

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS



**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A EVENTOS
ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES TRASPLANTADOS
RENALES**

Proyecto de Residencia para optar al Título de Especialista en Farmacia Clínica y
Atención Farmacéutica por:

LUIS FELIPE CILA ALISTE

Directores de Residencia

QF. Fernando Bernal Ortiz
Farmacéutico Clínico
Hospital San Juan de Dios

Dra. Andrea Fiabane Salas
Jefe Servicio Medicina
Hospital Barros Luco

SANTIAGO CHILE

2023

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

INFORME DE APROBACIÓN RESIDENCIA

Se informa a la Dirección de Postgrado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas que la Residencia presentada por el candidato:

LUIS FELIPE CILA ALISTE

Ha sido aprobada por la Comisión Informante de Residencia como requisito para optar al Título Profesional Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica, en el examen de defensa de Residencia rendida el día de de 2023.

Directores de Residencia:

QF. Fernando Bernal Ortiz

Dra. Andrea Fiabane Salas

Comisión Informante de Residencia:

Dr. Ariel Castro Lara

Dra. Elena María Vega

Dr. Daniel Palma Vallejos

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a mi familia, pilar fundamental para cada paso en el desarrollo profesional.

En especial a mi mamá y tía María Isabel que, sin ellas, nada de esto hubiese ocurrido al entregarme educación y valores excepcionales.

A Marcela, por ser una guía y enseñarme este amor por la farmacia clínica.

Al servicio de nefrología del Hospital Barros Luco, quienes siempre me apoyaron y en especial a la Dra. Andrea Fiabane y Dr. Jorge Morales, guías y eminencias para el manejo de trasplantados, entregándome siempre sus conocimientos y consejos de vida.

Al servicio de medicina del Hospital Barros Luco, cuna de mi aprendizaje constante en la Farmacia Clínica, y donde he podido desarrollar esta bella labor con toda la confianza y libertad de un gran equipo.

A la escuela de Química y Farmacia de la Andrés Bello, por formarme en el pregrado, por ser parte de su grupo docente y darme las facilidades de cursar la especialidad.

A mis directores de tesis, Tamara, Fernando y Andrea donde su apoyo constante fue fundamental para la ejecución y análisis de la investigación.

A mis amigos de toda la vida, Pablo, Che, Ángel, Adolfo, Adrián, David, Jorge, Mario, Andrés y Sebastián por motivarme siempre a dar siempre lo mejor de mí.

Para familia adoptiva, Regina, Ricardo, Diego, Matías, Joaquín y Patricia que desde que los conocí siempre me dieron cariño, apoyo incondicional y alegrías.

Para Daniela, Monserrat y Martina, mis pilares de vida, por enseñarme cada día a valorar la vida siendo padre, esposo y compañero de aventuras.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	III
RESUMEN	VII
ABSTRACT	IX
INTRODUCCIÓN	1
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
OBJETIVO GENERAL	8
• OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
METODOLOGÍA	9
• Diseño del estudio	9
• Lugar	9
• Selección de Pacientes	10
• Aleatorización	11
• Consideraciones éticas	11
• Confidencialidad	12
• Tamaño de la muestra	12
• Análisis estadístico	19
• Control de sesgos	19

RESULTADOS	21
1. Caracterización sociodemográfica, clínica y farmacoterapéutica de la población en estudio	21
2. Determinación de severidad de los EAM	27
3. Prevención de EAM por tipo	28
4. Adherencia farmacológica	29
5. Análisis de causalidad	30
6. Determinación calidad de vida	31
7. Identificación factores de riesgo	32
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIÓN	41
BIBLIOGRAFIA	42
ANEXOS	48
Anexo 1: Siglas y Abreviaturas	49
Anexo 2: Protocolo toma de exámenes de laboratorio en trasplantados	50
Anexo 3: Determinación de severidad de EAM	52
Anexo 4: Algoritmo de análisis para eventos adversos evitables e inevitables	53
Anexo 5: Cuestionario de adherencia <i>simplified medication adherence questionnaire</i>	54

Anexo 6: Algoritmo para estimar la probabilidad de una reacción adversa a medicamentos Naranjo et al.....	55
Anexo 7: Evaluación de autopercepción de calidad de vida	56
Anexo 8: Ficha de recolección de datos.....	57
Anexo 9: Resultado evaluación de severidad por sistema de EAM según CTCAE	61
Anexo 10: Resultado determinación de prevención de EAM según algoritmo de NCCMERP	62
Anexo 11: Determinación de causalidad según algoritmo de Naranjo.....	63
Anexo 12: Carta de respaldo al proyecto que se realizó desde la Dirección del Hospital Barros Luco	65
Anexo 13: Carta de respaldo aprobación Unidad de Estudios Asistencial Hospital Barros Luco.....	66
Anexo 14: Consentimiento informado	67
Anexo 15: Protocolo de administración de Inmunosupresores Policlínico Nefrología.....	70
Anexo 16: Protocolo de administración de fármacos Policlínico Nefrología.	71

RESUMEN

Introducción: Entre las alternativas de tratamiento para pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) terminal se encuentra el trasplante del órgano. Para prevenir el rechazo de órganos y manejar enfermedades concomitantes se utilizan múltiples fármacos, lo que aumenta el riesgo de eventos adversos a medicamentos (EAM) y sus posibles consecuencias de daño temporal o permanente o incluso la muerte. Datos internacionales sugieren que esta población desarrolla al menos un EAM en el 95% de los pacientes. Hasta la fecha, existe limitada información sobre la prevalencia y factores de riesgo asociados a EAM en esta población en Chile.

Objetivo: Determinar la prevalencia y factores de riesgo asociados a EAM que causan daño en pacientes trasplantados renales en el policlínico de nefrología.

Metodología: Mediante un estudio de corte-transversal, realizado entre agosto de 2018 y enero de 2019, se evaluó una muestra aleatoria de pacientes de 18 años o más que se sometieron a terapia inmunosupresora durante 6 meses para trasplante renal, atendidos en el policlínico de trasplante de un hospital de alta complejidad de Santiago, Chile. Para este estudio se definió EAM como cualquier daño causado por intervenciones médicas relacionadas con medicamentos, incluidos los eventos prevenibles e inevitables.

Un farmacéutico clínico, especialmente entrenado para el estudio, entrevistó a cada paciente seleccionado. La entrevista incluyó la recolección de antecedentes sociodemográficos, mórbidos y farmacoterapéuticos. Estos datos se compararon con la información obtenida de las historias clínicas, pruebas de laboratorio recientes y niveles plasmáticos del fármaco.

Resultados: Un total de 88 pacientes ingresaron al estudio. De ellos, el 57% era mujer, el promedio de edad fue de $49 \pm 13,8$ años y el 49% tiene estudios superiores. El 29% de los casos presentó un EAM con afectación clínica, donde los principales fueron temblor, alopecia, visión borrosa y ansiedad. Los sistemas más afectados fueron a nivel gastrointestinal, cardíaco, infeccioso e inmunológico. El 95% de los casos de EAM eran prevenibles. El esquema de tratamiento de tacrolimus (TAC), ácido micofenólico (MMF) y prednisona (PRED) presentó un 29,5% de los casos de EAM. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de EAM con afectación clínica fueron llevar más de 4 años desde trasplante, sexo masculino, mayores de 60 años, la cantidad de medicamentos administrados y que se percibieron con una mala calidad de vida.

Según el test SMAQ, el 51% de los pacientes era incumplidor al tratamiento.

Conclusión: Los EAM son un problema de salud frecuente en la población estudiada. Su ocurrencia con impacto clínico es de un tercio de los pacientes, se relacionan con llevar más de 4 años desde trasplante, el sexo masculino, tener más de 60 años, la cantidad de medicamentos administrados y que se perciben con una mala calidad de vida. Donde el esquema de tratamiento con TAC, MMF y PRED es el principal afectado.

ABSTRACT

Introduction: Among the treatment alternatives for patients with end-stage Chronic Kidney Disease (CKD) is organ transplantation. To prevent organ rejection and manage concomitant diseases, multiple drugs are used, increasing the risk of adverse drug events (ADEs) and their possible consequences of temporary or permanent damage or even death. International data suggest that this population develops at least one ADE in 95% of patients. To date, there is limited information on the prevalence and risk factors associated with ADE in this population in Chile.

Objective: To determine the prevalence and risk factors associated with ADE that cause damage in kidney transplant patients at the nephrology polyclinic.

Methodology: Through a cross-sectional study, carried out between August 2018 and January 2019, a random sample of patients 18 years of age or older who underwent immunosuppressive therapy for 6 months for kidney transplantation, treated at the Polyclinic of transplant from a high complexity hospital in Santiago, Chile. For this study, ADE was defined as any harm caused by drug-related medical interventions, including preventable and unavoidable events.

A clinical pharmacist, specially trained for the study, interviewed each selected patient. The interview included the collection of sociodemographic, morbid and pharmacotherapeutic history. These data were compared with information obtained from medical records, recent laboratory tests, and plasma drug levels.

Results: A total of 88 patients entered the study. Of them, 57% were women, the mean age was 49 ± 13.8 years, and 49% had higher education.

Twenty-nine percent of the cases presented an ADE with clinical involvement, where the main ones were tremor, alopecia, blurred vision, and anxiety. The most affected systems were at the gastrointestinal, cardiac, infectious and immunological levels. 95% of EAM cases were preventable. The treatment scheme of tacrolimus (TAC), mycophenolic acid (MMF) and prednisone (PRED) presented 29.5% of the ADE cases. The main risk factors for the development of ADE with clinical involvement were more than 4 years since the transplant, male gender, over 60 years of age, the

number of drugs administered and perceived poor quality of life.

According to the SMAQ test, 51% of the patients were non-compliant with the treatment.

Conclusion: ADEs are a common health problem in the population studied. Its occurrence with clinical impact is in a third of the patients, it is related to more than 4 years since the transplant, the male sex, being over 60 years of age, the number of drugs administered and perceived poor quality of life. Where the treatment scheme with TAC, MMF and PRED is the main affected.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como anomalías estructurales y/o funcionales de los riñones, caracterizadas por una disminución gradual y progresiva de la tasa de filtración glomerular (VGF) a lo largo del tiempo (1). Los pacientes con ERC avanzada (VGF <15 mL/min) requieren terapia de reemplazo renal (TRR) a través de diálisis o trasplante para sobrevivir (1). El trasplante de riñón es la mejor opción para los pacientes con ERC avanzada, ya que mejora la supervivencia y reduce los eventos cardiovasculares (2,3). Sin embargo, la mayoría de los pacientes permanecen en diálisis debido a la escasez de donantes (4).

En Estados Unidos (EE. UU.), la prevalencia de ERC alcanzó el 15% en 2021 y los pacientes en diálisis aumentaron de 209.000 en 1991 a 786.000 en 2021 (5).

En Chile, según los indicadores epidemiológicos la prevalencia de ERC varió de 2,7% en 1980 (6) a 15,4% en 2021, mientras que el número de pacientes en hemodiálisis de larga duración pasó de 143 en 1980 a 23.773 en 2021, equivalente a 1.208 por millón de habitantes (6).

Desde el año 2005, la ERC avanzada está incluida en el plan de Garantías Explícitas en Salud (GES) del Sistema de Salud de Chile. Esto incluye estudios previos al trasplante seguidos de trasplante simultáneo y terapia inmunosupresora en los casos que cumplan los criterios establecidos (7). Adicionalmente, en pacientes con

ERC avanzada el plan GES brinda protección financiera a los pacientes que requieran TRR. En el caso de hemodiálisis, la cobertura mensual es de \$703.310 CLP, la cobertura de trasplante renal es de \$6.855.190 CLP por evento y la cobertura de inmunosupresores varía de \$7.540 a \$562.220 CLP por mes (8). Dado el alto costo del trasplante y la dificultad para encontrar donantes, los pacientes trasplantados deben recibir de por vida, al menos dos fármacos inmunosupresores, para evitar el rechazo (4).

Actualmente, entre las opciones de tratamiento inmunosupresor, hay siete alternativas disponibles, las que pueden incluir ciclosporina (CIS), tacrolimus (TAC), ácido micofenólico (MMF), sirolimus (SIR), everolimus (EVER), corticosteroides (COR) y azatioprina (AZA), dependiendo de la respuesta inmune del paciente (9).

Las principales características de cada uno de los inmunosupresores se exponen en la Tabla N°1.

Tabla N°1: Principales características de fármacos inmunosupresores.

Fármaco	Mecanismo Acción	Características General
TAC	Inhibidor de la enzima calcineurina (10,11)	Amplia variabilidad intra/interindividual, con una biodisponibilidad (BD) del 24%, se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, y su modelo farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) es área bajo la curva (AUC), de forma que la determinación de los niveles valle se usa en la práctica clínica para evaluar eficacia y seguridad de la terapia (11,12).
MMF	Inhibe selectivamente la proliferación de linfocitos B y T (10,11)	BD del 72%, que disminuye al aumentar la dosis lo que está relacionado con la saturación del proceso de absorción. Los principales determinantes de uso del MMF son la función renal, los niveles de albúmina plasmática y TAC. No existe consenso con la utilidad de los niveles plasmáticos (10,11,12).
SIR – EVER	Inhiben la m-TOR (10,11)	Con BD del 27% y 14% respectivamente, metabolizados por CYP 3A4 y la glicoproteína P lo que aumenta la exposición cuando se administran en combinación con TAC. En los inhibidores de la m-TOR su modelo PK/PD es AUC, por lo que la determinación del nivel valle se usa en la práctica clínica para evaluar eficacia y seguridad de la terapia (10,11,12).
AZA	Inhibe el metabolismo de las purinas (10)	BD del 48% (12). No requiere de seguimiento con niveles plasmáticos, y actualmente no son recomendados por su menor efectividad terapéutica en comparación con TAC (10,11,12).
COR	Reduce la síntesis de mediadores inflamatorios (10,11)	Posee una BD del 92%, la prednisona (PRED) se metaboliza a nivel hepático a prednisolona y es un inductor del CYP 3A4 (10,11,12). Después del trasplante de riñón, la dosis de prednisona se reduce desde 60 mg al día a 5 mg por día como terapia de mantenimiento para reducir sus efectos adversos como retinopatía, hiperglicemias, edemas, entre otros (10,11,12).

