

UNIVERSIDAD DE CUENCA



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

“HAMPI. SISTEMA INFORMÁTICO DE APOYO A LA DECISIÓN CLÍNICA
PARA EL CÁLCULO DE DOSIS TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RENAL Y NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS”

TRABAJO DE TITULACIÓN: PREVIA A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE BIOQUÍMICO
FARMACÉUTICO

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
C.I.:0105510960

JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO
C.I.:0104824685

DIRECTORA: BQF. MARITZA RAPHAELA OCHOA CASTRO, Mgt
CI: 0301843090

ASESOR: DR FAUSTO LEONARDO ZARUMA TORRES, PhD
CI: 1102127980

CUENCA-ECUADOR
2016



RESUMEN:

HAMPI, sistema informático de apoyo a la decisión clínica, enfocado en garantizar la eficacia y/o evitar la toxicidad de medicamentos de estrecho margen terapéutico, eliminación renal y aquellos nefrotóxicos que pueden agravar el daño renal; de manera que realiza un cálculo personalizado de la dosis para cada paciente en base a su función renal. La función renal se estima mediante el clearance de creatinina, obtenido mediante la fórmula de Cockcroft-Gault modificada en base al peso ideal y superficie corporal; con el clearance se calcula la dosis del fármaco a través del nomograma de Dettli el cual maneja variables del fármaco como Q_0 y la dosis estándar para pacientes con función renal normal, datos que se encuentra en la base de datos del programa. A la vez permite la notificación de Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM) mediante el formulario de tarjeta amarilla propuesto por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), al cual se le integró el algoritmo de Karch y Lasagna para evaluar la relación de causalidad entre el medicamento y la RAM.

Para la validación de las dosis calculadas por el programa se realizó un estudio retrospectivo en pacientes del año 2015 con diagnóstico de ERC asilados en el Hospital Vicente Corral Moscoso, a los cuales se les prescribió al menos un fármaco susceptible de ajuste, en donde se comparó la dosis calculada por HAMPI con la dosis indicada en las guías terapéuticas para pacientes con ERC frente a la dosis administrada en esta casa de salud.

Palabras Clave: CDS, Enfermedad Renal Crónica, Ajuste de dosis, Tarjeta amarilla, Farmacovigilancia

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



ABSTRACT:

HAMPI is a computerized clinical decision support system focused on ensuring efficacy and / or avoiding the toxicity of narrow therapeutic drugs, renal elimination and those nephrotoxic agents that may aggravate renal damage; so, that it performs a personalized calculation of the dose for each patient based on their renal function. Renal function is estimated by creatinine clearance, obtained by the modified Cockcroft-Gault formula based on ideal body weight and body surface area; with clearance, the drug dose is calculated through the Dettli nomogram which handles drug variables as Q_0 and the standard dose for patients with normal renal function, data found in the program database. At the same time, it allows the notification of Adverse Drug Reactions (ADR) through the yellow card form proposed by the Ministry of Public Health of Ecuador (MSP), which was integrated with the Karch and Lasagna algorithm to evaluate the relationship of Causality between medication and ADR.

For the validation of the doses calculated by the program, a retrospective study was carried out on patients from the year 2015 diagnosed with CRS at the Vicente Corral Moscoso Hospital, who were prescribed at least one drug susceptible of adjustment, where it was compared the dose calculated by HAMPI with the dose indicated in the international guidelines versus the dose administered in this health home.

Keywords: CDS, Chronic Renal Disease, Dose adjustment, Yellow card scheme, Pharmacovigilance.

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN:	1
ABSTRACT:.....	2
AGRADECIMIENTOS:	12
DEDICATORIA:.....	13
INTRODUCCIÓN:	14
CAPÍTULO 1:	16
1.1. PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA:.....	16
1.2 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	17
1.3 IMPACTO SOCIAL Y CIENTÍFICO	18
1.4 MARCO TEÓRICO:.....	18
1.4.1 SISTEMAS DE SOPORTE A LA DECISIÓN CLÍNICA/ CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM (SSDC /CDSS o CDS).....	18
Ventajas de los Sistemas de Soporte a la Decisión Clínica.....	19
Limitaciones de la aplicación de los CDS	20
Cinco Pasos para la aplicación correcta de los CDS	20
Aplicación de los CDS en la Gestión de Medicamentos	21
Uso de los CDS para mejorar la gestión de medicamentos y sus resultados	23
Evaluación de Sistemas de Soporte a la Decisión Clínica.....	24
1.4.2 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	25
Definición de la Enfermedad Renal Crónica	25
Farmacocinética en la Enfermedad Renal Crónica:.....	26
Filtrado Glomerular como Índice de Función Renal.....	30
Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular	31
Razones para el establecimiento de un régimen de dosificación individualizado de drogas en pacientes con enfermedad renal crónica.....	32
Enfoque paso a paso para ajustar los regímenes de dosificación de medicamentos para los pacientes con enfermedad renal crónica	33
Objetivos de la Terapia en los pacientes con ERC.....	33
Estrategias de dosificación de medicamentos para pacientes con ERC ...	33

