los casos de cada paciente, en las cuales se destacaban los efectos adversos más relevantes o más graves que se observaron en diferentes intervalos de tiempo por paciente, determinando que los efectos adversos se pueden presentar desde el inicio del tratamiento inmunosupresor y que estos se pueden ir tolerando con el tiempo, mientras que otros se van presentando con el transcurso del tratamiento y se puede necesitar modificación de la dosis o cambio del inmunosupresor prescrito, además estos se van desarrollando de una forma distinta en cada paciente dependiendo del estilo de vida y adherencia al tratamiento. Se destacaron 30 tipos de efectos adversos, con una frecuencia establecida para cada uno como se observa en la tabla No. 6 (pág.82). Los sistemas con mayor recurrencia de efectos adversos según la Clasificación Internacional de Enfermedades, decima edición (CIE-10) que se pudieron observar fueron por medio de las historias clínicas fueron: sistema digestivo, presentando el efecto adverso más recurrente (gráfico No. 1) 22 casos de diarrea, seguido por enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos con 9 casos de anemia y los síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos con 8 casos de fiebre, los demás efectos adversos presentaron menor frecuencia. La revisión retrospectiva de historias clínicas presentó limitantes para la determinación de las asociaciones entre medicamento y efecto adverso encontrado debido a que el registro realizado en las historias clínicas no describe las asociaciones, sin embargo al realizar la segunda fase se logró establecer la asociación.

En la segunda fase, se utilizaron Guías de Control de Efectos adversos, una por cada tipo de medicamento inmunosupresor, estas presentaban imágenes y descripción por cada efecto adverso, lo cual ayudó a una mejor comprensión por parte de los pacientes. Esta fase fue desarrollada en las citas a las cuales asistían los pacientes mensual o bimestralmente a la consulta externa, el paciente se presentaba a la cita con el médico encargado y era examinado, pasando seguidamente por el investigador químico farmacéutico quien por medio de las guías de control, realizaba una serie de preguntas acerca de los efectos que pudieron observar desde el momento en que empezaron su tratamiento inmunosupresor, después del trasplante.

Por medio de esta segunda fase se observó, una mayor cantidad de efectos adversos desarrollados y se logró confirmar los encontrados en la primera fase. Como se observa en la tabla No. 8 (pág. 73), la mayor cantidad de efectos adversos se encuentra asociado a Tacrolimus con 28 casos, seguido de 18 casos por Prednisona, 11 casos por Micofenolato y 7 casos por Azatioprina. Observando asimismo una mayor frecuencia en los efectos presentados por Tacrolimus y por Prednisona como se observa en la Tabla No. 4.

Por medio de la Clasificación CIE-10 para asociación entre sistemas afectados (tabla no.7, pág. 71), se pudo determinar que el sistema más afectado por el inmunosupresor tacrolimus fue el sistema nervioso, por el Micofenolato de Sodio el sistema gastrointestinal, por la Prednisona se da mayormente trastornos mentales y del comportamiento y en menor proporción se encuentra los efectos causados por Azatioprina a nivel gastrointestinal.

Así mismo en el gráfico No.7 se pueden observar los sistemas más afectados a nivel general por la inmunosupresión, en donde con un 16.13% se afecta el sistema nervioso, en un 15.32% el sistema gastrointestinal y en un 10.48% enfermedades de la piel y tejido subcutáneo, presentando menor porcentaje en los demás sistemas.

Se observó que el 80% de los pacientes tuvieron cambio del fármaco antiproliferativo: Micofenolato de Sodio por Azatioprina, debido a que el primero genera efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal, como diarreas frecuentes y dolor abdominal lo cual genera un estado de alerta por posibles deshidrataciones que pueden afectar el estado del trasplante realizado, siendo este una de las causas de mayor ingreso a la emergencia del hospital, para poder controlar dicho efecto adverso. Este tipo de efecto adverso se observa en los primeros meses de trasplante y según la literatura desaparece mientras transcurre el tiempo o por la suspensión del medicamento, sin embargo se ha observado una recurrencia en los pacientes trasplantados en el servicio, ya que al re-exponerse nuevamente al paciente a este vuelve a presentar dicha reacción adversa. Por lo cual se

opta a realizar el cambio por azatioprina quien ayuda a mejorar el estado de salud, ya que como se logra observar presenta una cantidad de efectos adversos menores; la cantidad evaluada recae en tan solo 10 recurrencias de efectos adversos, en comparación al Micofenolato de sodio con 28 recurrencias.

El medicamento con mayores efectos adversos presentados es el Tacrolimus, no solamente en el sistema nervioso sino también en el digestivo, osteomuscular, ocular, entre otras (tabla No.7). Este medicamento puede verse afectado por la variación del peso del paciente y es por ello que son sometidos a dietas que no permiten un aumento o disminución de peso, además los niveles de concentración en sangre deben ser monitoreados frecuentemente, ya que una acumulación en el organismo puede tornarse tóxica, creando la probabilidad de un rechazo del injerto. Así mismo se realizan pruebas de la función hepática ya que esto condiciona la eliminación del fármaco. Debido a esto y a que los niños necesitan dosis/kg más altas que los adultos para alcanzar las mismas concentraciones, se utiliza una interacción farmacológica que se da debido a que Tacrolimus y ketoconazol trabajan a nivel enzimático del citocromo P-450, lo cual hace que al ser administrado ketoconazol haya un aumento importante en la concentración del tacrolimus, lo cual se puede aprovechar de una manera efectiva para disminuir la dosis de tacrolimus a prescribir, ayudando así mismo a mantener los niveles estables y disminuir los efectos adversos. Sin embargo aproximadamente el 32.5% de pacientes ha sufrido una intoxicación por tacrolimus lo que hace que el paciente sea ingresado inmediatamente a emergencias para disminuir los niveles en sangre.

Se observo un caso específico en donde un paciente presentó diarrea, dolor abdominal, colon infeccioso e hipercapnia, lo que aumentaba la probabilidad de rechazo del riñón, por el uso del inmunosupresor, por lo cual se tuvo que realizar el cambio de tacrolimus a ciclosporina, lo cual proveyó al paciente de una mejora en su salud, una prolongación de su órgano trasplantado y una mayor calidad de vida.

Así mismo se pudo observar recurrencia en algunos pacientes que presentaron alteraciones en los parámetros de laboratorio, observándose hiponatremia, proteinuria, aumento de creatinina, aumento de colesterol, triglicéridos, glucosa, transaminasas, fosforo, potasio, que si bien puede presentarse por una dieta no balanceada y diferentes factores en el desarrollo físico de cada paciente pediátrico, también el tratamiento inmunosupresor es parte del aumento o disminución de los mismos, debiéndose monitorear y reportar como un efecto adverso, para poder darle un seguimiento y determinar la causa de las alteraciones.

Los principales desafíos que enfrenta actualmente el trasplante es mejorar la calidad de vida a largo plazo, optimizar el manejo de la inmunosupresión y prevenir sus eventos adversos asociados. Es importante destacar, que siempre debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en cada paciente, para determinar la calidad de vida que se está proveyendo después del trasplante renal realizado. Se observaron casos individuales de pacientes que presentaron ceguera (1) o alteraciones en la vista (4), pre-diabetes (1), retraso en el crecimiento (7), etc. que pueden afectar la estabilidad del paciente, sin embargo al considerar el beneficio de prolongar los años de vida al paciente se encuentra una mayor relevancia en las toma de decisión realizada.

Durante el estudio se realizó también la clasificación de los efectos adversos según el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado, en donde se determinó que: para el inmunosupresor Tacrolimus se tuvo una frecuencia de 21% casos definidos, 29% casos probables, 27% posibles y 14% condicionales; para el inmunosupresor Micofenolato de Sodio se tuvo una frecuencia de 25% casos definidos, 7% casos probables, 67% posibles y 0% condicionales; para el inmunosupresor Azatioprina se tuvo una frecuencia de 0% casos definidos, 0% casos probables, 80% posibles y 20% condicionales y para el inmunosupresor Prednisona se tuvo una frecuencia de 0% casos definidos, 20% casos probables, 41% posibles y 39% condicionales.

De los efectos adversos causados por Tacrolimus y clasificados como Definidos mostraron mayor frecuencia: las enfermedades del sistema nervioso (63%), enfermedades del ojo (13%), Enfermedades de la sangre (20%) y Enfermedades del sistema Osteomuscular (3%).

Los efectos adversos clasificados como Probables mostraron mayor frecuencia: los síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos (43%), las enfermedades del sistema Osteomuscular y del tejido conjuntivo (23%), enfermedades del sistema nervioso (13%), Enfermedad del Aparato Digestivo (9%).