Para evaluar el cumplimiento de la terapia inmunosupresora y prevenir el rechazo del injerto, se deben utilizar análisis directos e indirectos (13,14,15). Los análisis directos tienen relación con a la monitorización terapéutica de fármacos inmunosupresores, los cuales son específicas para cada medicamento según la técnica analítica con la cual se haya hecho la medición. Mientras que, los métodos indirectos utilizados, se encuentra la evaluación de los cambios que presenta la creatinina en el tiempo, volumen de orina, la sintomatología que experimenta el paciente y escalas evaluativas (13,14,15).

El uso de inmunosupresores en los pacientes trasplantados predispone a la aparición de infecciones oportunistas y complicaciones metabólicas (12). Esto conlleva la necesidad de añadir a la farmacoterapia otros medicamentos de forma concomitante, que, en muchos de los casos, poseen estrecho margen terapéutico y que contribuyen a la polifarmacia (16).

La polifarmacia, definida como el uso de 5 o más fármacos (16), aumenta el riesgo de desarrollar interacciones farmacológicas, reacciones adversas o aparición de nuevas patologías, la que afecta la calidad de vida del paciente (16). Por tanto, es necesario mantener en constante evaluación a los pacientes trasplantados respecto a la adherencia al tratamiento farmacológico, el tipo de fármaco y los posibles eventos adversos a medicamentos (EAM) que presenten (16).

Por otro lado, la pérdida del injerto debido a la falta de adherencia al tratamiento fue descrita por primera vez por Owens et al. en 1975, al señalar que el 2% renuncia voluntariamente a los inmunosupresores (13). La falta de adherencia al tratamiento se asocia con reducción de la calidad de vida, aumento de los costos sanitarios, pérdida del órgano y necesidad de diálisis (12). Estudios recientes han informado tasas de incumplimiento entre el 20% y el 50% después del primer año del trasplante (15).

Adicionalmente, los EAM, junto con el cumplimiento terapéutico, tienen un impacto directo en el manejo de los pacientes trasplantados. Un EAM es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como *“cualquier lesión resultante de la intervención médica relacionada con un medicamento involucrado, pudiendo ser eventos prevenibles o evitables”* (17). Este amplio término abarca los errores de medicación (EM), reacciones adversas a medicamentos (RAM), reacciones alérgicas y sobredosis y otros problemas relacionados a medicamentos (17). Los EAM pueden ocurrir en pacientes hospitalizados o en entornos ambulatorios, razón por la que la OMS pone especial énfasis en su seguridad (17).

Según estudios efectuados en EEUU se estima que los EAM representan un tercio de los eventos adversos hospitalarios, afectando a 2 millones de hospitalizaciones anualmente. Entre otras consecuencias de los EAM, se encuentra prolongación de la estadía de los pacientes entre 2 a 5 días y un aumento en los costos para los

sistemas de salud, lo que se ha estimado en aproximadamente 3,5 billones de dólares anuales (18).

Arms et al. (19) estudiaron las readmisiones hospitalarias asociadas a EAM en trasplantados renales, donde identificaron que el 47,9% de los pacientes reclutados tuvo al menos una hospitalización, de los cuales un 65% se debieron a EAM (19). Los pacientes que tenían readmisiones hospitalarias por EAM tenían un incremento en la disfunción renal y en el rechazo del injerto, además de presentar una menor sobrevida comparado a los que no tenían EAM (19).

En una revisión sistemática realizada Howell et al. demostraron que los EAM ocurren en el 80% de los receptores de trasplante renal (20). Sin embargo, en términos de prevalencia, este valor varió entre el 92% y el 98% de los pacientes dependiendo del método de estudio. Entre los EAM más comúnmente descritos se encuentran los eventos gastrointestinales, el edema periférico, enfermedades de la piel y el temblor (20).

Los principales factores de riesgo (21) asociados a la ocurrencia de EAM en los pacientes trasplantados incluyen el sexo femenino, raza afroamericana, antecedentes de diabetes pre-trasplante, depresión, tener una previsión de salud estatal, pacientes con retrasplante, injerto con función renal alternativa, trasplante con criterios extendidos, tiempo de isquemia caliente y función del injerto tasa de

retraso (21).

Dado lo anterior, y con el fin de resguardar la seguridad de los pacientes, la OMS sugiere implementar programas de farmacovigilancia (FV) (17). La FV, por sí misma, se define como las disciplinas y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de reacciones adversas a medicamentos (17). Esta puede realizarse a través de la notificación espontánea por parte de los miembros del equipo de salud (FV pasiva) o a través de una búsqueda estructurada y sistemática de RAM con seguimiento preventivo de los pacientes (FV activa) (17).

La implementación de un programa activo de FV puede identificar EAM prevenibles, reduciendo así su prevalencia. Según datos publicados por la *Agency for Healthcare Research and Quality* (22) entre 2015 y 2016, al reducir los EAM en un 40%, se logró prevenir la ocurrencia de 15.611 EAM, lo que representó un ahorro de \$78 millones para el sistema de salud (22).

En Chile los principales centros asistenciales que realizan trasplantes renales en adultos son el Hospital Salvador, Hospital Barros Luco, Hospital Sótero del Río, Hospital Las Higueras, Hospital Base de Valdivia, Clínica Santa María y Hospital Clínico de la Universidad Católica (23).

El Hospital Barros Luco (HBLT), lugar donde se realizó este trabajo, es el centro de

referencia de la zona sur de la región Metropolitana (24). Con una población asignada de 1.260.000 personas (30). El HBLT es un centro asistencial docente, con 733 camas, una dotación alrededor de 710 profesionales médicos y cerca de 2.640 profesionales no médicos. Dispone de 18 servicios clínicos y presta atención ambulatoria, hospitalaria, adultos y maternidad, destacando una población asignada de 1.260.000 personas (24). Se estima que la tasa de trasplantes es de 29 trasplantes al año (24).

La prevalencia de pacientes trasplantados renales atendidos en este centro es de 40 pacientes por millón de habitantes (25), similar a la de países como Suecia, Italia, Nueva Zelanda y Australia (26), lo que incrementa los esfuerzos por prevenir los rechazos a los injertos.

Y que desde 1976 al 2017 se han realizado 1.500 trasplantes renales. De estos, sólo el 47% (n=700) se mantienen en control, atendiendo en forma mensual alrededor de 230 pacientes (24).

Para el seguimiento clínico de los pacientes trasplantados atendidos en el HBLT, se cuenta con un equipo multidisciplinario compuesto por 3 enfermeras universitarias (EU) y 7 nefrólogos especialistas en trasplante (25). Las EU son encargadas de la atención directa de los pacientes, pesquisar los primeros EAM, entre otros roles (25).

A pesar de que el HBLT es líder a nivel nacional en el manejo de pacientes trasplantados en sistema público, la medición de los niveles plasmáticos de TAC y CIS no se implementó hasta el año 2012 en el HBLT (25).

Dado lo anterior, y a la escasez de información publicada sobre la magnitud y los determinantes de la aparición de EAM en pacientes con trasplante renal, es que el presente estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia de EAM con afectación clínica y sus factores de riesgo asociados en pacientes trasplantados renales.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la magnitud, características y factores asociados a la ocurrencia de EAM con afectación clínica en pacientes trasplantados renales atendidos en el policlínico de nefrología del HBLT?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia y factores de riesgo asociados a EAM que causan daño en pacientes trasplantados renales en el policlínico de nefrología.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Estimar la prevalencia de EAM detectados que causaron daño en los pacientes trasplantados renales.
- II. Caracterizar los EAM detectados que causaron daño según tipo, severidad fármacos implicados, sistemas afectados y ocurrencia.
- III. Determinar si los EAM están asociados a la adherencia al tratamiento.
- IV. Determinar la causalidad y posibilidad de prevenir las sospechas de RAM.
- V. Identificar los factores de riesgo asociados a la ocurrencia de EAM que causaron daño.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Mediante un estudio analítico observacional de tipo transversal, con un universo de pacientes ambulatorios atendidos en el Policlínico de Trasplante del HBLT entre agosto de 2018 y enero de 2019.

Lugar

El presente trabajo se realizó en el Servicio de Nefrología del HBLT, el cual atiende desde el año 1970, a pacientes con ERC y trasplantados renales. Cuenta con 8 box de atención, 15 funcionarios, 7 médicos nefrólogos especialistas en trasplante, 3 enfermeras diurnas y 4 técnicos paramédicos, con un horario de atención de 08:00 hasta las 16:00 horas de lunes a viernes (25).

Para los pacientes con ERC que se encuentran enlistados para el trasplante de riñón, en caso de haber compatibilidad con donante, son citados al hospital para realizar la intervención y posteriormente, son manejados en la unidad de tratamiento intermedio hasta su estabilización hemodinámica para luego pasar al servicio de medicina hasta su alta.

En el HBLT, como manejo inicial para la prevención del rechazo del injerto, se utiliza

TAC de liberación inmediata, MMF y PRED más la farmacoterapia propia de las comorbilidades del paciente.

El seguimiento clínico del paciente trasplantado se realiza según el protocolo ministerial, que describe los exámenes de laboratorios requeridos según tiempo post trasplante y su frecuencia de toma de muestra. (Anexo N° 2).

En cada control médico se ajustan las terapias inmunosupresoras y complementarias, razón por la cual, las recetas son modificadas a lo largo del tiempo según dosis y fármaco.

Selección de Pacientes

La selección de los pacientes se realizó de forma aleatoria, considerando los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión:
 - I. Pacientes de 18 o más años, de ambos sexos
 - II. Atendidos en el Policlínico de nefrología del HBLT
 - III. Pacientes que estén recibiendo terapia inmunosupresora
 - IV. Trasplantados renales desde el año 2014 que se mantienen en control hasta la fecha
 - V. Pacientes que acepten voluntariamente ser partícipes del estudio y firmen el consentimiento informado

Criterios de Exclusión:

- I. Pacientes de otros hospitales que hayan sido trasladados por gestión administrativa
- II. Trasplantados con deterioro cognitivo sin tutor responsable de la terapia farmacológica

Aleatorización

La aleatorización de los pacientes se realizó utilizando el generador de números aleatorios del programa computacional Microsoft Excel 2016®, basado en la cantidad de pacientes trasplantados que cumplieron los criterios, utilizando la función =ALEATORIO.ENTRE (1;1500). Cuando apareció un número repetido, se aleatorizó nuevamente, buscando la mayor representatividad del universo de pacientes.

Consideraciones éticas

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Metropolitano Sur. (Anexo VI). Resguardando los principios de bioética de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia con la utilización de un consentimiento informado.

- Documento de Consentimiento Informado

Antes del reclutamiento de los pacientes, se le explicó a cada uno en qué consistía el estudio y qué involucraba su participación. La explicación se realizó de manera

oral y escrita, mediante el Documento de Consentimiento Informado (Anexo 1). Si el paciente estaba interesado en ser incluido en el estudio, debía previamente firmar el documento. En los casos que el paciente no estaba en condiciones para entender la explicación o firmar, se le entregó la información a su cuidador y, si él estaba de acuerdo con la participación del paciente en el estudio, se le solicitó su firma.

Confidencialidad

La confidencialidad de la información de los pacientes fue resguardada, reemplazando el nombre por un código numérico que se utilizó para identificar a cada paciente.

Tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de muestra se realizó considerando una prevalencia de EAM reportada en la literatura de un 95%, una probabilidad de fracaso 0,05, desviación normal igual a 1,96 y un error estimado de 0,05. Además, se contempló un porcentaje de sobre muestra por posibles pérdidas del 20%. Con las consideraciones previamente indicadas se obtuvo un tamaño de muestra de 88 pacientes.

De este modo, la ecuación utilizada para estudios de prevalencia (26) se describe a continuación:

N = Tamaño muestra requerida

P = Prevalencia de EAM en la población

q = Probabilidad de fracaso (1 – p)

Z = Valor de la desviación normal, igual a 1,96 para un 95% de confianza

D = Error estimado

$$N = \frac{P \times Q \times Z^2}{D^2}$$

$$N = \frac{0,95 \times 0,05 \times 1,96^2}{0,05^2}$$

$$N = 73 \text{ pacientes} + 20\% \text{ de pérdida}$$

$$N = 88 \text{ pacientes}$$

Protocolo del estudio

Para obtener una lista de los pacientes trasplantados renales atendidos en el policlínico, se solicitaron diariamente los datos de los pacientes previamente aleatorizados. Aquellos que cumplieron con los criterios de selección, fueron entrevistados y posteriormente, se revisó la historia clínica del paciente, previa firma del consentimiento informado.

La Figura N°1 resume el esquema del método.

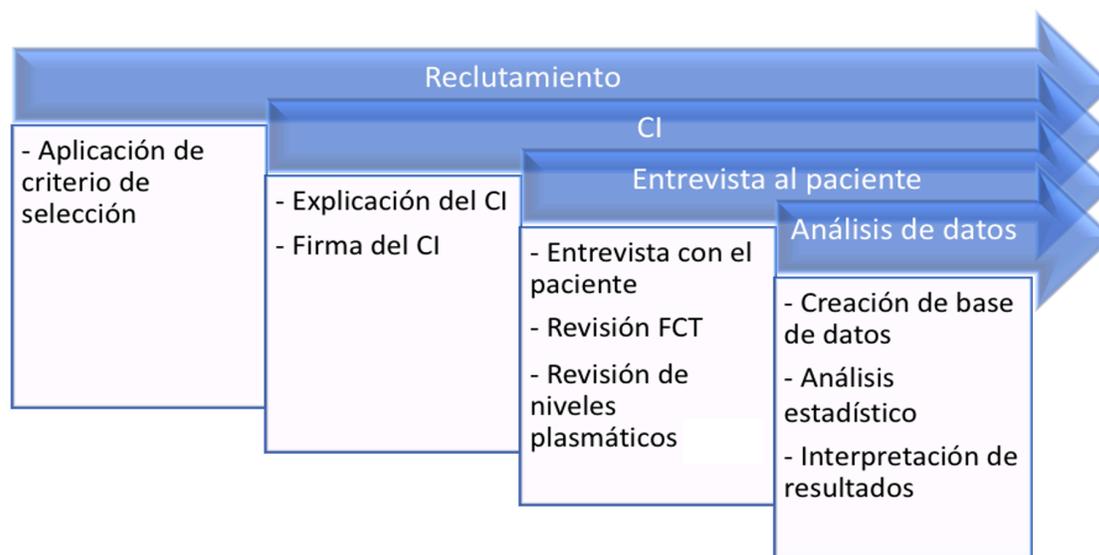


Figura N°1 Esquema de la metodología. CI: Consentimiento informado; FCT: Ficha Clínica de Trasplante.