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



Nomogramas para el Ajuste de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal...	36
Nomograma de Dettli	36
Adecuación posológica de acuerdo al Nomograma de Dettli.....	38
1.3.3 FARMACOVIGILANCIA.....	39
Objetivos de la Farmacovigilancia	39
Concepto de Reacciones Adversas.....	39
Clasificación de las Reacciones Adversas.....	40
Clasificación por Mecanismo de acción.....	40
Algoritmos.....	40
Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo.....	41
Relación de causalidad de acuerdo al Algoritmo de Karch y Lasagna modificada por Naranjo.....	42
NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA.....	43
NOTIFICACIÓN INDIVIDUAL	43
CAPÍTULO 2: METODOLOGÍA.....	46
2.1 SELECCIÓN DE LA METODOLOGÍA DE DESARROLLO.....	46
2.2 LA DIMENSIÓN DEL SISTEMA	46
2.3 ARQUITECTURA DEL SISTEMA.....	47
2.4 REQUISITOS FUNCIONALES Y NO FUNCIONALES	47
2.5 CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA INFORMÁTICO.....	50
2.6 FORMATOS, ESTRUCTURA, CARACTERÍSTICAS.....	50
Formulario 1: Formulario de Referencia	50
Estructura y características del Formulario 1	50
FORMULARIO 2: BASE DE DATOS DE LOS MEDICAMENTOS	55
ESTRUCTURA Y REQUERIMIENTOS DEL FORMULARIO 2.....	55
FORMULARIO 3: TARJETA AMARILLA.....	56
Estructura y requerimientos del Formulario 3	56
2.7 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL CDS “HAMPI”	62
Ventajas del CDS “HAMPI”	62
Desventajas del CDS “HAMPI”	63



2.8 FASES DE DESARROLLO DEL SOPORTE CIENTÍFICO PARA EL SISTEMA INFORMÁTICO DE APOYO A LA DECISIÓN CLÍNICA “HAMPI”	63
2.9 FASES DE DESARROLLO TECNOLÓGICO DEL SISTEMA DE SOPORTE A LA DECISIÓN CLÍNICA “HAMPI”	66
2.10 MÉTODO DE EVALUACIÓN DE LOS DATOS.....	67
CAPÍTULO 3.....	69
3.1 RESULTADOS:	69
Evaluación del sistema de apoyo a la decisión clínica “HAMPI”	69
3.2 DISCUSIÓN:.....	75
CAPÍTULO 4:	77
4.1 CONCLUSIONES:	77
4.2 RECOMENDACIONES:.....	78
4.2 ANEXOS	79
4.2.1 GLOSARIO	79
DEFINICIONES DEL FORMULARIO 1.....	79
DEFINICIONES DEL FORMULARIO 2:.....	81
DEFINICIONES DEL FORMULARIO 3:.....	86
4.2.2 DIAGRAMA DE PROCESO DE DESARROLLO DEL PROYECTO “HAMPI”	88
4.3 BIBLIOGRAFÍA:.....	89

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Ciclo de Gestión de Medicamentos.....	22
Ilustración 2: Nomograma de Dettli	38
Ilustración 3:Algoritmo de Karl-Lasagna modificado por Naranjo.....	41
Ilustración 4: Metodología del sistema de apoyo a la decisión clínica "HAMPI".....	46
Ilustración 5: Arquitectura del sistema de apoyo a la decisión clínica "HAMPI".....	47
Ilustración 6:Panel de ingreso al CDS “HAMPI”	50
Ilustración 7:Sección 1 del Formulario1: Panel de ingreso de datos del Paciente	51
Ilustración 8:Sección II del Formulario 1: Panel de Medidas Corporales y Condiciones Fisiológicas.....	52
Ilustración 9: Sección III del Formulario 1. Panel de Antecedentes Personales y Familiares.....	53