Dentro de los efectos adversos causados por Tacrolimus y clasificados como Posibles mostraron mayor frecuencia: enfermedades de la piel y tejido subcutáneo (49%), los síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos (28%).

Y dentro de los efectos adversos clasificados como Condicionales mostraron mayor frecuencia: los síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos (55%) y las enfermedades del aparato digestivo (40%).

Así mismo se determinó la clasificación por nivel de gravedad, de los efectos adversos asociados al Tacrolimus, observando que de las 145 recurrencias en los efectos adversos (tabla No.7), 40 de los casos se evaluaron como no serios, 104 serios y 1 grave.

Dentro de los efectos adversos causados por Micofenolato de Sodio y clasificados como definidos se encontraron 7 recurrencias los cuales afectaban directamente al aparato digestivo (100%).

Dentro de los efectos adversos causados por Micofenolato de Sodio y clasificados como probables mostraron efecto en los síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos (100%).

Dentro de los efectos adversos causados por Micofenolato de Sodio y clasificados como Posibles mostraron mayor frecuencia: los síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos (42%), las enfermedades del aparato digestivo (26%) y enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo (16%).

La clasificación por nivel de gravedad, de los efectos adversos asociados al Micofenolato de Sodio, se observó que de las 28 recurrencias en los efectos adversos, 7 de los casos se evaluaron como no serios, 16 como serios y 5 graves.

Dentro de los efectos adversos causados por Azatioprina no se presentaron casos definidos, ni probables, sin embargo se mostraron efectos posibles con mayor frecuencia: enfermedades de la piel y tejido subcutáneo (38%), los síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos (25%), y enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo (38%).

En la clasificación por nivel de gravedad, de los efectos adversos asociados Azatioprina, se observó que de las 10 recurrencias en los efectos adversos, 5 de los casos se evaluaron como no serios y 5 como serios, no presentándose casos graves.

Por último se realizó la clasificación de los efectos adversos causados por Prednisona, observándose que dentro de los Probables mostraron mayor frecuencia en: enfermedades del Aparato Genitourinario (43%), síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos (29%), enfermedades del Aparato Digestivo (21%) y Enfermedades del sistema circulatorio (7%).

Dentro de los efectos adversos causados por Prednisona y clasificados como Posibles mostraron mayor frecuencia: Trastornos mentales y del comportamiento (55%), Enfermedad del Aparato Digestivo (28%), Enfermedades del Sistema Osteomuscular y del tejido conjuntivo (7%).

Y dentro de los efectos adversos causados por Prednisona y clasificados como Condicionales mostraron mayor frecuencia: los síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos (37%) y las enfermedades del aparato digestivo (19%).

En la determinación del nivel de gravedad, de los efectos adversos asociados a Prednisona, de las 70 recurrencias en los efectos adversos, 20 de los casos se evaluaron como no serios y 50 serios.

Es importante recordar que la clasificación del nivel de gravedad esta determinada por la medida terapéutica que amerite cada caso o suspensión del tratamiento inmunosupresor, debido a la amenaza inmediata a la vida del paciente, los 6 casos graves observados en el proceso de investigación fueron: diarreas recurrentes, anemia, ceguera y convulsiones (por intoxicación con TAC), por lo que los pacientes han requerido hospitalización, tratamiento terapéutico extra e incapacidad.

A través del estudio realizado se pudo observar que el desarrollo de los efectos adversos generados por los medicamentos inmunosupresores se presentan a lo largo del tiempo y no se establece una tendencia al inicio o a los años de mantener el tratamiento, ya que pacientes con menos de 6 meses de haber sido trasplantado desarrollaron efectos adversos, mientras otros no. Así mismo pacientes con más de 5 años de trasplante presentaron más de 11 efectos adversos y algunos pacientes con 7 años, presentaron menos de 7 efectos adversos, es importante denotar que este conteo esta sujeto a la omisión de información ya sea de las historias clínicas y de los pacientes como tal.

Finalmente, es importante resaltar que todos los pacientes son estrictamente controlados, lo cual hace que al presentarse un efecto adverso grave se tomen las medidas o tratamientos necesarios para su recuperación inmediata. Sin embargo, es necesario establecer la prevalencia de estos efectos adversos en la población pediátrica con tratamiento inmunosupresor, así como crear la cultura de notificación espontánea tanto a nivel de agentes de la salud como a pacientes, ya que cada uno de los casos encontrados pueden ayudar a realizar más investigaciones y generalizar los datos encontrados a un nivel específico, para contar con bibliografía a nivel de nuestra población guatemalteca.

10. CONCLUSIONES

- 10.1.** Se diseñó la guía de control de efectos adversos de cuatro medicamentos inmunosupresores, previamente validadas, para la recopilación práctica y sistemática de información por medio de farmacovigilancia activa, para el Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.
- 10.2.** Se pudo determinar que los sistemas más afectados a nivel general por la inmunosupresión, fueron: sistema nervioso (16.13%), sistema gastrointestinal (15.32%) y enfermedades de la piel y tejido subcutáneo (10.48%).
- 10.3.** Con la recolección de datos se pudo determinar que el inmunosupresor que presentó un mayor porcentaje de efectos adversos fue el tacrolimus (43.75%), seguido por la prednisona (28.13%), luego el Micofenolato de sodio (17.19%) y por el inmunosupresor que presentó una menor cantidad de efectos adversos fue la azatioprina (10.94%).
- 10.4.** Al 80% de los pacientes fue necesario realizar un cambio del fármaco antiproliferativo: Micofenolato de Sodio por Azatioprina, debido a que el primero genera efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal, como diarreas frecuentes y dolor abdominal lo cual produce un estado de alerta por posibles deshidrataciones que pueden afectar el estado del trasplante realizado, siendo este una de las causas de mayor ingreso a la emergencia del hospital, para poder controlar dicho efecto adverso.
- 10.5.** Es necesario evaluar la relación riesgo-beneficio en cada paciente, para determinar la calidad de vida que se está proveyendo después del trasplante renal realizado. Ya que al considerar el riesgo que puede contraer el tratamiento con inmunosupresores contra el beneficio de prolongar los años de vida al paciente se encuentra una mayor relevancia en las toma de decisión realizada.
- 10.6.** Se determinó que a nivel general entre los cuatro inmunosupresores, 11.40% eran definidas, 29% probables, 40% posibles y 20% condicionales; y el nivel de gravedad fue de 29% no serias, 69% serias y 2% graves.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1.** Continuar con la farmacovigilancia activa, por medio del uso de las guías de control de efectos adversos, a través de las consultas con el profesional químico farmacéutico responsable del área.
- 11.2.** Capacitar al personal de salud constantemente para sensibilizarlos acerca de la necesidad de la notificación de todo efecto adverso a los medicamentos inmunosupresores que se presenten, para que el Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, puedan generar una base de datos sobre efectos adversos y en el futuro tomar las medidas pertinentes en el cambio de esquemas y así mejorar la calidad de vida del paciente.
- 11.3.** Es necesario integrar al médico nefrólogo en generar registros más detallados para estar alerta a la posible aparición de una RAM, pudiendo identificarla y llevar adelante su diagnóstico y tratamiento.
- 11.4.** Se sugiere realizar un estudio acerca de la recurrencia en algunos pacientes que presentaron alteraciones en los parámetros de laboratorio como: hiponatremia, proteinuria, aumento de creatinina, aumento de colesterol, triglicéridos, glucosa, transaminasas, aumento o disminución de fosforo y de potasio, para poder determinar si los factores asociados a estos es por el tratamiento inmunosupresor o descartar esta posible causa.
- 11.5.** Una base de datos de efectos adversos para el paciente con trasplante renal y tratamiento inmunosupresor para la población pediátrica guatemalteca.

12.REFERENCIAS

- Álvarez, F. et al. (1999). Problemas Relacionados con los Medicamentos. Máster de Atención Farmacéutica Comunitaria. Volumen VII. Valencia: Universidad de Valencia.
- Aroche, G. (2012). Programa de Farmacovigilancia en la Unidad de Hemato-Oncología de adultos, del Departamento de Medicina Interna, dirigido a pacientes Hospitalizados con diagnósticos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) del Hospital Roosevelt. Tesis para la obtención del título de Licenciado Químico Farmacéutico, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Aumente. M. (2002). Trasplantes. Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Farmacia Hospitalaria - Tomo II. Coordinadora: M^a Cinta Gamundi Planas. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Extraído el 10 de febrero del 2015. Disponible en: <http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/fichalibrolibre.php?id=4>
- Bonal, J, et al. (2002). Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Farmacia Hospitalaria - Tomo I. Coordinadora: M^a Cinta Gamundi Planas. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Extraído el 10 de febrero del 2015. Disponible en: <http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/fichalibrolibre.php?id=4>
- Callejón, G. (2010). Resultados negativos asociados a la medicación (RNM) que causan consultas en el Servicio de Urgencias de un hospital de tercer nivel. Soportes audiovisuales e informáticos. Serie Tesis Doctorales.
- Castaño, I. y Rovetto, M. (2007). Nutrición y enfermedad renal. Vol. 38. Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia: Corporación Editora Médica del Valle.
- Comité de Consenso. (2002). Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. Ars Pharm.
- Comité de Consenso. (2007). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos de la Medicación (RNM). Ars Pharm
- Consenso sobre Atención Farmacéutica del Ministerio de Sanidad y Consumo de España, (2001). Utilizando los Nuevos Conceptos de PRM y RNM.