Entrevista: Diariamente un farmacéutico clínico, previamente entrenado en los objetivos del estudio, evaluó el cumplimiento de los criterios de selección entre los pacientes aleatorizados atendidos en el policlínico de nefrología del HBLT. Aquellos que cumplían los criterios de selección fueron reclutados, previa aceptación y firma del formulario de consentimiento informado.

A cada uno de los pacientes seleccionados el farmacéutico clínico le realizó una entrevista estructurada que incluyó la recolección de antecedentes sociodemográficos, mórbidos, hábitos de consumo, patologías, medicamentos,

evaluación de adherencia mediante el test *Simplified Medication Adherence Questionnaire* (SMAQ), retiro de medicamentos desde la Unidad de Farmacia, automedicación, consumo de productos naturales, EAM, evaluación de su estado de salud, problemas asociados a la administración de su terapia y red de apoyo familiar.

Una vez finalizada la entrevista, se retroalimentó al paciente respecto a sus medicamentos y los posibles EAM, educando en su manejo y prevención de nuevos eventos. Posteriormente, se realizó la validación de la información recolectada con la existente en la ficha clínica de trasplante de cada paciente, complementando la información de medicamentos inmunosupresores hasta su enfermedad, motivos de cambio de medicamentos y exámenes de laboratorio.

A partir de los datos obtenidos durante las entrevistas y fichas clínicas, se diseñó una base de datos que permitió el análisis de la información de los pacientes en Excel.

Los pacientes incorporados en el estudio se agruparon en conglomerados como se aprecia en la Tabla 2, asociado a la temporalidad desde el trasplante para establecer los análisis del proyecto.

Tabla N°2: Subgrupos de pacientes basados en la temporalidad desde el trasplante renal.

SUBGRUPO	TEMPORALIDAD POST TRASPLANTE
Conglomerado 1	• <1 años
Conglomerado 2	• 1 – 4 años
Conglomerado 3	• 4 – 10 años
Conglomerado 4	• >10 años
Conglomerado 5	• Re trasplantados

Variables en estudio

Las variables establecidas en el estudio son las siguientes:

A-. La prevalencia de EAM en pacientes con impacto clínico:

$$\text{Prevalencia de EAM con impacto clínico} = \left(\frac{\text{Número de pacientes con EAM con impacto clínico}}{\text{Número de pacientes evaluados}} \right) \times 100$$

B-. La prevalencia de EAM con impacto clínico en el paciente según esquema inmunosupresor administrado en el paciente:

$$\text{Prevalencia de EAM según esquema tratamiento} = \left(\frac{\text{Cantidad de EAM con impacto clínico}}{\text{Número de esquemas}} \right) \times 100$$

C-. Determinación de severidad de EAM:

Dada la falta de estandarización en esta área, se decidió arbitrariamente utilizar los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5.0, publicados por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. en noviembre de 2017) (27), que se presenta en la Anexo 3 figura N°2.

D-. Prevención de EAM:

Para establecer si un EAM es prevenible en el paciente se aplicó el algoritmo propuesto por la *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) del 2015 (28) Anexo 4.

E-. Adherencia farmacológica:

Para objetivar la adherencia en los pacientes se utilizó el test simplified medication adherence questionnaire (29), validado para pacientes trasplantados renales. Anexo 5.

La prueba cuenta con 6 preguntas, donde se considera incumplidor si el paciente responde en la pregunta 1, sí; en la 2, no; en la 3, sí; en la 4, sí; en la 5, C, D o E, y en la 6, más de 2 días. El cuestionario es dicotómico, por tanto, cualquier respuesta en el sentido de no cumplimiento se considera incumplimiento. La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa, asignándose un porcentaje de cumplimiento según la respuesta: A, 95-100% de cumplimiento; B, 85-94% de cumplimiento; C, 65-84% de cumplimiento; D, 30-64% de cumplimiento, y E, menos del 30% de cumplimiento.

Por el desarrollo de anticuerpos específicos y no específicos asociado a la adherencia farmacológica, se consideró como adherente a los pacientes que respondieron todas las preguntas correctamente.

F-. Determinación de causalidad:

Para evaluar la causalidad de las reacciones adversas a medicamentos identificadas, se utilizó el algoritmo de Naranjo et al. (30) Anexo 6 figura 5. El cual entrega 4 posibles clasificar los medicamentos relacionados en definitivo, probable, posible o dudoso.

Donde cada vez que se identificada una RAM en los pacientes se estableció una comisión de expertos con los tratantes para evaluar otras causas por del origen de la RAM, para luego aplicar el algoritmo de causalidad.

G-. Evaluación de autopercepción de calidad de vida

Para evaluar la calidad de vida de los pacientes, se utilizó la evaluación de los factores de riesgo para una utilización de recursos en el trasplante renal propuesto por Vranian JR. et al. (31) Anexo 7 figura 6, que contempla 15 puntos de análisis con respuestas estandarizas y que permite conocer la percepción de los pacientes ante su realidad.

H-. Identificación de factores de riesgo:

Para evaluar los factores de riesgo, se utilizó la base de datos desarrollada en el programa Microsoft Office Excel ® con todos los datos aportados de la entrevista farmacéutica, ficha clínica y niveles plasmáticos.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante estadística descriptiva. Los datos de los pacientes se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado, con la corrección de Fisher de dos colas cuando fue necesario. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de $p < 0,05$.

Para la identificación de factores asociados a EAM se estimó la fuerza de asociación a través de *Odds Ratio* (OR) con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC95%). La fuerza de asociación se estimó a través de regresiones logísticas múltiples, utilizando el paquete estadístico STATA 13.1 ®.

Control de sesgos

1. Sesgo de selección (32): Los participantes fueron seleccionados aleatoriamente como se describe en la sección "Aleatorización" para no distorsionar la recolección de la muestra y los resultados del estudio.
2. Sesgo de información (32): Durante la evaluación de las historias clínicas, un nefrólogo evaluador externo con 50 años de experiencia fue el responsable de la identificación de los EAM. Para garantizar la coherencia en los patrones de detección, el evaluador externo y el químico farmacéutico trabajaron juntos durante todo el estudio con el objetivo de seguir una misma metodología de trabajo.
3. Sesgo por falta de sensibilidad de un instrumento (32): La información obtenida de las entrevistas y las historias clínicas de los pacientes se recopiló en la ficha

farmacéutica, donde se verificó su reproducibilidad de los datos luego de 2 evaluaciones en el 10% de las muestras.

5. Sesgo de muestreo (32): Para evitar la falta de representatividad de los sujetos, se realizó un muestreo probabilístico.

RESULTADOS

1. Caracterización sociodemográfica, clínica y farmacoterapéutica de la población en estudio

En la Tabla 3 se presentan las características sociodemográficas y clínicas de los 88 pacientes incluidos en el estudio. De ellos, el 57% eran mujeres, la edad promedio era de $49,0 \pm 13,8$ años, el 43% solteros, el 49% tienen estudios superiores, el 65% fumaba tabaco y el 58% de los encuestados bebía alcohol ocasionalmente.

La principal etiología de la nefropatía fue la nefropatía hipertensiva (26%) y la glomerulopatía (13%). Entre las comorbilidades más comunes se encontraban la hipertensión arterial (74%), el hipotiroidismo (23%) y la dislipidemia (19%).

Antes del trasplante, el 77% de los pacientes usaba hemodiálisis como terapia de reemplazo renal, el 7% usaba diálisis peritoneal y el 15% usaba ambos tipos.

En cuanto a su medicación, el 47% tomaba más de 8 comprimidos al día, con un promedio de 7 medicamentos y el 53% mencionó automedicarse.

Tabla N°3: Caracterización sociodemográfica y clínica de los pacientes estudiados.

Características	n (%)	Características	n (%)
Sexo Femenino	50 (56,8)	Etiología	
Edad; años		Nefropatía Hipertensiva	23 (26,1)
18 – 40	29 (32,9)	Glomerulopatía	11 (12,5)
41 – 60	38 (43,2)	Nefropatía Diabética	10 (11,4)
>60	21 (23,9)	Otros	44 (50,0)
Promedio años \pm DE	49,0 \pm 13,8	Comorbilidades	
Estado Civil		Hipertensión arterial	65 (73,9)
Soltero	38 (43,2)	Hipotiroidismo	20 (22,7)
Casado	36 (40,9)	Dislipidemia	17 (19,3)
Divorciado/separado	6 (15,9)	ITU a repetición	15 (17,1)
Nivel Educacional		Diabetes mellitus 2	11 (12,5)
Básica - Media	45 (51,1)	Otros	33 (37,5)
Superior	43 (48,9)	Terapia Reemplazo Renal	
Ocupación		Hemodiálisis	68 (77,3)
Estudiante	7 (7,9)	Peritoneo diálisis	7 (7,9)
Trabajador sin estudios	32 (36,4)	Ambos tipos	13 (14,8)
Dueña de casa	29 (32,9)	Antecedentes farmacológicos	
Técnico	8 (9,1)	Cantidad Medicamentos al día	
Profesional	12 (13,6)	Promedio 7 fármacos al día	24 (27,3)
Red Apoyo		Mínimo 4 fármacos al día	9 (10,2)
Familiares	85 (96,6)	Máximo 11 fármacos al día	3 (3,4)
Otros	3 (3,4)	Cantidad de Comprimidos al día	
Consumo		5 – 7	8 (9,1)
Tabaco	51 (57,9)	8 – 10	41 (46,6)
Alcohol	57 (64,8)	>10	39 (44,3)
Drogas	9(10,2)	Automedicación	47 (53,4)
Alergias	19 (21,6)		

La tabla 4 muestra los distintos subgrupos de pacientes dependiendo de su evolución desde el trasplante. El principal subgrupo es el conglomerado 3 con un 55,7% de los casos con los pacientes que llevan de 4 a 10 años post intervención.

Tabla N°4: Caracterización de los subgrupos de pacientes dependiendo de su evolución desde el trasplante.

SUBGRUPO	TEMPORALIDAD POST TRASPLANTE	n (%)
Conglomerado 1	• <1 Años	0
Conglomerado 2	• 1 – 4 Años	22 (25%)
Conglomerado 3	• 4 – 10 años	49 (55,7)
Conglomerado 4	• >10 Años	12 (13,6)
Conglomerado 5	• Re trasplantados	5 (5,7)

La tabla 5 muestra la caracterización farmacoterapéutica de los pacientes estudiados. Se observa que PRED, TAC y MMF son la tríada inmunosupresora principal para la prevención del rechazo utilizada por esta muestra.

Todos los pacientes recibieron prednisona y TAC en ambas formulaciones, y el 77% recibió MFF.

En el caso de infecciones oportunistas se utilizó cotrimoxazol en el 38% de los pacientes para la profilaxis *Pneumocystis jirovecii* y la isoniacida en un 21% para prevención por *Mycobacterium tuberculosis*.

En el manejo antihipertensivos, el 58% de los pacientes recibieron tratamiento farmacológico, siendo los más utilizados losartán, carvedilol y amlodipino con un 31%, 31% y 19% de uso, respectivamente (tabla 4).

Para el manejo de la anemia, el 31% de la población recibió algún fármaco, siendo

el más común el uso de ácido fólico (28%).

Tabla N°5: Caracterización farmacoterapéutica de la muestra.

MEDICAMENTO	n (%)	MEDICAMENTO	n (%)
Inmunosupresores			
Prednisona	88 (100)	Hipoglicemiante	7 (7,9)
Tacrolimus (Cidimus)	64 (72,7)	Metformina	5 (5,7)
Tacrolimus (Prograf)	24 (27,3)	Insulina NPH	2 (2,3)
Micofenolato	68 (77,3)	Hipolipemiante	
Everolimus	7 (7,9)	Atorvastatina	16 (18,2)
Otros	4(4,6)	Antiagregantes plaquetarios	21 (23,9)
Profilaxis	34 (38,6)	Aspirina	21 (23,9)
Valganciclovir	6 (6,8)	Clopidogrel	1 (1,1)
Isoniacida	18 (20,5)	Tratamiento Anemia	27 (30,7)
Cotrimoxazol	33 (37,5)	Ácido fólico	25 (28,4)
Antihipertensivos	51 (57,9)	Hierro sacarato	1 (1,1)
Amlodipino	17 (19,3)	Eritropoyetina	6 (6,8)
Losartán	27 (30,7)		
Carvedilol	27 (30,7)		
Hidralazina	5 (5,7)		
Furosemida	5 (5,7)		

Los esquemas inmunosupresores utilizados en los pacientes se observan en la tabla 5, donde existen 2 alternativas. En el primer caso son pacientes que recibieron PRED, TAC y MMF con un 89% de los casos. El esquema dos lo componen PRED, TAC y EVER con el 11% de los pacientes.

Tabla N°6: Prevalencia de EAM según esquemas inmunosupresores utilizados en los pacientes.

ESQUEMA	n (%)
Esquema 1: TAC, PRED y MMF	78 (88,6)
Esquema 2: TAC, PRED y EVER	10 (11,4)

La tabla 7 describe los EAM identificados, se observa que al analizar los EAM por sistemas afectados, un 67% fueron dérmicos, 66% gastrointestinales y un 63% del sistema nervioso.

Los EAM ocurrieron en todos los pacientes, en igual proporción en ambos sexos. El 39% presentó de uno a cuatro eventos, un 38% de cinco a diez y un 17% más de diez eventos.

Los EAM con mayor prevalencia en la población fueron: temblor 63%, alopecia 50%, visión borrosa 44%, distensión abdominal 34% y ansiedad 33%.

Tabla N°7: Caracterización y distribución de los eventos adversos a medicamentos.

EAM POR SISTEMA AFECTADO	N (%)	EAMS PREVALENTES	N (%)
Gastrointestinal	58 (65,9)	Tremor	55 (62,5)
Urinario	15 (17,1)	Alopecia	44 (50,0)
Trastorno del sueño	29 (32,9)	Visión borrosa	39 (44,3)
Trastorno del animo	47 (53,4)	Distensión abdominal	30 (34,1)
Dérmico	59 (67,1)	Ansiedad	29 (32,9)
Bucal	22 (25,0)	Dolor cabeza	26 (29,5)
Ocular	40 (45,5)	Dolor articular	24 (27,3)
Neurológico	55 (62,5)	Trastorno del sueño	23 (26,5)
Dolor	45 (51,1)	Severidad EAM	
Cantidad EAMS por Paciente		Grado 1	223 (71,2%)
1-4	34 (38,6)	Grado 2	90 (28,8%)
5-10	33 (37,5)	Grado 3	0 (0%)
>10	15 (17,1)		

En la tabla 8, se aprecia la distribución de EAM con grado de severidad número 2 por conglomerado dentro de la población de estudio, los cuales presentan EAM con afectación clínica.