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



Ilustración 10: Sección IV del Formulario 1. Panel de Enfermedad Actual.....	53
Ilustración 11: Sección V del Formulario 1. Panel de Estudios de Laboratorio	54
Ilustración 12: Sección VI del Formulario 1. Panel de Cálculo de Adecuación Posológica.....	55
Ilustración 13:Datos del Turno-Ficha Médica	56
Ilustración 14: Sección I de la Tarjeta Amarilla. Datos del Paciente.....	57
Ilustración 15:Sección II de la Tarjeta Amarilla. Información sobre la Reacción Adversa	57
Ilustración 16:Sección III de la Tarjeta Amarilla. Información del Medicamento	58
Ilustración 17:Sección IV de la Tarjeta Amarilla. Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo	59
Ilustración 18:Sección V de la Tarjeta Amarilla. Desenlace	60
Ilustración 19:Sección VI de la Tarjeta Amarilla. Información del Notificador...	60
Ilustración 20: Sección VII de la Tarjeta Amarilla. Clasificación de la RAM	62
Ilustración 21: Fases de desarrollo del CDS	67
Ilustración 22 Porcentaje de adecuación posológica de los medicamentos administrados a los pacientes con ERC ingresados en HVCM durante enero 2015-diciembre 2015 de acuerdo a las guías terapéuticas para pacientes con ERC.....	72
Ilustración 23:Clasificación de las prescripciones de acuerdo al tipo de adecuación posológica.....	72
Ilustración 24:Porcentaje de prescripciones que presentan interacciones de los pacientes con ERC ingresados en el HVCM durante período enero2015-diciembre 2015.....	73
Ilustración 25: Porcentaje de adecuación posológica de los ajustes calculados por CDS "HAMPI" para los pacientes con ERC ingresados en HVCM durante enero 2015-diciembre 2015 de acuerdo a las guías terapéuticas para pacientes con ERC.....	74
Ilustración 26:Adecuaciones posológicas administradas en el HVCM vs. las adecuaciones posológicas calculadas por el CDS "HAMPI"	74

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: USO DE LOS CDS EN LA GESTIÓN DE MEDICAMENTOS	24
TABLA 2: PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA SEGÚN LAS CATEGORÍAS DE FILTRADO GLOMERULAR. [28], [29].....	26
Tabla 3: ENFOQUE PARA AJUSTAR LOS REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	33
Tabla 4: CLASIFICACIÓN DE LAS RAMS POR MECANISMO DE ACCIÓN[48], [51]	40

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



Tabla 5: REQUISITOS FUNCIONALES Y NO FUNCIONALES DEL CDS "HAMPI"	50
Tabla 6: FORMATO DEL FORMULARIO 2.....	55
Tabla 7:Lista de Medicamentos del CNBM del Ecuador que requieren ajuste de dosis en pacientes con ERC	66
Tabla 8:Datos demográficos y características basales de los pacientes con ERC ingresados en el HVCM durante el período enero 2015-diciembre 2015	70
Tabla 9:Medicamentos de la tabla 7 prescritos a los pacientes con ERC en el HVCM durante enero 2015-dicimebre 2015.....	71
Tabla 10:Grupos farmacológicos de los medicamentos de la tabla 7 prescritos a los pacientes con ERC en el HVCM durante enero 2015-dicimebre 2015.....	72
Tabla 11:Interacciones presentes en las prescripciones administradas en el HVCM en el período enero 2015-diciembre 2015	73
Tabla 12: RANGOS DE IMC SEGÚN LA OMS	80
Tabla 13: ETAPAS DE LA GESTACIÓN.....	80
Tabla 14: NIVEL DE PRESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS.....	82
Tabla 15: DESCRIPCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS.....	83



CLÁUSULAS DE DERECHO DE AUTOR

Geovanny Patricio Barrera Luna C.I.: 0105510960, autor de la tesis *"HAMPI. Sistema informático de apoyo a la decisión clínica para el cálculo de dosis terapéutica en pacientes con insuficiencia renal y notificación de reacciones adversas"*, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Bioquímico Farmacéutico. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor

Cuenca, 28 de noviembre de 2016

Geovanny Patricio Barrera Luna

C.I: 0105510960



CLÁUSULAS DE DERECHO DE AUTOR

Janneth Fernanda Cárdenas Cordero C.I.: 0104824685, autora de la tesis *"HAMPI. Sistema informático de apoyo a la decisión clínica para el cálculo de dosis terapéutica en pacientes con insuficiencia renal y notificación de reacciones adversas"*, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Bioquímico Farmacéutico. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autora

Cuenca, 28 de noviembre de 2016

Janneth Fernanda Cárdenas Cordero

C.I: 0104824685



CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Geovanny Patricio Barrera Luna C.I.: 0105510960, autor de la tesis “*HAMPI. Sistema informático de apoyo a la decisión clínica para el cálculo de dosis terapéutica en pacientes con insuficiencia renal y notificación de reacciones adversas*”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 28 de noviembre de 2016

Geovanny Patricio Barrera Luna

C.I.: 0105510960



CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Janneth Fernanda Cárdenas Cordero C.I.: 0104824685, autor de la tesis *"HAMPI. Sistema informático de apoyo a la decisión clínica para el cálculo de dosis terapéutica en pacientes con insuficiencia renal y notificación de reacciones adversas"*, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 28 de noviembre de 2016

Janneth Fernanda Cárdenas Cordero

C.I: 0104824685



AGRADECIMIENTOS:

A Dios nuestro Señor por darnos la vida, salud y una familia, porque sin su bendición no se hubiera concretado este proyecto que hoy finaliza con éxito.