- Díaz, C. (2008). Mecanismos de Acción de los Fármacos Inmunosupresores. Sección de Inmunología y Alergias, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico, Chile: Universidad de Chile.
- DIGIMED. (2000). Ministerio de Salud Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. RESOLUCION DIRECTORAL N° 813 - 2000-DG-DIGEMID. Revisado el: 15 de octubre del 2015. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RESOLUCIONDIRECTORALN813-2000-DG-DIGEMID.pdf>
- Farreras, V. Rozman, F. y López, C. (2010). Medicina Interna. (16ª edición). Elsevier. Barcelona España: Impreso en España por Fareso, S.A.
- Faus. M. (2008). Atención Farmacéutica; Conceptos, Procesos y Casos Prácticos. Promoción y Prevención Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Editorial ERGON: Madrid.
- Giezen. T, et al.(2008). Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union. JAMA.
- Guyton, A. (2006). Tratado de Fisiología Medica. (11ª. Ed). México: Nueva Editorial Interamericana, S.A.
- Harrison. (2002). Principios de la Medicina Interna. Vol. II. España: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A de C.V.
- Jasso. L. et al. (2009). Importancia de la farmacovigilancia en pediatría. Departamento de Evaluación y Análisis de Medicamentos, Hospital Infantil de México Federico Gómez; Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., México. Revisado el 08 de septiembre 2015. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v66n3/v66n3a2.pdf>
- Katzung, B G. (2010). Farmacología Básica y Clínica. (11ª edición). México: Mc Graw Hill. Interamericana.

- Lieberman, et al. (2008). Mecanismos Moleculares de Acción de Algunas Drogas Inmunosupresoras. Buenos Aires, Argentina: Ciudad Universitaria.
- Madeiras, M. et al. (2005). Trasplante renal en pediatría. Vol.57. Departamento de Nefrología y Departamento de Trasplantes. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Revista de investigación Clínica.
- Maldonado, C. et al. (2011). Manual de Farmacovigilancia. Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia – AVANZAR-. 2ª. Edición. Bogotá, Colombia.
- Mazariegos. O. (2011). “Seguimiento del Programa de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt en el departamento de estomatología”. Tesis para la obtención del título de Licenciada Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Ministerio de Salud. (2009). Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, A.N.M.A.T. Buenos Aires. Argentina
- Montero, G U. (2006). Fisiología. (1ª ed.). San José, Costa rica: Editorial Universitaria.
- National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse, (NKUDIC). (2009). Los Riñones y Cómo Funcionan. Estados Unidos: NIH Publication No. 09–3195S. Extraído el 09 de febrero del 2015. Disponible en: www.kidney.niddk.nih.gov/spanish/indexsp.asp.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2001). Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. The Uppsala Monitoring Centre. Revisado el 18 de agosto del 2015. Disponible en: <http://who-umc.org/graphics/24751.pdf>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2004). La farmacovigilancia: Garantía de Seguridad en el Uso de Medicamentos. Perspectivas Políticas de la OMS sobre medicamentos. Ginebra. Extraído el 06 de febrero del 2015. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2007). Promover la seguridad de los medicamentos para niños. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan de Calidad para el Sistema nacional de la Salud. Gobierno de España. Extraído el 08 de septiembre del 2015. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21971es/s21971es.pdf>

Panel de consenso ad hoc. (1999). Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. Pharm Care Esp.

Pozuelos. T. (2012). “Farmacovigilancia del tratamiento con antirretrovirales en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt (Estudio retrospectivo del año 2007 al 2011)”. Tesis para la obtención del título de Licenciada Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

Quiroz, F. (2004). Anatomía Humana. (34ª. Edición), 3 tomos. México: Porrua.

Ramírez, E. (2014). “Programa de Farmacovigilancia en la unidad de Hemato - Oncología de adultos, del departamento de Medicina Interna, dirigido a pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgking del Hospital Roosevelt”. Tesis para la obtención del título de Licenciado Químico Farmacéutico, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

Riva, N. (2013). Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico. Farmacia Hospitalaria. Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Argentina: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Rodney, A. et al. (1997). Fisiología Médica. Barcelona: Edit. Masson- Little, Brown. S.A.

Rodríguez, M. y Morales, C. (2013). Programa de Farmacovigilancia dirigido a Pacientes que utilizan medicamentos para trastornos del estado del ánimo y del pensamiento (Fase II) (Validación de guías de control de efectos adversos). Tesis para la obtención del título de Licenciadas Químicas Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

Sabada. B. (2006). Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. Vol. 29. Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

Zamora, I. & Sanahuja, M. (2008). Enfermedad renal crónica. Nefrología Infantil. Hospital La FE. Asociación Española de Pediatría.

13. ANEXOS

ANEXO 1

OPERACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala	Unidad de medida/ Categorías	
Medicación	Conjunto de medicamentos y medios para curar o prevenir una enfermedad, o para aliviar un dolor físico.	Medicamentos inmunosupresores, capaces de controlar la respuesta inmunitaria desencadenada por la presencia de antígenos ajenos al organismo.	Cualitativa	Nominal	Tacrolimus	<p>Macrólido, derivado del hongo <i>Streptomyces tsukubaensis</i>. Éste inhibe la activación de los LT mediante el bloqueo de la síntesis de IL-2; sin embargo, su estructura química es distinta. Tacrolimus forma un complejo con una proteína citoplasmática, la proteína unidora de FK506-12 (FKBP12), inhibiendo finalmente a la Calcineurina, Los efectos principales son la nefro/neurotoxicidad y la hiperglicemia.</p> <p>La neurotoxicidad puede presentarse en formas graves, como mutismo akinético, afasia de expresión, convulsiones, confusión, psicosis, encefalopatía, ceguera cortical y coma; sin embargo, tiene una muy baja incidencia, aunque mucho mayor que cuando se usa CsA. Otras formas más leves son el temblor, cefalea, trastornos del sueño, mareo y disestesias.</p>
					Micofenolato de Sodio	<p>Prodroga producida por varias especies de hongos del género <i>Penicillium</i>. A nivel hepático este fármaco es convertido mediante hidrólisis en su metabolito activo, el ácido micofenólico, el cual inhibe de forma no-competitiva y reversible la actividad de la deshidrogenasa inosina-monofosfato (IMPDH) tipo I y II, las cuales participa durante la etapa S del ciclo celular. La IMPDH tipo I predomina en células en reposo, mientras que la tipo II es inducida y expresada en células en activación.</p> <p>Uno de los efectos adversos más frecuentes, y muchas veces limitantes, son las alteraciones gastrointestinales (diarrea y dispepsia). Otros efectos secundarios son: mielosupresión (principalmente neutropenia, anemia leve), aumento de las infecciones virales (CMV y HSV) y por <i>Candida albicans</i>.</p>

					<p>Azatioprina</p> <p>Interfiere, al igual que la ciclofosfamida, con la síntesis de ADN y por tanto tiene su mayor efecto en tejidos en división, inhibiendo la proliferación linfocitaria. La azatioprina es una pro-droga que es convertida in vivo a 6-mercaptopurina (6-MP) por medio de un ataque no enzimático llevado a cabo por compuestos que contienen sulfhidrilos como el glutatión o la cisteína que están presentes en cada célula. La 6-MP luego es convertida a ácido 6-tioúrico por la xantina oxidasa, a 6-metil-MP por la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) y a 6-tioguanina (6-TG) por la hipoxantina fosforibosil transferasa (HPRT). AZA es generalmente bien tolerada. Su principal efecto tóxico es la mielosupresión (anemia macrocítica, leucopenia y trombocitopenia), desapareciendo en su mayoría al reducir la dosis o suspender el tratamiento. Habitualmente existen manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos y dolor epigástrico. Menos frecuente es la aparición de estomatitis, diarrea, pancreatitis y toxicidad hepática.</p>
					<p>Prednisona</p> <p>Se trata de un fármaco activo por vía oral que se metaboliza en el hígado a prednisolona, la forma activa. En comparación con la cortisona, la Prednisona es unas cuatro veces más potente y muestra una duración de su acción intermedia entre la de la hidrocortisona y la dexametasona.</p> <p>Mecanismo de acción: interacciona con receptores citoplasmáticos intracelulares específicos, formando el complejo receptor-glucocorticoide, este penetra en el núcleo, donde interactúa con secuencias específicas de ADN, que estimulan o reprimen la transcripción génica de ARNm específicos que codifican la síntesis de determinadas proteínas en los órganos diana, que en última instancia son las auténticas responsables de la acción del corticoide.</p> <p>Efectos adversos: varicela, sarampión,, alteración de la función cardíaca, diabetes (controlar glucosa), situación estresante (aumento de dosis), con salicilatos.</p>