Tabla N°8: Distribución y prevalencia de los eventos adversos a medicamentos según severidad grado 2 asociada al subgrupo.

SUBGRUPO	Grado 2 n (%)	PREVALENCIA DE EAM (%)
Conglomerado 1	0 (0,0%)	0,0%
Conglomerado 2	3 (3,4)	12,5%
Conglomerado 3	19 (21,6)	78,2%
Conglomerado 4	0 (0,0%)	0,0%
Conglomerado 5	2 (2,3%)	8,3%

La prevalencia de los EAM con severidad 2 según el esquema inmunosupresor administrado en los pacientes se muestra en la Tabla N°9.

Tabla N°9: Prevalencia de los EAM con severidad 2 según esquema inmunosupresor.

ESQUEMA	PREVALENCIA DE EAM (%)
Esquema 1: TAC, PRED y MMF	29,5%
Esquema 2: TAC, PRED y EVER	10%

2. Determinación de severidad de los EAM

El Gráfico N°1 muestra los principales sistemas afectados por la aparición de EAM con eventos leves (grado 1) o moderados con afectación clínica (grado 2).

Los trastornos endocrinos, gastrointestinales y hematológicos se asociaron al uso de 37 fármacos administrados.

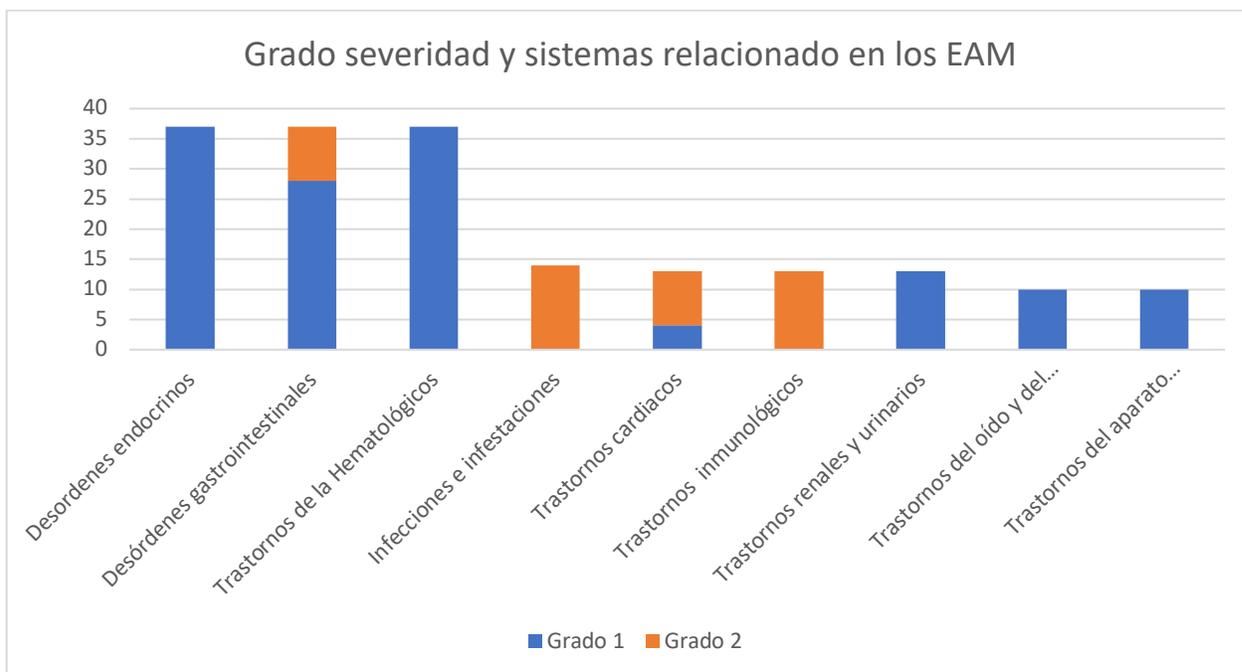


Gráfico N°1: Grado de severidad y sistema relacionado

3. Prevención de EAM por tipo

El Grafico 2 muestra el resultado del algoritmo de la NCC MERP con los EAM evaluados.

De los 37 medicamentos evaluados en la población, se observó que el 5% de los casos no era prevenible, siendo la eritropoyetina con dosis de 4.000 UI por vía subcutánea semanal y cinacalcet 30 mg por vía oral cada 8 horas, que presentaron trastornos hematológicos en los pacientes.

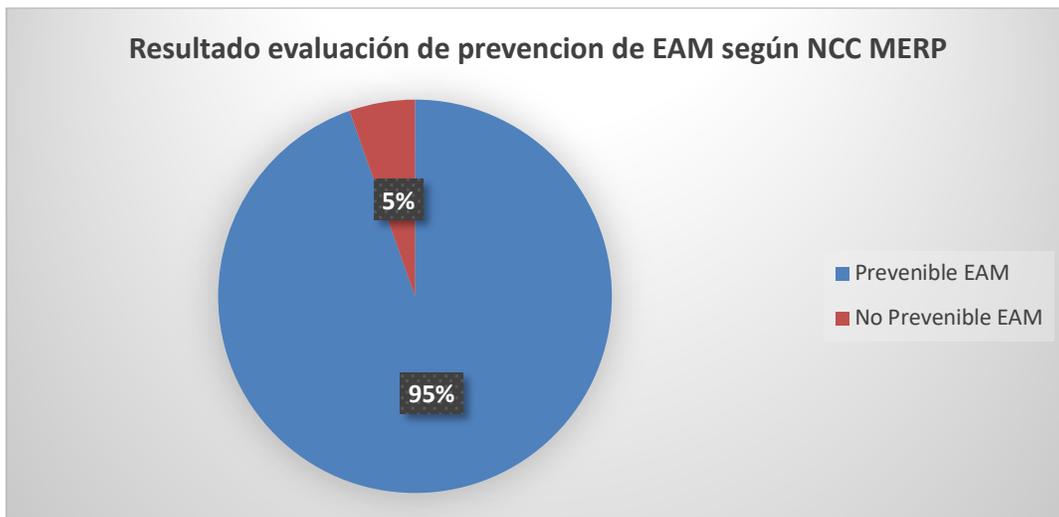


Gráfico N°2: Resultado evaluación prevención de EAM según NCC MERP

4. Adherencia farmacológica

El Gráfico N°3 muestra los resultados de adherencia a la terapia, donde el 49% de los pacientes reportó adherir correctamente al tratamiento farmacológico en base a la evaluación con el test SMAQ.

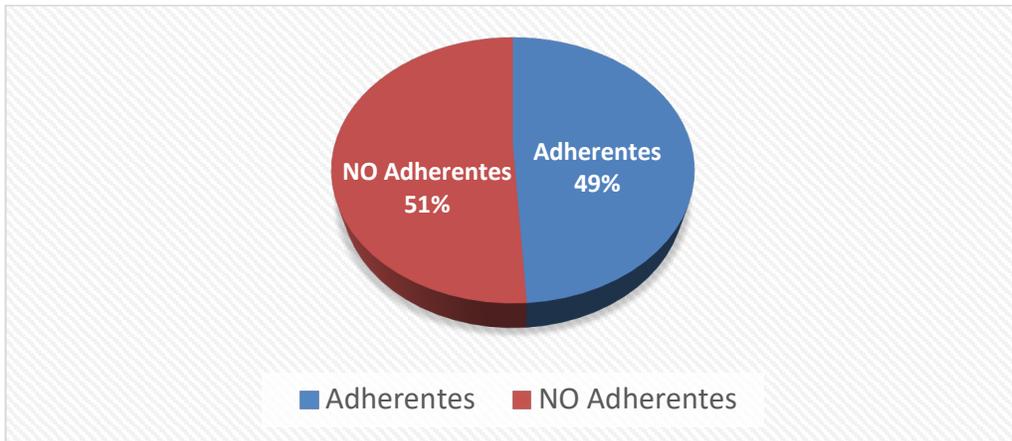


Gráfico 3: Resultado determinación de adherencia según SMAQ

5. Análisis de causalidad

En el Gráfico 4 se aprecia el resultado de la evaluación de causalidad según Algoritmo de Naranjo et al, donde todos los fármacos administrados tuvieron un puntaje entre 5 y 8 quedando categorizados como probables.

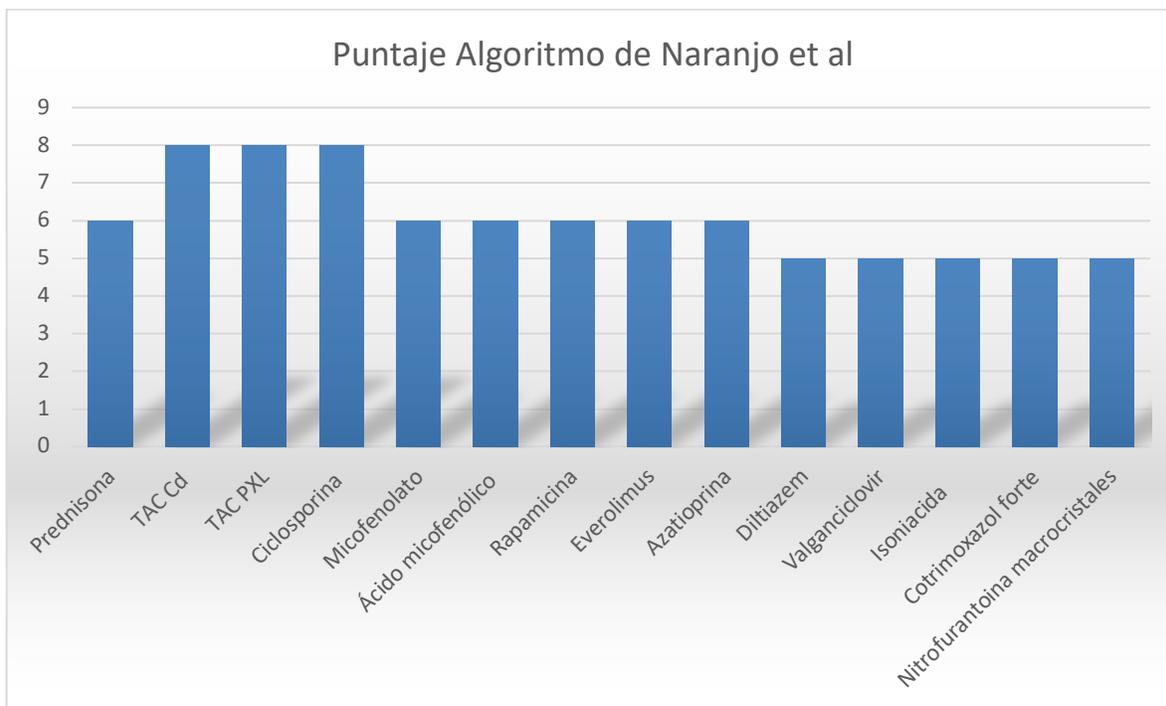


Gráfico N°4: Resultado puntaje Algoritmo Naranjo et al para evaluar causalidad

En Grafico 5 se destacan los principales EAM categorizadas como probables.

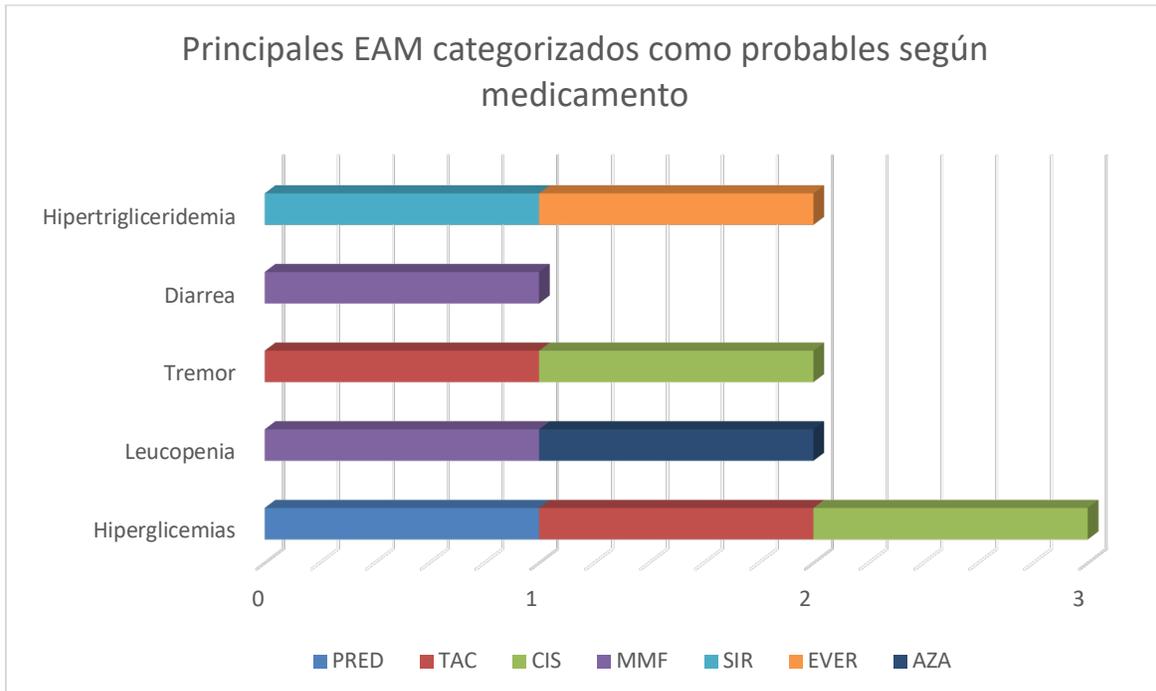


Gráfico N°5 principales EAM categorizados como probables según medicamento.

6. Determinación calidad de vida

En la Tabla 9 se aprecia el resultado de la percepción de calidad de vida en la población, de acuerdo con la pregunta ¿Cómo evalúa su estado de salud?

Calidad	N (%)
Excelente	44 (50%)
Buena	20 (22,7%)
Mala	24 (27,3%)

7. Identificación factores de riesgo

Al analizar las variables identificadas en la población, en el gráfico 7 se muestran las que resultaron ser estadísticamente significativas como factores de riesgo para el desarrollo de los EAM con afectación clínica fueron ser parte del subgrupo clúster 3, mayores de 60 años, sexo femenino, la cantidad de fármacos administrados y los que se auto perciben con una mala calidad de vida.

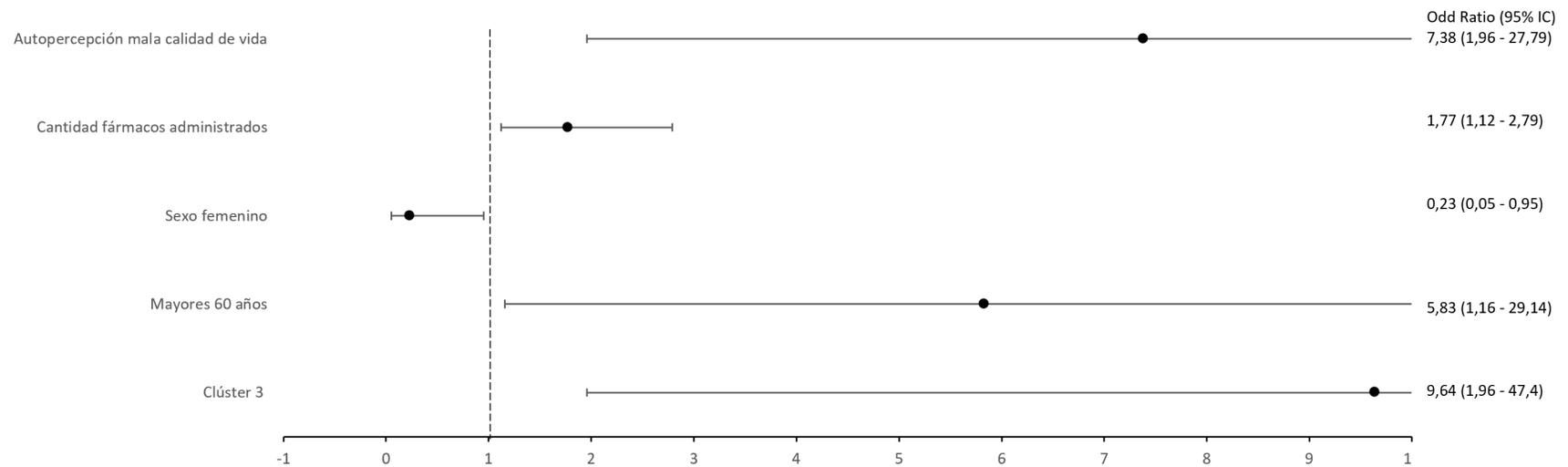


Gráfico N°5: Factores de riesgo con significancia estadística para el desarrollo de EAM.

DISCUSIÓN

La investigación acerca los EAM en pacientes receptores de trasplantes en Chile es limitada desconociendo su impacto en políticas de salud pública. Además, tienen una complejidad asociada por la ausencia de estudios epidemiológicos extensos y multicéntricos, el uso de métodos estandarizados y comparación de resultados (21).

En este estudio se evaluaron 88 pacientes que estaban siendo tratados según las recomendaciones nacionales (7) e internacionales vigentes (14). Se observó que un 30% de los pacientes presentaban un EAM con impacto clínico, distinto a lo obtenido por Howell et al., donde presentaron un 95% de prevalencia de EAM en los que no distinguió el nivel de severidad (20).

La investigación realizada pudo recopilar la información de la ficha clínica de los pacientes y entrevistarlos, logrando evidenciar que son una población de riesgo que requiere un manejo especializado y multidisciplinario para prevenir el desarrollo de EAM.

El conglomerado 3 que concentra la mayor parte de la población del estudio, donde los pacientes se encuentran entre 4 y 10 años desde el trasplante, son los más afectados al tener una prevalencia del 78% de casos de EAM. Este conglomerado posee la característica de tener una mayor conciencia y realidad de la obligación de

afrontar el riesgo del rechazo del injerto tras el trasplante (14).

El esquema de tratamiento inmunosupresor sugerido por bibliografía basado en TAC, PRED y MMF por su eficacia y seguridad presentó una prevalencia del 89% de los casos (14). Donde el uso de MMF aumenta la proporción de los casos por sus efectos gastrointestinales y hematológicos en los pacientes (11).

Se lograron identificar 527 EAM, donde los más prevalentes fueron el temblor, la alopecia, la visión borrosa y la distensión abdominal. Esto se describe en bibliografía y se ha asociado con cambios en los niveles plasmáticos de inmunosupresores a lo largo del tiempo (9).

Al clasificar los EAM por sistema afectados y su gravedad, se encontró que todos los pacientes presentaban desórdenes endocrinos, trastornos gastrointestinales y hematológicos, los cuales fueron confirmados mediante el análisis de sus exámenes de laboratorio. Siendo el sistema gastrointestinal es el principal órgano alterado por los EAM, lo cual puede afectar la absorción de los fármacos en los distintos horarios.

Los EAM a nivel infeccioso, inmunológico y cardíaco se presentaron en la población con impacto clínico, es decir con un nivel de severidad 2.

Los EAM a nivel de infeccioso (38%) e inmunidad (35%), se relacionan con el nivel

de inmunosupresión que son tratados estos pacientes pudiendo adquirir patógenos oportunistas (11).

Cuando se valoró la prevención de los EAM asociados a la terapia, resultó que el 95% eran prevenibles y son consistentes con los datos publicados, siempre que se cuente con un equipo de salud informado y los pacientes sigan siendo cumplidores con su tratamiento. (28).

Con respecto a la efectividad terapéutica de los inmunosupresores, está relacionado con las dosificaciones que debe cumplir el paciente (12). TAC, MMF, SIR, EVER y AZA deben administrarse con el estómago vacío y en un horario definido, con una diferencia de al menos una hora de cada comida, para no afectar sus modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (12).

La evaluación de los niveles plasmáticos de TAC, SIR y EVER deben ser previos a la siguiente dosis (entre 30 a 60 minutos) para una correcta interpretación de los resultados (12).

Al determinar la causalidad de los EAM se encontró que los 37 medicamentos administrados en la población tenían una categoría de probable. A su vez, la polifarmacia en estos pacientes secundaria a la terapia de prevención del rechazo y las comorbilidades crónicas aumenta la exposición al uso de fármacos y su

impacto en el desarrollo de EAM (33). Investigaciones futuras con un mayor número de más pacientes podrán establecer claramente la causa y el efecto de cada fármaco.

La determinación de calidad de vida en la población basada en su autopercepción mostró que en un 27% de los casos es mala. Este valor representa casi un tercio de la población, y requiere, por tanto, ser evaluado en futuros estudios con mayor detalle, señalando que el instrumento utilizado tiene sesgos al momento de las respuestas, donde un paciente puede mentir o cambiar por sentirse presionado.

La cantidad de participantes evaluados en cada conglomerado es una limitante al ser cuantías menores en comparación con el universo atendido en el HBLT, afectando la interpretación de los resultados obtenidos, al sobreestimar posibles resultados como el de calidad de vida, incluso la prevalencia de EAM con impacto clínico.

En cuanto a la adherencia al tratamiento, el 49% de los pacientes reportó adherir correctamente al tratamiento farmacológico en base a la evaluación con el test SMAQ, donde para evitar sesgos en la aplicación de la encuesta, los pacientes siempre fueron evaluados por el mismo investigador.

Los datos recopilados fueron similares a los informados por Sellares et al., en el

2012, quienes informaron una tasa de cumplimiento del paciente del 47 % en trasplantados renales estudiados durante 31 meses (15).

La falta de adherencia ha sido estudiada como causa de rechazo, desarrollo de anticuerpos específicos y pérdida del injerto, siendo un problema de salud pública a nivel mundial (34).

También el resultado a la adherencia al tratamiento está relacionado con la depresión, la ansiedad y el estrés (35). De la misma forma, las RAM por los inmunosupresores pueden desencadenar el desarrollo de depresión, ansiedad y estrés (35).

Esta descrito que los receptores de trasplantes de riñón cursan con altos niveles de ansiedad, estrés y depresión posterior al trasplante (36). Y hasta un 38,4% de los receptores de trasplantes de riñón experimenta estrés (37).

Al analizar las causas de estas condiciones se ha visto que las principales son el aislamiento social, el cumplimiento de la administración de su terapia, la incapacidad de tener autocontrol físico, el autocuidado la mayor parte del tiempo y la obligación de afrontar el riesgo de rechazo del injerto en el periodo postrasplante (35).

Por tanto, se requiere una constante evaluación de los pacientes para prevenir

enfermedades relacionadas con la salud mental, y equipos entrenados para enfrentan el desafío de mantener estrategias individualizadas (35).

Con respecto a todas las variables identificadas en la población, se logró demostrar como factores de riesgo para el desarrollo de los EAM con impacto clínico: ser parte del conglomerado 3, mayores de 60 años, sexo femenino, la cantidad de fármacos administrados y los que se auto perciben con una mala calidad de vida.

Con respecto a los pacientes mayores de 60 años tienen 5 veces más posibilidades de presentar un EAM, donde su condición se ve afectada por la cantidad de medicamentos administrados y comorbilidades desarrolladas a consecuencia de la enfermedad renal crónica (38).

La cantidad de fármacos administrados es un factor de riesgo para el desarrollo de EAM sin detallar un punto de corte, donde cada uno que se agrega a la terapia aporta un 77% más de riesgo. Los pacientes de este estudio tenían en promedio 7 medicamentos administrados, lo cual es definido como polifarmacia al tener más de 5 fármacos prescritos (17).

Comparando con lo descrito en bibliografía, se reportan como los principales factores de riesgo en trasplantados para el desarrollo de EAM: el sexo femenino, raza afroamericana, presentar diabetes mellitus pre trasplante, la depresión, ser

beneficiario del estado, encontrarse re trasplantados, injertos con función renal alternada, trasplantados con criterio expandido, el tiempo de isquemia caliente y las tasas de retraso en la funcionalidad del injerto (39).

Cabe señalar que el desarrollo EAM con impacto clínico está relacionado con las hospitalizaciones. Éstas en los EE. UU. después del trasplante renal son un fuerte predictor de eventos adversos futuros, incluida la pérdida del injerto y la muerte (40).

Las readmisiones son costosas para el sistema de atención médica, donde el 28% de los pagos del sistema de salud de EE. UU. para los receptores de trasplantes de riñón se debieron a pagos de reingreso a los 30 días (19).

En este estudio se logró incorporar al farmacéutico a la atención de pacientes ambulatorios de alto riesgo, analizando sus terapias, complicaciones, y educando al equipo de salud y los pacientes, con respecto a los medicamentos inmunosupresores.

Se desarrolló un protocolo de administración y toma de niveles plasmáticos de fármacos inmunosupresores, los cuales en la actualidad se utiliza tanto a nivel hospitalario como ambulatorio, logrando disminuir los errores preanalíticos (Anexo 10 y 11).

Este estudio permitió dar lineamientos iniciales que permitan enforzar la identificación de pacientes trasplantados que puedan desarrollar EAM, sus factores de riesgo y los niveles de adherencia.

Es fundamental continuar con nuevas investigaciones acerca los EAM que permitan determinar la prevalencia en los otros conglomerados, el impacto económico, calidad de vida y la pérdida de adherencia en los trasplantados.

CONCLUSIÓN

Los EAM con impacto clínico en los pacientes estuvieron presentes en un 29% de los casos. Las características de los pacientes trasplantados renales y el uso de medicamentos con un estrecho margen terapéutico predisponen al desarrollo de EAM con impacto clínico. De estos los más comunes identificados fueron tremor el en 63%, la pérdida de cabello en el 50% y la visión borrosa en el 44%. Donde el esquema de tratamiento basado en TAC, PRED y MMF presento una prevalencia de EAM del 30%, con un 95% de prevención de los casos.

Un 49% de los pacientes resultó ser adherente según el test SMAQ, similar a los datos publicados a nivel internacional, requiriendo de un manejo multidisciplinario para fortalecer el cumplimiento.

Los principales factores de riesgo identificados para el desarrollo de EAM con impacto clínico fueron: ser parte del conglomerado 3, mayores de 60 años, sexo femenino, la cantidad de fármacos administrados y los que se auto perciben con una mala calidad de vida.

En este estudio se cumplieron los objetivos planteados, dando lineamientos de las características de los pacientes nacionales post trasplante de riñón.

Es fundamental continuar con nuevas investigaciones acerca los EAM que permitan determinar la prevalencia en los otros conglomerados de pacientes, el impacto económico, hospitalizaciones secundarias a EAM, calidad de vida y la pérdida de adherencia en los trasplantados.

BIBLIOGRAFIA

1. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013;3:1-150.
2. Dew, MA. et al. Does transplantation produce quality of life benefits? A quantitative analysis of the literature. *Transplantation* 1997; 64: 1261-1273.
3. Tonelli, M. et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011;11: 2093-2109.
4. Angela C Webster, Evi V Nagler, Rachael L Morton, Philip Masson. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017;389:1238-52.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Chronic Kidney Disease in the United States, 2021*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2021.
6. Poblete H. XXXVII Cuenta de Hemodiálisis Crónica en Chile 2021. Sociedad Chilena de Nefrología. Disponible en: <http://www.nefro.cl/site/biblio/registro/37.pdf> [Consultado el 8 de Febrero de 2023].
7. Ministerio de salud. Guía Clínica Insuficiencia Renal Crónica Terminal. 1° Ed. Santiago, Chile. Minsal, 2005. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Insuficiencia-Renal-cronica-terminal.pdf> [Consultado el 2 de Febrero del 2023].
8. Superintendencia de salud. Protección financiera Enfermedad Renal Crónica

Etapa 4 y 5. Disponible en http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-article-564.html#accordion_3 [Consultado el 12 de Enero de 2018].

9. Sádaba B.. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2006 Ago. 29 (Supl 2):207-218. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400017&lng=es.
10. Fernández A. et al. Monitorización farmacológica de inmunosupresores. *Nefrología Sup Ext* 2016;7(2):51-62.
11. Kant S, Soman S, Choi MJ, Jaar BG, Adey DB; National Kidney Foundation Education Committee. Management of Hospitalized Kidney Transplant Recipients for Hospitalists and Internists. *Am J Med*. 2022 Aug;135(8):950-957. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.04.004.
12. Oshorenu Aiyegbusi, Ellon McGregor, Siobhan K. McManus, Kate I. Stevens, Immunosuppression Therapy in Kidney Transplantation, *Urologic Clinics of North America*, Volume 49, Issue 2, 2022, Pages 345-360, <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2021.12.010>.
13. Owens ML, Maxwell JG, Goodnight et al. Discontinuance of immunosuppression in renal transplantation. *Arch Surg*, 1975; (110: 1450-1451).
14. Josep F. Crespo et al. Inmunosupresión y función renal a largo plazo. ¿Hay evidencias?. *Nefrología Sup Ext* 2015;6(2):74-83.
15. Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al.

- Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and non adherence. *Am J Transplant.* 2012;12:388-99.
16. Hernández Ugalde Felipe et al. Polifarmacia en el anciano. Retos y soluciones. *Rev.Med.Electrón.* [Internet]. 2018 Dic [citado 2023 Feb 23] ; 40 (6): 2053-2070. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000602053&lng=es.
17. Organización Mundial de la Salud. (2018). Sistemas de notificación y aprendizaje sobre errores de medicación: el papel de los centros de farmacovigilancia. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/276898>. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
18. Bates, David W., Slight, Sarah P. et al. Medication Errors: What Is Their Impact? *Mayo Clinic Proceedings*, 2014; 89, 8, 1027-1029.
19. Arms, M., Fleming, J., Sangani, D., Nadig, S., McGillicuddy, J. and Taber, D. Incidence and impact of adverse drug events contributing to hospital readmissions in kidney transplant recipients. *Surgery*, 2018; 163(2), pp.430-435.
20. Howell, M., Yeo, R., Tong, A., Craig, J., Howard, K. and Wong, G. Completeness of reporting of adverse events in trials of maintenance immunosuppression in kidney transplantation: a systematic

- review. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2017; 32(9), pp.1586-1594.
21. Taber, D., Pilch, N., Bratton, C., McGillicuddy, J., Chavin, K. and Baliga, P. Medication Errors and Adverse Drug Events in Kidney Transplant Recipients: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2012; 32(12), pp.1053-1060.
22. Agency for Healthcare Research and Quality, 2015 National Healthcare Quality and Disparities Report and 5th Anniversary Report on the National Quality Strategy. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/research/findings/nhqdr/nhqdr15/priorities.html> [Consultado el 20 de Diciembre del 2017].
23. Instituto de Salud Pública de Chile. Datos de Donantes de Órganos y Receptores Año 2019. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Registro%20Nacional%20TX%202019.pdf> [Consultado el 20 de Diciembre del 2022].
24. Complejo Asistencial Barros Luco. Cuenta pública año 2021. Disponible en: <http://www.hospitalbarrosluco.cl/wp-content/uploads/2022/05/CUENTA-PUBLICA-2021-VERSION-WEB.pdf> [Consultado el 8 de Febrero del 2023].
25. Policlínico de Trasplante renal. Estadística de pacientes trasplantados renales atendidos en servicio de Nefrología. Complejo Asistencial Barros Luco 2021.
26. A. Cvetkovic-Vega, Jorge L. Maguiña, Alonso Soto, Jaime Lama-Valdivia, Lucy E. Correa-López. Estudios transversales. *Rev. Fac. Med. Hum.* Enero

2021; 21(1):164-170. DOI 10.25176/RFMH.v21i1.3069

27. U.S. department of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 2017.
28. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Contemporary View of Medication– Related Harm. A New Paradigm 2015.
29. Ortega Suárez F.J., Sánchez Plumed J., Pérez Valentín M.A., Pereira Palomo P., Muñoz Cepeda M.A., Lorenzo Aguiar D.. Validación del cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ) en pacientes con trasplante renal en terapia con tacrolimus. *Nefrología (Madr.)* [Internet]. 2011 [citado 2023 Feb 24] ; 31(6): 690-696. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952011000600011&lng=es.
30. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drugs reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 30(2):239-245
31. Vranian JR. et al. Assessment of Risk factors for increased resource utilization in kidney transplantation 2017
32. Manterola, C. & Otzen, T. Los sesgos en investigación clínica. *Int. J. Morphol.*, 33(3):1156-1164, 2015.
33. Birdwell K. Park M. Post-Transplant Cardiovascular Disease. *CJASN* 16: 1878–1889, 2021. doi:<https://doi.org/10.2215/CJN.00520121Kang>, Kim, Son et al. Impact of Early Hospital Readmissions After Kidney Transplantation on

- Graft Function. *Transplantation Proceedings*, 50, 2359e2362 (2018)
34. Wojciechowski D. Wiseman A. Long-Term Immunosuppression Management Opportunities and Uncertainties *CJASN* 16: 1264–1271, 2021. doi:<https://doi.org/10.2215/CJN.15040920>
 35. Uyar B. The analysis of immunosuppressant therapy adherence, depression, anxiety, and stress in kidney transplant recipients in the post-transplantation period. *Transplant Immunology* 75 (2022) 101686.
 36. P. Frelik, J. Wyzgał, Evaluation of quality of life and severity of depression, anxiety, and stress in patients after kidney transplantation, *Transplant. Proc.* 50 (6) (2018, July) 1733–1737. Elsevier.
 37. M. Mollahadi, A. Tayyebi, A. Ebadi, M. Daneshmandi, Comparison between anxiety, depression and stress in hemodialysis and kidney transplantation patients, *Iran. J. Crit. Care Nurs.* 2 (4) (2010) 153–156.
 38. Haugen et al. Early Hospital Readmission in Older and Younger Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol.* 2018 ; 48(4): 235–241. doi:[10.1159/000492338](https://doi.org/10.1159/000492338).
 39. Woods D, Thomas E, Holl J, Weiss K, Brennan T. Ambulatory care adverse events and preventable adverse events leading to a hospital admission. *Qual Saf Health Care.* 2007; 16(2): 127–131.
 40. Iqbal K, et al., Incidence, predictors, and outcomes of early hospital readmissions after kidney transplantation: Systemic review and meta-analysis. (2022) *Front. Med.* 9:1038315. doi: [10.3389/fmed.2022.1038315](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1038315)

ANEXOS

Anexo 1: Siglas y Abreviaturas

Tabla N°10: Siglas y Abreviaturas.

Sigla	Significado
ERC	Enfermedad Renal Crónica
VFG	Velocidad de Filtración Glomerular
TRR	Terapia de remplazo renal
EE. UU.	Estados Unidos
GES	Garantías Explícitas en Salud
TAC	Tacrolimus
CIS	Ciclosporina
MMF	Micofenolato
SIR	Sirolimus
EVER	Everolimus
COR	Corticoides
AZA	Azatioprina
PRED	Prednisona
BD	Biodisponibilidad
CYP	Citocromo P450
PK/PD	Farmacocinético/farmacodinámico
AUC	Área Bajo la Curva
EA	Eventos Adversos
OMS	Organización Mundial de la Salud
EAM	Eventos Adversos a Medicamentos
EM	Errores de medicación
RAM	Reacciones adversas a medicamentos
FV	Farmacovigilancia
HBLT	Hospital Barros Luco Trudeau
SMAQ	<i>Simplified Medication Adherence Questionnaire</i>
QF	Químico Farmacéutico

Anexo 2: Protocolo toma de exámenes de laboratorio en trasplantados

Tabla N°11: Protocolo toma de exámenes de laboratorio en pacientes trasplantados.

Post Trasplante	Exámenes	Frecuencia
0 - 30 días (1 mes)	Hemograma - Creatinina	Lunes - Miércoles - Viernes
Control Médico	Niveles inmunosupresores - Orina Completa - Urocultivo	Semanal
Cada 7 días	Perfil Bioquímico - Hemograma	Cada 15 días
	Proteinuria 24 hr	Cada 15 días
30 - 90 días (2 - 3 meses)	Hemograma - Creatinina	2 veces por semana
Control Médico	Niveles inmunosupresores	Cada 15 días
Cada 15 días	Perfil Bioquímico - Hemograma - Orina Completa - Urocultivo	Cada 30 días
90 - 180 días (4 - 5 - 6 meses)	Hemograma - Creatinina	Semanal
Control Médico cada 1 mes	Niveles inmunosupresores	Cada 15 días
	Perfil Bioquímico - Hemograma - Orina Completa - Urocultivo	Cada 30 días
	Proteinuria 24 hr	Cada 3 meses
180 - 360 días	Hemograma - Creatinina	Cada 15 días
(7 - 12 meses)	Nivel inmunosupresores - Orina Completa - Urocultivo	Mensual
Control Médico	Perfil Bioquímico - Hemograma - Orina Completa - Urocultivo	Cada 3 meses
1 - 2 años	Hemograma - Creatinina	Mensual
Control Médico	Nivel inmunosupresores - Orina Completa - Urocultivo	Cada 3 meses
Cada 2 meses	Perfil Bioquímico - Hemograma - Orina Completa - Urocultivo	Cada 6 meses
	Proteinuria 24 hr	Anual
2 - 4 años	Hemograma - Creatinina	Mensual
Control Médico	Nivel inmunosupresores - Orina Completa - Urocultivo	Cada 3 meses
Cada 3 meses	Perfil Bioquímico - Hemograma - Orina Completa - Urocultivo	Anual

Post Trasplante	Exámenes	Frecuencia
4 - 10 años	Hemograma - Creatinina	Mensual
Control Médico	Oria Completa - Urocultivo	Cada 3 meses
Cada 6 meses	Niveles inmunosupresores	Cada 4 meses
	Perfil Bioquímico - Hemograma	Anual
10 Años y más	Hemograma - Creatinina	Cada 2 meses
Control Médico	Oria Completa - Urocultivo	Cada 6 meses
Cada 6 meses	Niveles inmunosupresores	Cada 6 meses
	Perfil Bioquímico - Hemograma	Cada 6 meses

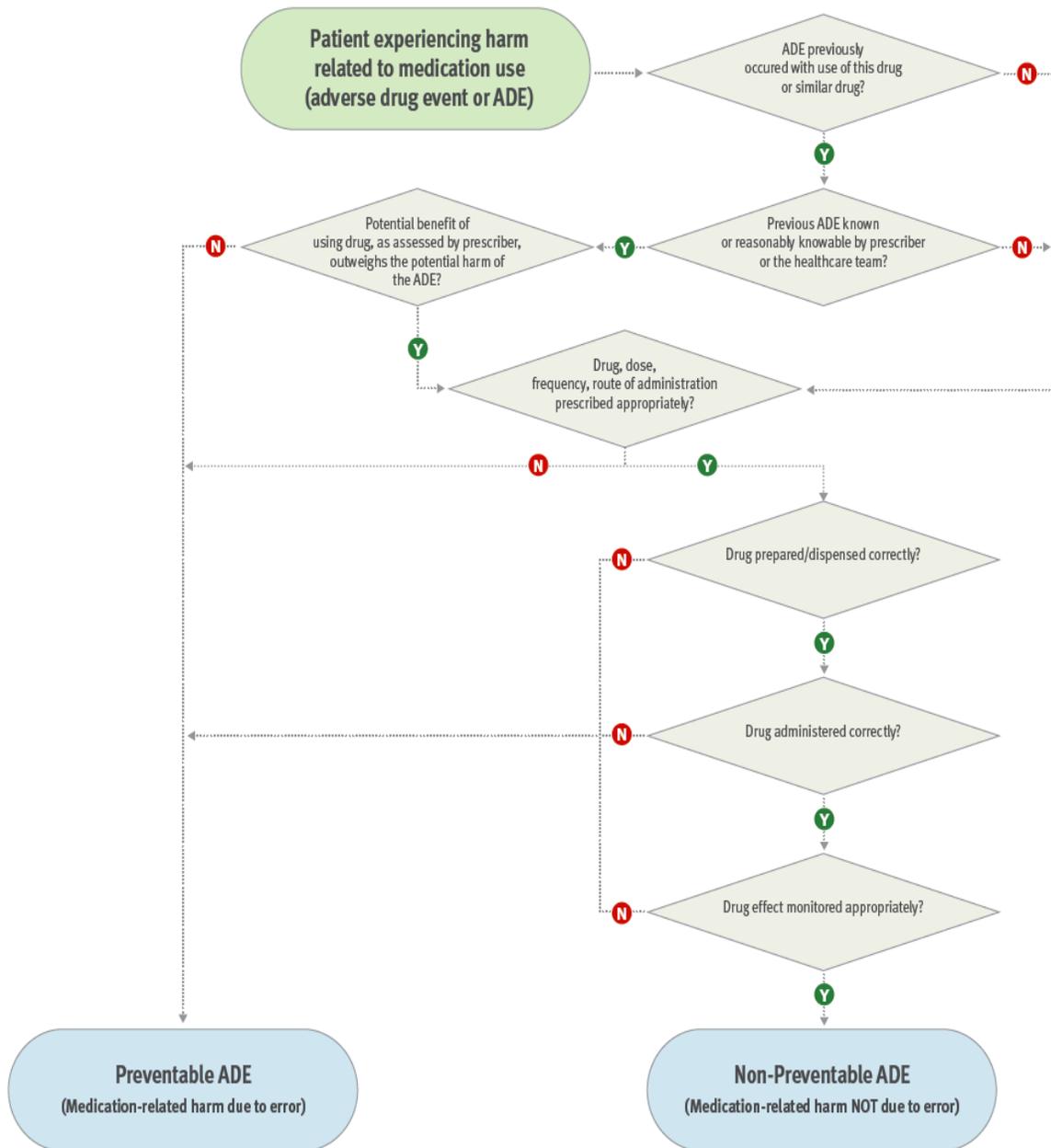
Anexo 3: Determinación de severidad de EAM

Trastornos renales y urinarios. Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE). Versión 5.0. Departamento de Salud y Servicios Humanos. La escala de severidad va del 1 al 5, siendo 1 leve y 5 muertes relacionadas con eventos adversos.

Renal and urinary disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Acute kidney injury	-	-	Hospitalization indicated	Life-threatening consequences; dialysis indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the acute loss of renal function (within 2 weeks) and is traditionally classified as pre-renal (low blood flow into kidney), renal (kidney damage) and post-renal causes (ureteral or bladder outflow obstruction). Navigational Note: Also consider Investigations: Creatinine increased					
Bladder perforation	-	Invasive intervention not indicated	Invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the bladder wall. Navigational Note: -					
Bladder spasm	Intervention not indicated	Antispasmodics indicated	Hospitalization indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a sudden and involuntary contraction of the bladder wall. Navigational Note: -					
Chronic kidney disease	eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) or CrCl (creatinine clearance) <LLN - 60 ml/min/1.73 m2 or proteinuria 2+ present; urine protein/creatinine >0.5	eGFR or CrCl 59 - 30 ml/min/1.73 m2	eGFR or CrCl 29 - 15 ml/min/1.73 m2	eGFR or CrCl <15 ml/min/1.73 m2; dialysis or renal transplant indicated	Death
Definition: A disorder characterized by gradual and usually permanent loss of kidney function resulting in renal failure. Navigational Note: -					
Cystitis noninfective	Microscopic hematuria; minimal increase in frequency, urgency, dysuria, or nocturia; new onset of incontinence	Moderate hematuria; moderate increase in frequency, urgency, dysuria, nocturia or incontinence; urinary catheter placement or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications, or hospitalization indicated; elective invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent invasive intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the bladder which is not caused by an infection of the urinary tract. Navigational Note: -					
Dysuria	Present	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by painful urination. Navigational Note: If associated with an infection, report the infection. For grades higher than Grade 1, consider Renal and urinary disorders: Bladder spasm or Cystitis noninfective; Infections and infestations: Urinary tract infection.					
Glucosuria	Present	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate glucose in the urine. Navigational Note: -					

Anexo 4: Algoritmo de análisis para eventos adversos evitables e inevitables

Visión Contemporánea del Daño relacionado con los fármacos. Un Nuevo Paradigma. *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) del 2015 Figura N°3;



Anexo 5: Cuestionario de adherencia *simplified medication adherence*

questionnaire Figura N°4.