						I.H., HTA, S. de Cushing, hiperlipemia, hipotiroidismo, colitis ulcerosas, diverculitis, glaucoma, alteraciones psíquicas.		
Reacción Adversa	Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se expliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades.	Reacción nociva y no deseada que se presentó tras la administración de un medicamento inmunosupresor, a dosis utilizadas habitualmente en los pacientes pediátricos con trasplante renal para inhibir la respuesta inmunitaria.	Cualitativa	Nominal	Tacrolimus	Micofenolato	Azatioprina	Prednisona
					Taquicardia Temblor Cefalea Convulsiones Alteración de conciencia Mareo Dificultad para la escritura Visión borrosa Inflamación Diarrea Nausea Vómito Parestesias Exantema Dolor Abdominal	Diarrea Náuseas/vómitos Flatulencia Constipación Candidiasis oral Anorexia Dolor torácico Edema Disnea Sepsis Mareos Arritmia Anemia	Diarrea Náuseas/vómitos Malestar Mareos Entumecimiento Fiebre Exantema Mialgia Artralgia Hipotensión Edema pulmonar Colitis: inflamación del colon. Diverculitis: inflamación del intestino.	Miopatía Osteoporosis Fracturas Necrosis oseas Retraso de Crecimiento Edema Hipertensión Insuficiencia Cardíaca congestiva Reacciones adversas oculares Irregularidades menstruales Ansiedad Depresión
Categoría de la Probabilidad	Descripción del grado de relación de causalidad entre el medicamento y el evento adverso o RAM	Determinación de la causalidad por medio de la aplicación del algoritmo de Karch & Lasagna, a través de los datos obtenidos.	Cualitativa	Ordinal	Improbable	Notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.		
					Condiciona	Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones de las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.		
					Posible	Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones de las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la		

						administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto al retiro del medicamento puede faltar o no estar clara.
					Probable	Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones de las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar (dechallenge) el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable.
					Definida	Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones de las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente ni por otros fármacos o sustancias.
Gravedad de la reacción adversa	Valoración de la seriedad de los efectos asociados basados en la impresión diagnóstica.	Determinación de la seriedad por medio de la aplicación del algoritmo de Karch & Lasagna, a través de los datos obtenidos.	Cualitativa	Ordinal	No Seria	Manifestaciones clínicas poco significativas de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.
					Seria	Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.
					Grave	Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

ANEXO 2
PERFILES FARMACOLOGICOS



PERFILES FARMACOLÓGICOS

Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante del Departamento de Pediatría

Hospital Roosevelt

Nombre del Paciente: _____ Edad: _____ Registro: _____

Género: F ____ ò M ____ Fecha de Trasplante: _____ Inicio de Tratamiento: _____

Fecha de nacimiento: _____ Teléfono: _____

Medicamento	Dosis	Horario	Fecha de la Cita	Observaciones

Dieta:

Desayuno:

Almuerzo:

Cena:

ANEXO 3

**HOJA DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A LA
MEDICACIÓN**

ANEXO I

BOLETA DE NOTIFICACIÓN ESPONTANEA DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (Hoja Amarilla)

<p>1. Notifique todas las sospechas de reacciones adversas a fármacos. 2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción, o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos si cree que hay más de uno. 3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación. 4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información solicitada.</p>				
LOS DATOS CONTENIDOS EN ESTA BOLETA SON CONFIDENCIALES				
DATOS DEL PACIENTE				
Apellidos:		Nombre:		
Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Edad:	No. de Historia Clínica:	Cama:	
Peso (Lbs.):		Servicio:		
INFORMACIÓN SOBRE LOS MEDICAMENTOS				
MEDICAMENTO(S) (véase nota 2) (Indique el nombre genérico y/o comercial)	Dosis diaria y vía de administración	Fecha		Motivo de la Prescripción
		Inicial	Final	
Número de Lote:		Laboratorio Fabricante:		
Tipo de Evento <input type="checkbox"/> Reacción Adversa al medicamento <input type="checkbox"/> Otro relacionado con el producto <input type="checkbox"/> Falta de Eficacia				
REACCIONES	Fecha		Desenlace (Recuperado, secuelas, muerte, Etc.)	
	Inicial	Final		
OBSERVACIONES ADICIONALES:				
DATOS DEL NOTIFICADOR				
Nombre:		Apellidos:		
Centro de Trabajo:		Profesión/Especialidad:		
Email:	Teléfono:	Fecha:		

ANEXO 4

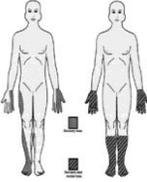
**GUIAS DE CONTROL DE EFECTOS ADVERSOS DE
MEDICAMENTOS INMUNODEPRESORES**

CONTROL DE EFECTOS ADVERSOS DE TACROLIMUS

Instrucciones: A continuación se presenta una serie de efectos adversos (efectos no deseados del medicamento) que pueden presentarse al administrar el tratamiento con TACROLIMUS, en caso de reconocer alguno de los efectos adversos, marque con una X sobre la imagen. Si a presentado alguna otra alteración al momento de tomarlo y no está presente en esta guía, escríbala en observaciones o indíquela al farmacéutico.

Taquicardia	Temblo: agitación involuntaria del cuerpo	Dolor de cabeza	Convulsiones: movimiento incontrolable de todo el cuerpo o algunas partes.	Alteración de conciencia	Mareo	Dificultad para la escritura	Visión borrosa	Inflamación	Diarrea
									

Náusea y vómitos	Dolor gastrointestinal y abdominal	Alteración urinaria	Prurito o rash: picazón o enrojecimiento	Alopecia: caída del cabello.	Calambres musculares	Dolor en extremidades y espalda	Disminución del apetito	Fiebre	Insomnio
									

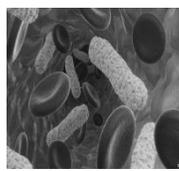
Anemia	Parestesia: sensación de hormigueo o entumecimiento	Disestesia: parestesia dolorosa	Neuropatía periférica: daño al sistema nervioso periférico	Faringitis: inflamación de la mucosa que reviste la faringe	Hemorragia gastrointestinal	Acné	Aumento de sudoración
							

Observaciones: _____

CONTROL DE EFECTOS ADVERSOS DE MICOFENOLATO DE MOFETILO

Instrucciones: A continuación se presentan una serie de efectos adversos (efectos no deseados del medicamento) que pueden presentarse al administrar el tratamiento con MICOFENOLATO DE MOFETILO, en caso de reconocer alguno de los efectos adversos, marque con una X sobre la imagen. Si ha presentado alguna otra alteración al momento de tomarlo y no está presente en esta guía, escríbala en observaciones o indíquela al farmacéutico.

Diarrea	Náuseas/vómitos	Flatulencia: gases estomacales.	Dolor abdominal	Constipación: dificultad para defecar	Dispepsia: es una sensación vaga de malestar en la parte superior del abdomen	Candidiasis oral	Anorexia: falta de apetito.	Hemorragias gástricas
								
Urgencia, frecuencia y disuria	Dolor generalizado	Dolor torácico	Hipo- o hipertensión	Hematuria: orina con sangre	Dolor de espalda	Taquicardia: aceleración del ritmo cardiaco.	Edema: acumulación de líquidos.	
								

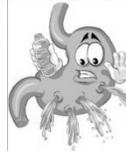
<p>Disnea: fatiga al realizar un esfuerzo.</p>	<p>Rash : picazón</p>	<p>Sepsis: inflamación causada por infección.</p>	<p>Mareos</p>	<p>Arritmia: dolor y palpitaciones de pecho.</p>	<p>Bradicardia: disminución del ritmo cardiaco</p>	<p>Efusión pericárdica: anormal de líquido en la cavidad pericárdica.</p>	<p>Anemia</p>
							

Observaciones: _____

CONTROL DE EFECTOS ADVERSOS DE AZATIOPRINA

Instrucciones: A continuación se presentan una serie de efectos adversos (efectos no deseados del medicamento) que pueden presentarse al administrar el tratamiento con AZATROPINA, en caso de reconocer alguno de los efectos adversos, marque con una X sobre la imagen. Si ha presentado alguna otra alteración al momento de tomarlo y no está presente en esta guía, escríbala en observaciones o indíquela al farmacéutico.