Adherencia (SMAQ):

1. ¿Toma siempre en los mismo horarios sus medicamentos?
NO (✓) SI
2. En caso de sentirse mal ¿A dejado de tomar sus medicamentos?
NO (✓) SI
3. En alguna ocasión ¿A deja de tomar sus medicamentos?
NO (✓) SI
4. Durante el fin de semana ¿A olvidado alguno de sus medicamentos?
NO (✓) SI
5. Desde la Ultima visita ¿Cuántos días completos no se tomo sus medicamentos? _____
días
6. En la última semana ¿Cuántas veces a olvidado sus medicamentos?
vez Ninguna
 1 a 2 veces
 De 3 a 5 veces
 De 6 a 10 veces
 Mas de 10 veces

Anexo 6: Algoritmo para estimar la probabilidad de una reacción adversa a medicamentos Naranjo et al. Figura N°5.

	Si	No	No se sabe	Calculo
1.- ¿Hay informes previos concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2.- ¿El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?	+2	-1	0	
3.- ¿La reacción mejoró cuando se suspendió el medicamento o se administró un antagonista?	+1	0	0	
4.- ¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	-1	0	
5.- ¿Hay causas alternativas que pudieran por si solas, haber causado la reacción?	-1	+2	0	
6.- ¿Reapareció cuando se administró un placebo?	-1	+1	0	
7.- ¿El medicamento se detectó en la sangre (u otro fluido) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8.- ¿La reacción fue más severa cuando se aumentó la dosis o menos severa cuando se disminuyó la dosis?	+1	0	0	
9.- ¿El paciente ha tenido una reacción similar con el mismo medicamento u otros similares.	+1	0	0	
10.- ¿El evento adverso fue confirmado por medio de una evidencia objetiva?	+1	0	0	
PUNTAJE Y CATEGORÍA				

Categoría: Puntaje Total: **Probada ≥ 9 ; Probable 5-8; posible 1-4; dudosa ≤ 0**

Anexo 7: Evaluación de autopercepción de calidad de vida Figura N°6

Baseline Demographics

1. Age: _____
2. Race (may circle one or more of the following):
 - A. Asian
 - B. Black or African American
 - C. White
 - D. Other (American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, or other):

3. Ethnicity
 - A. Hispanic or Latino
 - B. Not Hispanic or Latino
4. Are you currently employed?
 - A. Yes
 - B. No
5. Highest level of education obtained:
 - A. Did not complete high school
 - B. High school diploma/GED
 - C. College or higher degree
6. Source of income (circle all that apply):
 - A. Currently employed
 - B. Disability
 - C. Retirement
 - D. Spouse
 - E. Other: _____
7. Prescription insurance (circle all that apply):
 - A. Medicare
 - B. Medicaid
 - C. Private (insurance paid for you or by your employer)
8. Do you use a coupon card or a discounted copay in order to pay for your medicines?
 - A. Yes
 - B. No
9. What year did you receive your transplant?

10. How would you rate your current health status?
 - A. Excellent
 - B. Very good
 - C. Good
 - D. Fair
 - E. Poor
11. How many medicines do you take each day?
 - A. 2-4
 - B. 5-7
 - C. 8-10
 - D. More than 10

Diabetes Questions

12. Did you have diabetes prior to your transplant?
 - A. Yes, and I used insulin
 - B. Yes, and I used oral medications
 - C. Yes, and I used both insulin and oral medications
 - D. Yes, but it was controlled without medication
 - E. No
13. Do you currently use insulin or medications to help control your blood sugars?
 - A. Yes, and I use insulin
 - B. Yes, and I use oral medications
 - C. Yes, and I use both insulin and oral medications
 - D. No

Hypertension Questions

14. Do you have a history of high blood pressure?
 - A. Yes
 - B. No
15. How many medications do you take to control your blood pressure?
 - A. 0
 - B. 1
 - C. 2
 - D. 3
 - E. 4
 - F. 5
 - G. 6 or more

Anexo 8: Ficha de recolección de datos



FICHA PACIENTE

Código:	Año de trasplante:	Escolaridad Paciente: (1)B (2)M (3)T (4)P (5)I	Tipo Pensión: (1)Solidaria (2)AFP (5)ISP
Fecha Nacimiento:	Año de Retrasplante:	Cuidador Nombre Si Fono No	Escolaridad Cuidador: (1)B (2)M (3)T (4)P (5)I
Edad Paciente:	Discapacidad: (1)Si _____ (2)No	Situación Laboral: (1) Cesante (2) Activo (3) Dueño hogar	Estado Civil (1)Soltero (2)Casado (3)Separado (4)Viudo (5)Convivencia
Sexo: (1) Femenino (2) Masculino	Tipo de donante: (1) Vivo (2) Cadáver	Previsión Salud: (1) Fonasa (2) Isapre (3) Otra	Red de apoyo:
Nacionalidad:	Hospitalización previas: Si No	Observaciones:	
Comuna de Residencia:	Raza/Origen Étnico:		

Habitos:

Tabaco (_____)	Alcohol (_____)	Drogas (_____)
Suspendido: SI/NO (____)	Suspendido: SI/NO (____)	Suspendido: SI/NO (____)

Alergias: NO / SI ¿a qué? _____

Antecedentes mórbidos y temporalidad:

Arritmia (____)	Desnutrición (____)	Osteoporosis (____)	Antecedentes Quirúrgicos
Artritis (____)	Dislipidemia (____)	Mieloma (____)	
Artrosis (____)	EPOC (____)	Reflujo (____)	
Asma (____)	Hipotiroidismo (____)	TVP/TEP (____)	
ACV (____)	HTA (____)	Úlcera GI (____)	Antecedentes Familiares
Cardiopatía Coronaria (____)	IAM (____)	UPP (____)	
Daño hepático (____)	IC CF (____)	Otros	
DM (____)	LES (____)		
Demencia (____)	ITU a repetición (____)		
Depresión (____)	Obesidad (____)		

Medicamentos de uso ambulatorio

Medicamento	Dosis	Horario de Administración	C/S Comidas
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

Adherencia (SMAQ):

1. ¿Toma siempre en los mismos horarios sus medicamentos? SI
 NO (✓)
2. En caso de sentirse mal ¿A dejado de tomar sus medicamentos? SI
 NO (✓)
3. En alguna ocasión ¿A deja de tomar sus medicamentos? SI
 NO (✓)
4. Durante el fin de semana ¿A olvidado alguno de sus medicamentos? SI
 NO (✓)
5. Desde la Última visita ¿Cuántos días completos no se tomo sus medicamentos? _____ días
6. En la última semana ¿Cuántas veces a olvidado sus medicamentos? Ninguna
 1 a 2 veces
 De 3 a 5 veces
 De 6 a 10 veces
 Mas de 10 veces

¿Dónde retira o compra sus fármacos?
Fecha de retiro o compra de sus fármacos
Automedicación:
Productos naturales:

Luego de haber tomado sus medicamentos, ¿Ha presentado algún malestar? SI NO

Vómitos: Náuseas: Diarrea: Constipación: Dolor abdominal: Ganancia de peso: Pérdida de peso: Distensión abdominal: Tenesmo: Sangrado: Disuria: Alteración vol. Orina:	Reflujo: Fiebre: Dolor de cabeza: Insomnio: Trastorno del sueño: Depresión: Anorexia: Fatiga: Somnolencia: Ansiedad: Problemas reproductivos: Cambios en la apariencia:	Exantemas: Hematomas: Flushing: Hirsutismo: Prurito: Sequedad en mucosas: Hiperplasia gingival: Alopecia: Alteración cutánea: Edema: Visión borrosa: Retinopatía:	Temblor: Dolor muscular: Dolor neuropático: Dolor articular: Parestesia: Tremor: Fracturas: Problemas Respiratorios: Tos: Otros:
--	--	--	---

Observaciones: _____

Glicemia	70-99					Na	133-145				
BUN	8-20					K	3,3 – 5				
Urea	17-43					Cl	96-108				
Creatinina	0,4-1,2					Ca	7,6-10,1				
Ácido Úrico	2,4-5,7					P	2,7-4,5				
TFG						Mg	1,3-2,5				
Colesterol	50-200					PCR	0-10				
HDL - Coles	40-60					TSH	0,35-4,40				
LDL - Coles	0-145					T4	0,93-1,7				
VLDL - Coles						T3	0,85-2,02				
Triglicerido	30-150					HbA1c					
B.T	0,1-1					pH	7,37-7,43				
B. D	0-0,2					pCO ₂	36-44				
FA	40-117					Bicarbonato	22-26				
GOT	8-40					Sat de O ₂	92-100				
GPT	8-40					INR					
GGT	7-32					Protrombinemia	70-100				
LDH	135-225					T.P					
Proteínas T	6,4-8,3					T.P. Parcial	22-32				
Albumina	3,6-5,2					Ckt	0-150				
Hematocrito	36-47					Troponina T	<50				
Hemoglobina	12-16										
VCM	82-100										
CHCM	32-36										
HCM	28-33										
Leucocitos	4-11,5										
Plaqueta	140-440										

Entrevista con el Paciente

- | | | | |
|--|--|---|--|
| 1. ¿Cómo evalúa su estado de salud? | A. Excelente
B. Muy Buena
C. Buena
D. Mala
E. Pésima | 8. En una semana normal, ¿Cuántas veces ha olvidado tomar un medicamento? | A. Nunca
B. 1 – 2 veces por semana
C. 3 – 4 veces por semana
D. 5 – 6 veces por semana
E. > 7 veces por semana |
| 2. ¿Cuántos comprimidos/pastillas toma al día? | A. 2-4
B. 5-7
C. 8-10
D. >10 | 9. ¿Alguna vez ha tenido dificultades para obtener los medicamentos de la farmacia del policlínico de trasplante? | A. Si
B. No |
| 3. ¿Cuántas veces al día toma sus medicamentos? | A. 2 veces
B. 3 veces
C. 4 veces
D. > 5 veces | 10. Entiende bien para que sirve sus medicamentos | A. No entiendo
B. Entiendo moderadamente
C. Entiendo
D. Entiendo muy bien |
| 4. ¿Tenía diabetes previo al trasplante? | A. Si, usaba insulina
B. Si, utilizaba Hipoglicemiantes orales
C. Si, utilizaba insulina e Hipoglicemiantes
D. No | 11. ¿Sus familiares o amigos le ayudan con sus medicamentos? | A. Si
B. No |
| 5. ¿Actualmente utiliza medicamentos para tratar la diabetes? | 1. Si, uso insulina
2. Si, uso Hipoglicemiantes orales
3. Si, uso insulina e Hipoglicemiantes
4. No | 12. Tiene problemas o dificultades para leer o entender las instrucciones de sus medicamentos | A. Si
B. No |
| 6. ¿Tiene el antecedente de hipertensión arterial? | A. Si
B. No | 13. ¿Sus medicamentos le impiden tener una vida normal? | A. Si, todos me impiden
B. Si, algunos me impiden
C. Si, hay uno medicamento que me impide
D. No me impiden |
| 7. ¿Cuántos medicamentos utiliza para controlar la presión arterial? | A. 0
B. 1
C. 2
D. 3
E. 4
F. 5
G. ≥ 6 | | |



Anexo 9: Resultado evaluación de severidad por sistema de EAM según CTCAE

Tabla N°12: Resultado de evaluación de severidad por sistemas de los EAM identificados

Sistema	Grado 1	Grado 2	Grade 3	Grado 4	Grado 5	Total	Prevalencia
Trastornos hematológicos	37	0	0	0	0	37	100%
Trastornos cardiacos	4	9	0	0	0	13	35%
Trastornos del oído y del laberinto	10	0	0	0	0	10	27%
Desordenes endocrinos	37	0	0	0	0	37	100%
Trastornos oculares	0	9	0	0	0	9	24%
Desórdenes gastrointestinales	28	9	0	0	0	37	100%
Trastornos hepato biliares	9	0	0	0	0	9	24%
Trastornos inmunológicos	0	13	0	0	0	13	35%
Infecciones e infestaciones	0	14	0	0	0	14	38%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	2	0	0	0	0	2	5%
Investigar	37	0	0	0	0	37	100%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	0	9	0	0	0	9	24%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	0	9	0	0	0	9	24%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	0	8	0	0	0	8	22%
Trastornos del sistema nervioso	9	0	0	0	0	9	24%
Desórdenes psiquiátricos	9	0	0	0	0	9	24%
Trastornos renales y urinarios	13	0	0	0	0	13	35%
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	10	0	0	0	0	10	27%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	9	0	0	0	0	9	24%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	9	0	0	0	0	9	24%
Trastornos vasculares	0	10	0	0	0	10	27%

Anexo 10: Resultado determinación de prevención de EAM según algoritmo de NCCMERP

Tabla N°13: Resultado determinación de prevención de EAM

	Medicamento	Prevenible	No prevenible
1	Prednisona	1	0
2	Tacrolimus Cd	1	0
3	Tacrolimus PXL	1	0
4	Ciclosporina	1	0
5	Micofenolato	1	0
6	Ácido micofenólico	1	0
7	Rapamicina	1	0
8	Everolimus	1	0
9	Azatioprina	1	0
10	Diltiazem	1	0
11	Valganciclovir	1	0
12	Isoniacida	1	0
13	Cotrimoxazol forte	1	0
14	Nitrofurantoina macro cristales	1	0
15	Arándanos	1	0
16	Amlodipino	1	0
17	Losartán	1	0
18	Atenolol	1	0
19	Hidralazina	1	0
20	Furosemida	1	0
21	Carvedilol	1	0
22	Metformina	1	0
23	Insulina NPH	1	0
24	Atorvastatina	1	0
25	Omeprazol	1	0
26	Eritropoyetina	0	1
27	Hierro sacarato	1	0
28	Aspirina	1	0
29	Calcio + vitamina D	1	0
30	Clopidogrel	1	0