Diarrea	Náuseas/vómitos	Malestar	Mareos	Entumecimiento	Fiebre	Exantema: erupción cutánea que aparece de forma aguda	Rash: picazón	Mialgia: dolores musculares	Artralgia: dolor de articulaciones
									

Trastornos renales	Hipotensión	Edema pulmonar	Colitis: inflamación del colon.	Diverculitis: inflamación del intestino.	Perforación intestinal	Pancreatitis: inflamación del páncreas	Esofagitis: infección en esófago	Estomatitis: (ulceraciones de la cavidad oral)
								

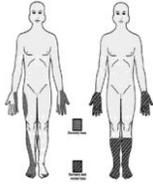
Observaciones: _____

CONTROL DE EFECTOS ADVERSOS DE PREDNISONA

Instrucciones: A continuación se presentan una serie de efectos adversos (efectos no deseados del medicamento) que pueden presentarse al administrar el tratamiento con PREDNISONA, en caso de reconocer alguno de los efectos adversos, marque con una X sobre la imagen. Si ha presentado alguna otra alteración al momento de tomarlo y no está presente en esta guía, escríbala en observaciones o indíquela al farmacéutico.

Miopatía: enfermedad muscular	Osteoporosis	Fracturas	Necrosis óseas	Retraso de Crecimiento	Edema: acumulación de líquidos.	Hipertensión	Insuficiencia Cardiaca congestiva	reacciones adversas oculares	irregularidades menstruales
									

Náusea/vómitos	Anorexia: falta de apetito.	Pérdida de peso	Diarrea	Constipación: dificultad para defecar	Dolor abdominal	Úlceras esofágicas	Gastritis	Pancreatitis.: inflamación del pancreas	Cefaleas: dolor de cabeza
									

Insomnio	Vértigo: mareo	Neuropatía periférica: alteración del Sistema nervioso periférico	Convulsionesmovimiento incontrolable de todo el cuerpo o algunas partes.	Depresión	Ansiedad	Euforia: sentimiento de máxima alegría	Cambios de personalidad	Dermatitis alérgica
								

Palpitaciones	Glositis: inflamación y cambio de color de la lengua.	Estomatitis: inflamación de la boca.	Incontinencia urinaria
			

Observaciones: _____

ANEXO 5

**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTO ENCONTRADOS EN
EL EXPEDIENTE CLINICO**

Efectos Adversos

Instrucciones: A continuación se presentan una serie de efectos adversos (efectos no deseados del medicamento) que pueden presentarse al administrar el tratamiento inmunosupresor, en caso de reconocer alguno de los efectos adversos, marque con una X en la casilla correspondiente.

Tacrolimus		Micofenolato de mofetilo		Azatriopina		Prednisona	
Leucopenia		Hipercolesterolemia		Leucopenia		Neuritis óptica	
Trombocitopenia		Hipofosfatemia		Trombocitopenia		Hiperglucemia	
Leucocitosis		Hipo- o hiperpotasemia		Pancitopenia		Cambios electroencefalográficos	
Análisis de hematíes anormal		Hiperglucemia		Anemia macrocítica		Trombocitopenia	
Derrame pleural		Leucopenia					
Hiperglucemia		Trombocitopenia					
Hiperpotasemia		Leucocitosis					
Hipomagnesemia,							
Hipofosfatemia,							
Hipopotasemia,							
Hipocalcemia,							
Hiponatremia,							
Hiperuricemia							
Acidosis metabólica							
Hiperlipemia,							
Hipercolesterolemia,							
Hipertrigliceridemia							

ANEXO 6

**MONOGRAFIAS DE INMUNOSUPRESORES UTILIZADOS EN
PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL EN EL SERVICIO DE
NEFROLOGÍA, HIPERTENSIÓN, DIÁLISIS Y TRASPLANTE DEL
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL ROOSEVELT**

TACROLIMUS				
Mecanismo de Acción	Contraindicaciones	Interacciones	Reacciones adversas	Precauciones
Inhíbe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del implante. Inhíbe la activación de las células T y la proliferación de los linfocitos B dependiente de las células T auxiliares, así como la formación de linfocinas.	Hipersensibilidad .	<p>Nivel sanguíneo elevado por: ketoconazol, fluconazol, itraconazol, clotrimazol, voriconazol, eritromicina, inhibidores de proteasa VIH, clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo, danazol, etinilestradiol, omeprazol, nefazodona, bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipino, noretisterona, quinidina, tamoxifeno, troleandomicina, jugo de pomelo.</p> <p>Nivel sanguíneo disminuido por: rifampicina, fenitoína, hierba de San Juan, fenobarbital, carbamazepina, metamizol e isoniazida.</p> <p>Nivel sanguíneo aumentado o disminuido por: metilprednisolona, prednisona.</p> <p>Eleva nivel sanguíneo de: fenitoína.</p> <p>Alarga la semivida de: ciclosporina, evitar.</p> <p>Aumento de toxicidad con: antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, sulfametoxazol+trimetoprima, AINE, ganciclovir o aciclovir.</p> <p>Aumento de nefrotoxicidad con: amfotericina B, ibuprofeno.</p> <p>Reduce el aclaramiento de: anticonceptivos basados en esteroides.</p> <p>Riesgo de hiperpotasemia: evitar la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno o espironolactona).</p> <p>Disminuye eficacia de: vacunas, evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.</p> <p>Embarazo</p>	<p>Alteración isquémica de arterias coronarias, taquicardia; anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis de hematíes anormal; temblor, dolor de cabeza, convulsiones, alteración de conciencia, parestesia, disestesia, neuropatía periférica, mareo, dificultad para la escritura, alteración de SN; visión borrosa, fotofobia, alteración ocular; acúfenos; disnea, alteración del parénquima pulmonar, derrame pleural, faringitis, resfriado, congestión nasal e inflamación; diarrea, náusea, trastorno inflamatorio gastrointestinal, perforación y úlcera gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, estomatitis y úlceras, ascitis, vómitos, dolor gastrointestinal y abdominal, hinchazón y distensión, diarrea; I.R., fallo renal, I.R. aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteración urinaria, síntomas de la vejiga y uretra; prurito, rash, alopecia, acné, aumento de sudoración; artralgia, calambres musculares, dolor en extremidades y espalda; hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperpotasemia; hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia; nefropatía asociada a virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a virus JC; neoplasia; HTA, hemorragias, suceso tromboembólico e</p>	Debido al potencial nefrotóxico, se recomienda control de función renal.

		<p>Atraviesa la placenta. Considerar cuando no existe ninguna alternativa más segura y los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto.</p> <p>Lactancia Los datos en humanos demuestran que tacrolimús se excreta en la leche materna. Como no es posible descartar los efectos perjudiciales sobre el recién nacido, las pacientes no deben amamantar a sus hijos mientras estén bajo tratamiento con tacrolimús.</p> <p>Efectos sobre la capacidad de conducir Tacrolimús puede producir trastornos visuales y neurológicos. Este efecto puede potenciarse con la ingesta de alcohol.</p>	<p>isquémico, alteración vascular periférica o hipotensora; astenia, fiebre, edema, dolor y malestar, aumento de fosfatasa alcalina sérica, aumento de peso; reacción alérgica; alteración de función y enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular, hepatitis, colangitis; insomnio, ansiedad, confusión, depresión, alteración de humor, pesadillas, alucinación, alteración mental.</p>	
--	--	---	--	--

MICOFENOLATO DE MOFETILO

Mecanismo de Acción	Contraindicaciones	Interacciones	Reacciones adversas	Precauciones
<p>El ácido micofenólico inhibe la síntesis de las purinas en los linfocitos al inhibir, de forma no competitiva, la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. Este enzima tiene una importancia vital en la síntesis de novo de las purinas y es un factor limitante en la conversión de inosina monofosfato a guanosina monofosfato. Esta última es un importante intermedio en la síntesis del ADN, ARN, proteínas y glicoproteínas. A diferencia de otras células que pueden utilizar guanosina monofosfato procedente del catabolismo, los linfocitos necesitan sintetizarlo de novo,. El ácido micofenólico, al inhibir la enzima inosina monofosfato</p>	<p>El micofenolato mofetilo se debe utilizar con precaución en pacientes con una enfermedad digestiva activa, ya que produce efectos secundarios digestivos que pueden agravar una patología previa. En particular, el micofenolato mofetilo está contraindicado en los pacientes con úlcera péptica. En los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 25 ml/min) o insuficiencia renal. En los pacientes con trasplante renal no se deben administrar dosis superiores de 1 g dos veces al día después del trasplante, mientras que el CrCl < 25 ml/min. No se conocen las dosis óptimas de micofenolato mofetilo en pacientes con insuficiencia renal grave trasplantados de corazón o de hígado y, por lo tanto, no se debe administrar a estos enfermos a menos que los beneficios sean superiores a los posible riesgos.</p> <p>La presencia de diarrea reduce notablemente la biodisponibilidad del micofenolato mofetilo, por lo que la eficacia del mismo puede quedar reducida. Adicionalmente, la diarrea puede ser exacerbada por este fármaco. Se recomienda un control previo de la diarrea antes de iniciar un curso de tratamiento con micofenolato</p> <p>Puede ocurrir la reactivación de una infección vírica latente (p.ej. el herpes zoster) por lo que se recomienda precaución a la hora de administrar</p>	<p>Con la administración concomitante de micofenolato mofetilo y aciclovir existe una potencial competición entre ambos fármacos para la secreción tubular, lo que puede ocasionar un aumento adicional de las concentraciones de ambos fármacos.</p> <p>Aunque no se han observado interacciones farmacocinéticas entre el micofenolato y el ganciclovir, los pacientes con alteraciones renales deben ser vigilados cuidadosamente, dado que pueden incrementarse algunas reacciones adversas (p.ej. la leucopenia) cuando los dos fármacos se administran al mismo tiempo. Puede incrementar aún más sus concentraciones.</p> <p>Pueden producirse efectos aditivos cuando se administra con otros fármacos inmunosupresores o antineoplásicos. Aunque estos efectos son, por regla general beneficiosos para los tratamientos, los pacientes pueden mostrar una super-inmunosupresión quedando expuestos al desarrollo de infecciones graves o enfermedades malignas como la leucemia, linfomas, síndrome mielodisplásico o desórdenes linfoproliferativos.</p> <p>La respuesta inmune de los pacientes inmunodeprimidos a las vacunas está</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes, se localizan en el tracto digestivo, siendo sobre todo diarrea y vómitos. Más del 10% de los pacientes tratados experimentan algún efecto secundario digestivo, incluyendo náuseas/vómitos, heces blandas, diarrea, flatulencia, dolor abdominal, constipación, dispepsia, candidiasis oral y anorexia. Adicionalmente, se han descrito casos de hemorragias gástricas con úlcera péptica u otras ulceraciones del tracto digestivo en in 3% de pacientes con trasplante renal.</p> <p>También son frecuentes los efectos secundarios sobre el tracto urinario incluyendo la urgencia, frecuencia y disuria.</p> <p>Otras reacciones adversas que afecta a más del 10% de los pacientes incluyen dolor generalizado, cefaleas, astenia, dolor torácico, hipo- o hipertensión, hematuria, hernia,</p>	<p>En los pacientes con trasplante renal no se deben administrar dosis superiores de 1 g dos veces al día después del trasplante, mientras que el CrCl < 25 ml/min.</p>

<p>deshidrogenasa impide la proliferación de linfocitos y la formación de moléculas de adhesión en respuesta a un estímulo antigénico o mitógeno. Las moléculas de adhesión se encuentran en la superficie de las células T activadas.</p>	<p>el fármaco. Además, los pacientes deberán ser aleccionados para que contacten con su médico al menor síntoma de infección. Si esta se desarrollase, se debe reducir la dosis de inmunosupresor e iniciar un tratamiento anti-infeccioso adecuado.</p> <p>Se deben realizar análisis de sangre una vez a la semana durante el primer mes, dos veces al mes durante el segundo y tercer mes y una vez al mes durante el primer año de tratamiento. Si la cuenta de neutrófilos cayera por debajo de los 1500/mm³, se debe interrumpir el tratamiento con micofenolato mofetilo, reanudándolo cuanto los neutrófilos hayan recuperado su valor normal.</p>	<p>disminuida y se requieren dosis de vacuna más altas y más frecuentes para conseguir la inmunización.</p> <p>Las vacunas con virus vivos están contraindicadas durante un tratamiento inmunosupresor debido a que, aún atenuados, estos virus podrían replicarse en estos pacientes.</p> <p>La aspirina, paracetamol y fármacos antiinflamatorios no esteroídicos (AINES) deben utilizarse con precaución en los pacientes tratados con inmunosupresores ya que pueden enmascarar la fiebre, dolor, inflamación y otros síntomas de una infección. Además, la aspirina y los AINES tienen un efecto antiagregante plaquetario y deben ser usados con precaución en pacientes con trombocitopenia.</p> <p>La colestiramina y los antiácidos disminuyen la biodisponibilidad del micofenolato; el hidróxido de magnesio/aluminio reduce la AUC del micofenolato en 17%, mientras que la colestiramina lo hace en un 40%.</p> <p>Debe evitarse el uso de agentes que puedan interferir con la adsorción del micofenolato (p.ej. el colestipol) o con la circulación enterohepática</p> <p>El micofenolato mofetilo disminuye la unión de la fenitoína y de la teofilina a las proteínas</p>	<p>dolor de espalda, taquicardia, edema, hipercolesterolemia, disnea, faringitis, hipofosfatemia, rash acneiforme, hipo- o hiperpotasemia, necrosis tubular renal, hiperglucemia, temblores, insomnio, sepsis y mareos. Arritmia, bradicardia, insuficiencia cardíaca y efusión pericárdica en el 2% de los trasplantados de riñón.</p> <p>Otras reacciones adversas sobre la sangre son anemia (entre el 25 y 43%) leucopenia (23 al 45%), trombocitopenia (10-39%) y leucocitosis (7 al 40%). En general, estos efectos son más frecuentes en los trasplantados de hígado que en los renales y cardíacos.</p> <p>Como ocurre con la mayor parte de los fármacos inmunosupresores, el problema más importante es la posibilidad de que se produzca una infección oportunistica bacteriana, vírica o fúngica.</p>	
--	---	--	---	--

		<p>plasmáticas en un 3% y 8%, respectivamente. Se recomienda monitorear los niveles plasmáticos de fenitoína y teofilina en los pacientes tratados con el micofenolato. Los salicilatos pueden reducir el grado de unión a las proteínas del plasma del ácido micofenólico, pudiendo aumentar los niveles plasmáticos de éste, con el riesgo de aumento de los efectos secundarios, en particular a nivel gástrico.</p> <p>Los alimentos retrasan la absorción del fármaco. Aunque la biodisponibilidad global del ácido micofenólico no es alterada, las concentraciones máximas del fármaco pueden reducirse hasta en un 40%. Por tanto, se recomienda administrar el micofenolato de mofetilo en ayunas.</p>		
--	--	---	--	--