31	Alopurinol	1	0
32	Cinacalcet	0	1
33	Ac fólico	1	0
34	Carbonato calcio	1	0
35	Complejo VIT B12	1	0
36	Vitamina d3	1	0
37	Levotiroxina	1	0

Anexo 11: Determinación de causalidad según algoritmo de Naranjo

Tabla N°14 Resultado determinación de causalidad

	Medicamento	Puntaje Promedio Naranjo	σ
1	Prednisona	6	1,14
2	Tacrolimus	8	1,14
3	Tacrolimus XR	8	1,14
4	Ciclosporina	6	1,14
5	Micofenolato	6	1,14
6	Ácido micofenólico	6	1,14
7	Rapamicina	6	1,14
8	Everolimus	6	1,14
9	Azatioprina	6	1,14
10	Diltiazem	5	1,10
11	Valganciclovir	5	1,10
12	Isoniacida	5	1,10
13	Cotrimoxazol forte	5	1,10
14	Nitrofurantoina macro cristales	5	1,10
15	Arándanos	5	1,14
16	Amlodipino	5	1,10
17	Losartán	5	1,14
18	Atenolol	5	1,14
19	Hidralazina	5	1,14
20	Furosemida	5	1,14
21	Carvedilol	5	1,14
22	Metformina	5	1,14
23	Insulina NPH	5	1,14

24	Atorvastatina	5	1,14
25	Omeprazol	5	1,14
26	Eritropoyetina	5	1,14
27	Hierro sacarato	5	1,10
28	Aspirina	5	1,10
29	Calcio + vit d	5	1,10
30	Clopidogrel	5	1,10
31	Alopurinol	5	1,10
32	Cinacalcet	5	1,14
33	Ac fólico	5	1,10
34	Carbonato calcio	5	1,14
35	Complejo VIT B12	5	1,14
36	Vitamina d3	5	1,14
37	Levotiroxina	5	1,14

Anexo 12: Carta de respaldo al proyecto que se realizó desde la Dirección del Hospital Barros Luco

CARTA DE CONOCIMIENTO EVENTUAL AUTORIZACIÓN Y RESPALDO

Santiago, 24 de Junio de 2018

Q.F. Verónica Rivera Sciaraffia
Comité de Ética
Servicio Metropolitano Sur
Presente

De mi consideración:

El director que suscribe conoce, respalda y eventualmente autoriza la realización de la investigación titulada: "**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES**", presentado por el investigador principal del proyecto Sr. Felipe Cila Aliste, Rut: 16.804.194-2, químico farmacéutico del Servicio de Medicina del complejo.

El estudio contempla extracción de datos de registros clínicos por parte de miembros del equipo de salud. Una vez recibida la aprobación del comité de ética, el director que suscribe condicionará la aprobación del presente proyecto a evaluación jurídica y de convenio.

Se despide cordialmente,


DRA. GISELLA CASTIGLIONE VELOSO
DIRECTORA
COMPLEJO ASISTENCIAL BARROS LUCO


PZM

Anexo 13: Carta de respaldo aprobación Unidad de Estudios Asistencial Hospital Barros Luco.

28 de Junio, 2018

Sra. América Moreno
Asesoría Jurídica
Complejo Asistencial Barros Luco
Presente

Junto con saludarla, adjunto proyecto de investigación y antecedentes para evaluación de factibilidad legal y eventual redacción de resolución que autorice su ejecución. El proyecto cuenta con aprobación técnica por parte de la Unidad de Estudios Asistenciales del complejo, y aprobación del Comité de Ética Científico Servicio Metropolitano Sur.

Título: "PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES"

Investigador principal: Sra. Felipe Cilia Aliste
Rut investigador principal: 16.804.194-2
Calidad contractual investigador principal: Químico Farmacéutico del Servicio de Medicina del Complejo

Período Ejecución: Desde autorización hasta el 31 de Diciembre de 2019.

Financiamiento: Recursos propios de los investigadores.

Breve descripción del estudio:

Este estudio busca caracterizar la prevalencia y factores de riesgo para el desarrollo de eventos adversos a medicamentos en pacientes trasplantados renales atendidos en el policlínico de nefrología. Los casos serán identificados a través de nómina de pacientes atendidos diariamente. En los casos en que se confirme la elegibilidad, se buscará en registros clínicos y de laboratorio las variables de interés del estudio: edad, sexo, niveles plasmáticos de inmunosupresores, comorbilidades, entre otras variables. Se espera recopilar información de cerca de 88 pacientes.

Recursos institucionales potencialmente comprometidos:

Identificación de casos: Se realizará utilizando nómina de pacientes diariamente en el policlínico. Será realizado por el investigador responsable institucional. La actividad es coincidente con sus funciones asistenciales habituales.

Recolección de información: Será realizado por el investigador responsable institucional. La actividad es coincidente con sus funciones asistenciales habituales. En horario académico no asistencial utilizando computadores del Servicio de Nefrología, lo cual debería tomar cerca de 3 horas diarias. Se realizará en horario de baja demanda de uso de los computadores (horario de almuerzo).

Análisis de datos: Será realizado por los miembros del equipo de investigación en horario extra-asistencial.

Se despide cordialmente,



Pedro Zitko Melo
Unidad de Estudios Asistenciales
Complejo Asistencial Barros Luco

Anexo 14: Consentimiento informado



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Título del Proyecto: **“Prevalencia y factores de riesgo asociados a eventos adversos a medicamentos en pacientes trasplantados renales”**

Investigador Responsable: **Felipe Cila Aliste**

Servicio o Departamento: **Policlínico de Trasplante Renal del Complejo Asistencial Barros Luco**

Código numérico asignado:.....

El propósito de la investigación es determinar la incidencia y factores de riesgo asociados a efecto adverso a medicamento en pacientes trasplantados renales.

Este formulario de consentimiento puede contener algunas palabras que usted probablemente no entiende. Por favor pida explicación a uno de los integrantes del grupo de investigación para que lo asesore.

Antes de tomar la decisión de participar en la investigación, lea cuidadosamente este formulario de consentimiento y discuta cualquier inquietud que usted tenga con el investigador. Usted también podrá discutir su participación con los demás miembros de su familia o amigos antes de tomar la decisión.

La invitación a participar en la investigación no necesariamente implica que usted u otros miembros de su familia sufran de una enfermedad particular o tengan riesgo genético para esa enfermedad.

1. Usted ha sido invitado a participar en un proyecto de investigación bajo la supervisión del Dr. (a) Andrea Fiabane Salas..... En el Complejo Asistencial Barros Luco. El propósito de esta investigación es conocer los eventos adversos que los pacientes trasplantados.
2. Su participación incluye:
 - a) Una entrevista ya sea personalmente o por teléfono. La entrevista dura aproximadamente 10 Minutos y será realizada por el QF. Felipe Cila Aliste del Hospital; la información suministrada en la entrevista es confidencial y podrá ser realizada anualmente.

Esta muestra es sólo para propósitos de investigación y los resultados no serán reportados ni a usted ni a su médico; su valor predictivo y diagnóstico se desconoce en el momento presente.

Acepto _____ No acepto _____

- b) Todas las muestras serán codificadas para su uso actual o futuro. Los resultados individuales serán anónimos y nunca serán mostrados (sin su consentimiento) a nadie fuera del proyecto de investigación.

3. Riesgo y efectos adversos que pueden estar asociados a la investigación:
- a) Las preguntas personales para conocer su estado de salud actual e historia clínica pueden ser tediosas y embarazosas. Usted puede discutir las con el entrevistador, y puede decidir no responder a determinadas preguntas o no continuar con su participación. Tanto las respuestas como la información que usted suministre son confidenciales.
 - b) Los resultados de la investigación son estrictamente confidenciales. No se entregará información de las evaluaciones clínicas realizadas durante la investigación a compañías de seguros ni otras personas o instituciones sin su previa autorización.
 - c) A su muestra se le asignará un código numérico. Esto prevendrá que la persona que trabaje con su muestra conozca la identidad del paciente. Las personas fuera del proyecto de investigación nunca podrán relacionar los resultados de la investigación con los pacientes en el estudio.
- 4.- Beneficios para usted/sociedad: Usted no recibirá ningún beneficio médico o económico por la participación en este proyecto.
- 5.- Riesgos para usted/sociedad: Usted no tiene ningún riesgo médico por la participación en este proyecto.
6. La participación es voluntaria y usted puede rehusarse de participar o retirarse de la investigación en cualquier momento sin ninguna penalidad.
- i. El Investigador tomará medidas para proteger la confidencialidad de su registro médico y su identidad no será divulgada en ninguna publicación que resulte de este estudio.
 - ii. Este proyecto de investigación no está destinado a proveer diagnóstico ni tratamiento de aquellos problemas médicos no mencionados explícitamente. Su participación en este proyecto de investigación no debe reemplazar las visitas de rutina a su médico de cabecera o de familia.
 - iii. Usted será informado de cualquier hallazgo derivado de su participación en la investigación, que pueda cambiar su decisión de continuar en este estudio. El investigador puede retirarlo de esta investigación, si entiende que existen circunstancias médicas que lo aconsejan
 - iv. Si tiene preguntas o preocupaciones sobre este estudio, o si experimenta cualquier problema, puede llamar:

QF. Luis Felipe Cila Aliste Teléfono 965946203.....



Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur: Presidenta Q.F. Verónica Rivera Sciaraffia, dirección Avenida Santa Rosa N° 3453, San Miguel, Santiago, Chile, fono: +56 2 25763850, móvil institucional: +56 9 58582831, correo electrónico: verónica.rivera@redsalud.gob.cl

PREGUNTAS RELATIVAS A OTROS PROYECTOS DE INVESTIGACION

- Podría algún miembro del grupo de investigación contactarlo e invitarlo a participar en futuros estudios de investigación?

----- Si ----- No

- Podríamos compartir su muestra y sus datos (sólo con códigos numéricos) con investigadores que estén haciendo estudios en campos similares en la Universidad de Chile y en otros centros de investigación? Los otros investigadores no recibirán su nombre ni ninguna otra forma de identificación.

----- Si ----- No

Si usted cree que ha desarrollado alguna complicación derivada de esta investigación, por favor comuníquese con el Investigador Principal/especialista QF Felipe Cila Aliste.....

He leído este formulario de aprobación y he tenido la oportunidad de hacer preguntas. Entiendo que me darán copia de este documento. Consiento en participar en esta investigación

***Nombre del participante:**

RUT..... Firma..... Fecha.....

Número de contacto

***Nombre del Investigador o médico designado**.....

RUT..... Firma..... Fecha.....

Número de contacto

***Nombre del Delegado del Director o Ministro de Fe**.....

RUT..... Firma..... Fecha.....

Anexo 15: Protocolo de administración de Inmunosupresores Policlínico

Nefrología



Administración de Inmunosupresores Servicio de Nefrología



Por interacciones con los alimentos y con otros fármacos, que pueden alterar los niveles plasmáticos de los inmunosupresores, junto con prevenir reacciones adversas gastrointestinales, se requiere que los horarios de administración sean los siguientes;

- Tomar desayuno a las 09:00 horas.

Fármacos	Horarios		
1. Ciclosporina Marca; Equoral, Sandimmun y Neoral	08:00	20:00	Administrar con el estómago vacío junto con un vaso de agua
2. Tacrolimus Marca; Cidimus	08:00	20:00	Administrar con el estómago vacío junto con un vaso de agua
3. Tacrolimus Marca; Prograf XL	08:00	Administrar con el estómago vacío junto con un vaso de agua	
4. Sirolimus Marca; Rapamune	08:00	Administrar con el estómago vacío junto con un vaso de agua	
5. Everolimus Marca; Afinitor y Certican	08:00	20:00	Administrar con el estómago vacío junto con un vaso de agua
6. Micofenolato Mofetil Marca; Cellcept, Inmufen y linfonex	08:00	20:00	Administrar con el estómago vacío junto con un vaso de agua
7. Ácido Micofenólico Marca; Myfortic	08:00	20:00	Administrar con el estómago vacío junto con un vaso de agua
8. Azatioprina (Dar aviso si el paciente tiene prescrito junto con alopurinol por interacción que aumenta nivel)	09:00	Administrar con las comidas y preferir una vez al día	
9. Metotrexato	08:00	Administrar con el estómago vacío y alejado de los productos lácteos	
10. Leflunomida	09:00	Junto con las comidas	
11. Hidroxicloroquina	09:00	Junto con las comidas	
12. Sulfasalazina	Junto con las comidas cada 8 horas		
13. Mesalazina	Cada 8 horas - Junto con las comidas		

Anexo 16: Protocolo de administración de fármacos Policlínico Nefrología



Administración de Medicamentos Policlínico de Trasplante



Por interacciones con los alimentos y con otros fármacos, que pueden alterar los niveles plasmáticos de los inmunosupresores, junto con prevenir reacciones adversas gastrointestinales, se requiere que los horarios de administración sean los siguientes;

- Tomar desayuno a las 09:00 horas

Fármaco	Interacción con Alimentos	Horario de Administración	Observación
1. Omeprazol Preferir la administración una vez al día por inhibición irreversible de células parietales	30 minutos antes del desayuno	08:30 AM Junto con Clopidogrel 07:00 Clopidogrel 09:00 Omeprazol	Protección contra ulcera gástrica Interacciona con el clopidogrel, disminuyendo el efecto antiagregante
2. Prednisona Preferir la administración una vez al día por alteración del ciclo sueño/vigilia	Junto con el desayuno	09:00 AM	Inmunosupresor para tratamiento en trasplante y reumatología
3. Diltiazem	Junto con las comidas	09:00 AM – 21:00 PM	Inhibidor enzimático que permite usar menores dosis de inmunosupresores
4. Isoniazida	Alejado de las comidas	10:00 AM	Profilaxis contra la Tuberculosis
5. Cotrimoxazol	Se puede dar con o sin los alimentos	09:00 AM – 21:00 PM	Tratamiento y Profilaxis con el <i>Pneumocystis jirovecii</i>
6. Valganciclovir No manipular los comprimidos triturados y guardarlos en un envase cerrado	Junto con los alimentos	09:00 AM – 21:00 PM	Tratamiento y profilaxis contra el Citomegalovirus
7. Ácido Fólico	Se puede administrar con o sin los alimentos	09:00 AM	Tratamiento para la anemia con déficit de folatos