AZATRIOPINA				
Mecanismo de Acción	Contraindicaciones	Interacciones	Reacciones adversas	Precauciones
<p>Aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso de la azatioprina, se han sugerido varias hipótesis:</p> <p>La producción de 6-MP que actúa como un antimetabolito de las purinas.El posible bloqueo de grupos -SH mediante alquilación.</p> <p>La inhibición de múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune.</p> <p>El daño al ADN a</p>	<p>La azatioprina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la azatioprina o a cualquier otro componente de la preparación. En personas con hipersensibilidad a 6-mercaptopurina (6-MP) está igualmente contraindicado, ya que es muy probable que presenten hipersensibilidad a azatioprina.</p> <p>Los individuos con déficit hereditario de la enzima TPMT (0,3% de la población) manifiestan una</p>	<p>Cuando se administra en forma concomitante el alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol con la 6-mercaptopurina o azatioprina, la dosis de 6-mercaptopurina y azatioprina debe ser reducida a un cuarto de la dosis original.</p> <p>Agentes bloqueantes neuromusculares: la azatioprina puede potenciar el bloqueo neuromuscular producido por agentes despolarizantes, tales como la succinilcolina, y reducir el bloqueo producido por agentes no-despolarizantes, tales como la tubocurarina. Hay una considerable variabilidad en la potencia de esta interacción.</p> <p>Warfarina: Se ha informado sobre la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina cuando se administró junto a azatioprina.</p> <p>Citostáticos/agentes mielosupresores: Cuando sea posible, se debe evitar la administración concomitante de fármacos citostáticos o fármacos de efecto mielosupresor tales como penicilamina.</p> <p>Hay informes clínicos contradictorios sobre interacciones, con el resultado de serias anomalías hematológicas, entre azatioprina y cotrimoxazol.</p>	<p>Reacciones de hipersensibilidad: Los trastornos observados incluyen: malestar, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, entumecimiento, exantema, rash, mialgia, artralgia, trastornos renales e hipotensión. Tras una reacción de hipersensibilidad debida a azatioprina, la continuidad del tratamiento debe ser cuidadosamente considerada de forma individual. Una rara reacción de hipersensibilidad se manifiesta como enfermedad de Raynaud y edema pulmonar.</p> <p>Hematopoyesis: El uso terapéutico de azatioprina puede asociarse con cierta depresión de médula ósea (2%), reversible y dosis-dependiente, expresada habitualmente como leucopenia, aunque también es posible su aparición en forma de anemia o trombocitopenia. Asociados a la utilización de azatioprina se han podido observar incrementos dosis-dependientes en el volumen corpuscular medio (VCM) y la hemoglobina corpuscular media (HCM). La asociación de azatioprina con alopurinol sin la consiguiente reducción en las dosis del primero conduce a una supresión de médula ósea y a pancitopenia.Susceptibilidad a infecciones: Los receptores de transplantes en tratamiento con azatioprina y esteroides han mostrado una susceptibilidad aumentada a</p>	<p>Existen riesgos potenciales con el uso de azatioprina. Debe ser prescrito solamente si el paciente puede ser adecuadamente monitorizado para controlar los efectos tóxicos a lo largo de la duración de la terapia. Se sugiere que durante las primeras 8 semanas de terapia se hagan recuentos sanguíneos, incluyendo plaquetas, semanales o más frecuentes si se usan dosis altas o si se trata de pacientes con graves problemas renales y/o hepáticos o de ancianos. La frecuencia del recuento puede irse reduciendo según se avanza en la terapia, aunque se sigue recomendando un recuento sanguíneo mensual o al menos a intervalos no mayores de 3 meses. Se debe instruir a los pacientes que reciben azatioprina en comunicar cualquier evidencia de infección, hematomas inesperados o hemorragias, o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea. Mediante la monitorización de la</p>

<p>través de la incorporación de tioanálogos purínicos.</p> <p>Una interferencia del fármaco con la función de algunas coenzimas lo que ocasionaría una reducción de la actividad celular. Como consecuencia de estos mecanismos y de la necesidad, por parte de los metabolitos activos, de alcanzar un nivel umbral en el interior de los leucocitos, el efecto de Imurel puede no ser evidente hasta transcurridos semanas o meses de tratamiento.</p>	<p>exagerada sensibilidad al efecto mielosupresor de la azatioprina y son tendentes a desarrollar una rápida depresión de la médula ósea tras el inicio de tratamiento con azatioprina. Este problema podría verse agravado por la asociación de azatioprina con fármacos que inhiben la TPMT, como la olsalazina, mesalazina o sulfasalazina.</p>	<p>También existe un informe sobre un caso que sugiere que se pueden desarrollar anomalías hematológicas tras la administración concomitante de azatioprina e inhibidores de la ECA, como el captopril. Los pacientes que reciban simultáneamente tratamiento antihipertensivo como inhibidores de la ECA y azatioprina deberán ser vigilados por si se produjera mielosupresión. También se ha sugerido que la cimetidina y la indometacina pueden tener efectos mielosupresores, que pueden verse incrementados por la administración concomitante de azatioprina.</p> <p>Aminosalicilatos: Puesto que existe evidencia in vitro de que los derivados de aminosalicilatos (olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT, deberían administrarse con precaución en pacientes en tratamiento concomitante con azatioprina</p> <p>Otras interacciones: Se ha demostrado que la furosemida altera in vitro el metabolismo de la azatioprina por el tejido hepático humano. Se desconoce su significación clínica.</p> <p>Vacunas: La actividad inmunosupresora de la azatioprina podría dar lugar a una respuesta atípica y potencialmente nociva frente a vacunas vivas. Es probable observar una reducción de la respuesta a vacunas inactivadas.</p>	<p>infecciones virales, bacterianas y micóticas (7,4%), afectando tanto a piel como a otros sistemas. Aparato gastrointestinal: Una minoría de pacientes experimenta náuseas con la toma de azatioprina por primera vez.</p> <p>En pacientes transplantados en terapia inmunosupresora se han descrito graves complicaciones, incluyendo colitis, diverticulitis y perforación intestinal. Sin embargo, la etiología no está claramente establecida, y las altas dosis de esteroides podrían estar implicadas. En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con azatioprina se ha informado de la aparición de diarrea grave, recurrente con la reintroducción. La pancreatitis se ha observado en un pequeño porcentaje de pacientes (3,3%) en tratamiento con azatioprina, especialmente en transplantados renales y aquellos diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal. Se ha informado, fundamentalmente en pacientes transplantados, de una rara, aunque grave, enfermedad veno-oclusiva hepática, asociada con la administración crónica de azatioprina. En algunos casos, con la retirada de azatioprina ha resultado una mejora temporal o permanente de la histología hepática y de su sintomatología. También se han descrito estomatitis (ulceraciones de la cavidad oral), esofagitis y esteatorrea.</p>	<p>actividad de la tiopurinametiltransferasa (TPMT), una enzima del ciclo de metabolización de las purinas, pueden identificarse pacientes en riesgo de mielosupresión (baja actividad TPMT) o aquellos en los que las dosis estándar son subterapéuticas (elevada actividad TPMT)</p>
---	--	---	---	--

PREDNISONA				
Mecanismo de Acción	Contraindicaciones	Interacciones	Reacciones adversas	Precauciones
<p>Los glucocorticoides atraviesan con facilidad la membrana celular y se unen con alta afinidad a receptores citoplasmáticos. La activación de estos receptores induce la transcripción y la síntesis de proteínas específicas. 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. Las</p>	<p>Los corticoides en general, y la prednisona en particular, pueden enmascarar los síntomas de una infección y no deben ser utilizados en casos de infecciones víricas o bacterianas que no estén adecuadamente controladas mediante agentes anti-infecciosos. Son frecuentes las infecciones secundarias durante un tratamiento con corticoides.</p> <p>Los corticoides producen edema, el cual a su vez puede exacerbar una insuficiencia cardíaca congestiva o producir hipertensión.</p> <p>Los corticosteroides producen cataratas y exacerban el glaucoma</p>	<p>Los inductores de las enzimas microsomales hepáticas incluyendo los barbitúricos, la fenitoína, la rifabutina y la rifampicina pueden aumentar el metabolismo de los glucocorticoides. Por el contrario, la inhibición de las enzimas hepáticas producidas por el ritonavir puede incrementar los niveles plasmáticos de prednisona.</p> <p>El riesgo de reacciones adversas gastrointestinales producidas por los fármacos antiinflamatorios no esteroideos aumenta si se administra concomitantemente un corticoide. Los niveles séricos de salicilatos pueden aumentar si se discontinúa la administración de prednisona al cesar la influencia que el corticoide tiene sobre su metabolismo.</p> <p>Los efectos hipokaliémicos de la terapia corticosteroide pueden ser incrementados por la administración de otros fármacos que producen una depleción de potasio como los diuréticos tiazídicos, la furosemida o la amfotericina B. Los glucocorticoides interactúan con los inhibidores de la colinesterasa,</p>	<p>La administración prolongada de dosis fisiológicas de sustitución de los glucocorticoides en casos de insuficiencia adrenal no suele ocasionar reacciones adversas, aunque la prednisona no es el fármaco de elección para estos casos.</p> <p>En los tratamientos farmacológicos, las reacciones adversas dependen de las dosis y de la duración del tratamiento. Grandes dosis durante tratamientos cortos no suelen ocasionar reacciones adversas, pero la administración crónica conduce a una atrofia corticoadrenal y a una depleción generalizada de las proteínas, caracterizada por miopatía, osteoporosis, fracturas y necrosis óseas y deterioro de la cicatrización. Estos efectos son más frecuentes en los pacientes de más edad o debilitados. En los niños, la administración de corticoides produce un retraso del crecimiento.</p> <p>Los corticosteroides pueden reactivar la tuberculosis y no deben de ser utilizados en pacientes con tuberculosis activa a menos de que simultáneamente se mantenga un tratamiento antituberculoso adecuado.</p>	<p>Los pacientes tratados con dosis inmunosupresoras de corticoides deben evitar el contacto con pacientes enfermos de varicela o sarampión. Los pacientes deben de ser advertidos para que contacten con su médico inmediatamente que noten síntomas de infección o se produzcan heridas durante un tratamiento con corticoides y durante los doce meses siguientes a la interrupción del tratamiento.</p> <p>Los corticosteroides deben ser utilizados con precaución en los pacientes con enfermedades gastrointestinales debido a la posibilidad de una perforación intestinal y en los pacientes con enfermedades hepáticas que ocasionan albuminemia tales como la cirrosis.</p>

<p>respuestas antiinflamatorias se deben a la producción de lipocortinas, unas proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2, enzima implicada en la síntesis del ácido araquidónico. En consecuencia, los glucocorticoides reducen la inflamación y producen una respuesta inmunosupresora.</p>	<p>cuando se administran crónicamente. Se recomienda una evaluación oftalmológica en los pacientes que reciban tratamiento con corticosteroide tópico o sistémico durante largos períodos.</p> <p>Aunque los corticosteroides se utilizan para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de algunas enfermedades gastrointestinales tales como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, no se recomienda su utilización a largo plazo.</p> <p>Otras condiciones que pueden empeorar bajo el tratamiento con corticosteroides son la osteoporosis, la enfermedad renal, las infecciones oculares</p>	<p>produciendo una debilidad muscular grave en los pacientes con miastenia grave.</p> <p>Las vacunas con virus vivos no deben ser administradas a los pacientes tratados con corticoides, que se encuentran inmunodeprimidos, debido a la posibilidad de una replicación de los virus y de reacciones adversas. Los pacientes tratados con dosis elevadas de corticoides no deben ser expuestos al contacto de otras personas que hayan recibido la vacuna oral de la polio.</p> <p>Aunque en raras ocasiones los corticoides aumentan la coagulabilidad de la sangre, los pacientes tratados con heparina o warfarina pueden experimentar una pérdida del efecto clínico.</p> <p>Los corticoides sistémicos aumentan los niveles de glucosa existiendo una interacción farmacodinámica entre los corticoides y todos los fármacos antidiabéticos. La administración de corticoides a diabéticos requiere un reajuste de las dosis de insulina o de antidiabéticos orales.</p> <p>La administración concomitante de L-asparaginasa con corticoides puede resultar en una hiperglucemia aditiva,</p>	<p>La administración prolongada de corticoides puede ocasionar edema e hipertensión, y en pacientes susceptibles, puede desarrollarse una insuficiencia cardíaca congestiva.</p> <p>Pueden producir reacciones adversas oculares tales como exoftalmos, cataratas, e hipertensión ocular que puede resultar en glaucoma o lesiones del nervio ocular, incluyendo neuritis óptica. Se han descrito casos de alteraciones permanentes o temporales de la visión después de la administración de corticoides.</p> <p>Las infecciones fungicidas o víricas pueden ser exacerbadas por tratamiento con corticosteroides.</p> <p>El tratamiento prolongado con un corticosteroide puede afectar al sistema endócrino, producir irregularidades menstruales, hiperglucemia y agravación de la diabetes mellitus en pacientes susceptibles. Los efectos gastrointestinales asociados a la administración de corticoides incluyen náusea/vómitos, anorexia y pérdida de peso. También se han comunicado casos de diarrea, constipación, dolor abdominal, úlceras esofágicas, gastritis y pancreatitis.</p> <p>Entre los efectos adversos neurológicos hay que destacar las cefaleas, insomnio, vértigo, neuropatía isquémica periférica, convulsiones y cambios</p>	
---	--	---	--	--

	<p>por herpes simple, la diabetes mellitus, y la epilepsia.</p>	<p>debido a que esta enzima inhibe transitoriamente la producción de insulina.</p> <p>Los pacientes que reciban concomitantemente digoxina y corticosteroides pueden desarrollar arritmias o toxicidad digitálica debido a la hipokaliemia inducida por los mismos. Por la misma razón la dofetilida puede incrementar sus efectos arritmogénicos y puede aumentar el bloqueo neuromuscular asociado a los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes.</p> <p>La mifepristona muestra una acción antiglucocorticoide y puede antagonizar los efectos, por lo que está contraindicada en los pacientes tratados con prednisona a largo plazo.</p> <p>En el caso de la nevirapina, los corticoides pueden aumentar la severidad del rash que se observa durante las primeras seis semanas de tratamiento. Por lo tanto no se recomienda la administración de prednisona para prevenir el rash asociado a la nevirapina.</p>	<p>electroencefalográficos. También se han comunicado alteraciones mentales tales como depresión, ansiedad, euforia, cambios de personalidad y psicosis.</p> <p>Son varios los efectos dermatológicos asociados al tratamiento corticosteroide. Algunos de ellos son atrofia de la piel, acné, eritema facial, estrías, petequias, hirsutismo y equimosis. Las reacciones de hipersensibilidad se manifiestan como urticaria, dermatitis alérgica y angiodema.</p> <p>El tratamiento con corticoides a largo plazo ocasiona la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) efecto que puede reducirse administrando estos fármacos en días alternos.</p> <p>Se han descrito casos de trombocitopenia en algunos pacientes tratados con altas dosis de corticosteroides</p> <p>Otros efectos adversos raras veces observados son palpitaciones, taquicardia sinusal, glositis, estomatitis e incontinencia urinaria. Ocasionalmente, los corticosteroides pueden reducir las concentraciones plasmáticas y vitaminas C y A</p>	
--	---	---	---	--

ANEXO 7
ALGORITMO DE CAUSALIDAD DE KARCH LASAGNA

Algoritmo de Decisión diagnóstica
INMUNOSUPRESORES



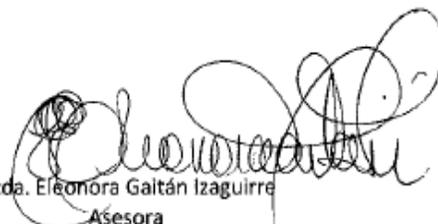
Hospital Roosevelt

Paciente:				
Medicamento:	Tacrolimus	MMF	Prednizona	Azatioprina
Reacción descrita:				

	Valor	RAM 1	RAM 2	RAM 3	RAM 4	RAM 5	RAM 6
I. Secuencia temporal, categorías:							
1. Compatible	(+2)						
2. Compatible pero no coherente	(+1)						
3. Ni hay información	0						
4. Incompatible	(-1)						
5. RA aparecida al retirar el medicamento	(+2)						
II. Conocimiento previo, categorías:							
1. RA bien conocida.	(+2)						
2. RA en referencias ocasionales.	(+1)						
3. RA desconocida.	0						
4. Información en contra de relación.	(-1)						
III. Efecto retirada del medicamento:							
1. RA mejora	(+2)						
2. RA no mejora	(-2)						
3. No se retira y RA no mejora	(+1)						
4. No se retira y RAM mejora	(-2)						
5. No hay información en TA	0						
6. RA mortal o irreversible	0						
7. No se retira y RA mejora/tolerancia	(+1)						
8. No se retira y RA mejora por el Tr.	(+1)						
IV. Efecto re-exposición, si existe:							
1. Positiva: aparece la RA	(+3)						
2. Negativa: no aparece la RA	(-1)						
3. No hay o información insuficiente	0						
4. RA mortal o irreversible	0						
5. RA previa similar	(+1)						
V. Existencias de causas alternativas:							
1. Explicación alternativa + verosímil	(-3)						
2. Explicación alternativa +/- verosímil	(-1)						
3. No hay información para establecerla	0						
4. No hay información suficiente para descartarla	(+1)						
VI. Factores contribuyentes que favorecen la relación causal del fármaco con la RA (p.ej.: insuficiencia renal o hepática, úlcera péptica, etc.)	(+1)						
VII. Exploraciones complementarias (p.ej. Niveles séricos del fármaco, pruebas alérgicas, etc.)	(+1)						
TOTAL							
Relación de Causalidad							
Gravedad							
Relación de causalidad	Observaciones:						
(DE) Definida: ≥ 8 (PRO) Probable: 6 - 7 (PO) Posible: 4 - 5 (CO) Condicional: 1 - 3 (I) Improbable: ≤ 0	Intoxicación por TAC: Cambio de MMF a AZA:						
Gravedad							
(NS) No sería (S) Seria (G) Grave							



Stefanie Michele Juárez Arias
Autora



Licda. Eleonora Galtán Izaguirre
Asesora



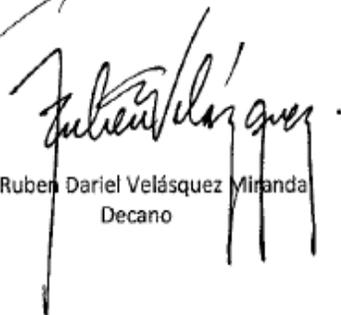
Dr. Edgar Alfredo Reyes Cuellar
Co-Asesor



Licda. Sofia Magnolia Marroquín Tintí
Revisora



Licda. Raquel Pérez Obregón
Dirección de Escuela



Dr. Ruben Dariel Velásquez Miranda
Decano