A nuestros padres por el esfuerzo y sacrificio diario para brindarnos la opción de prepararnos, por todo el ejemplo de humildad y trabajo inculcado en nuestros corazones para ser cada día mejores.

A la Dra. Maritza Ochoa, notable docente de la carrera y directora de este trabajo de titulación, quien nos ha brindado todo su apoyo y conocimientos para llevar con excelencia y aptitud este proyecto.

Al Dr. Fausto Zaruma, docente de excelencia y de gran trayectoria de la carrera, quién muy comedidamente nos ha asesorado para la culminación de este proyecto, gracias por todo su criterio.

Al Centro de Desarrollo de Emprendedores, de manera especial a su Directora, Ing. Silvana Zalamea, puesto que esta idea no se hubiera cristalizado sin su incondicional apoyo y todo el trabajo invertido en impulsarnos para sacar a flote este emprendimiento.

A todos quienes hicieron posible de una u otra manera la finalización de nuestro proyecto.

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



DEDICATORIA:

A nuestro amado y esperado hijo Cristóbal, quien llegará a nuestras vidas para impulsarnos a seguir buscando una formación basada en la excelencia académica con valores morales y humanos.



INTRODUCCIÓN:

La utilización de sistemas informáticos en las instituciones de salud se ha ampliado en los últimos años con la evolución tecnológica, lo que ha generado la creación de sistemas informáticos que soportan la práctica clínica; a los que se han denominado como sistemas de soporte de decisión clínica /Clinical decision support system (SSDC /CDSS/CDS).[1]

HAMPI es un sistema informático de soporte a la decisión clínica que está diseñado con el fin de ajustar la dosis de medicamentos en aquellos pacientes que presenten Enfermedad Renal Crónica (ERC) y presenten una tasa de filtración glomerular (TFG) menor a $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ durante al menos 3 meses; y por lo tanto requiera un reajuste de la dosis terapéutica para evitar la sobredosificación. A la vez permite gestionar la información procedente de las reacciones adversas que pueden ser detectadas por el personal de salud o por el servicio de farmacia hospitalaria. El producto se desarrolló en PHP con orientación a objetos, el motor de base datos es MYSQL, la metodología es interactiva e incremental.

Este programa permite llevar acabo el cálculo de la dosis terapéutica individualizada en cada paciente permitiendo corregir los errores presentes debido a una dosis incorrecta que pudieran afectar el estado fisiopatológico del paciente, el cálculo está basado en el clearance de creatinina calculado a través de la fórmula de Cockcroft-Gault modificada en base al peso ideal y superficie corporal; para el ajuste de la dosis se utiliza el nomograma de Dettli. Este CDS es una herramienta útil para la notificación eficiente de las reacciones adversas y la evaluación a través del uso de la tarjeta amarilla de acuerdo al formato del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) [2] a la cual le hemos integrado el algoritmo de Karch y Lasagna [3] para evaluar la relación de causalidad. Para la funcionalidad del programa se diseñó una base de datos de medicamentos con 82 especialidades farmacéuticas (51 principios activos) basados en aquellos medicamentos del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos del Ecuador (CNMB) [4] que requieren ajuste de dosis en ERC y consta de los siguientes aspectos: principio activo, código ATC, grupo farmacológico, forma farmacéutica, nivel de prescripción, vía de administración, indicaciones de administración, concentración del fármaco, categoría de riesgo para el embarazo y la lactancia, contraindicaciones, reacciones adversas al medicamento (RAM), parámetros de vigilancia clínica, tiempo de vida media, fracción de excreción renal, Q_o (fracción de excreción no renal), posología en pacientes con función renal normal, y posología de pacientes con ERC clasificada de acuerdo a los rangos del clearance. El programa tiene además integrado bases de datos auxiliares tales como: la clasificación internacional de enfermedades correspondientes a la décima

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



edición (CIE-10) según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y bases de datos de localización geográfica del Ecuador.

HAMPI permite codificar los datos y evitar la duplicidad de registros y los errores en la introducción de datos de pacientes. El programa se diseñó para servir de complemento eficaz a la implantación de programas de detección y seguimiento de reacciones adversas en los centros de salud como hospitales y clínicas, impulsados por los servicios de farmacia, favoreciendo la participación del farmacéutico en la terapéutica y permitiendo a la vez calcular la dosis más correcta e individualizada para cada paciente.

Estos sistemas informáticos electrónicos pueden mejorar la fiabilidad, la calidad y seguridad en el uso de los medicamentos y reducir los gastos relacionados con la medicación. Las decisiones apoyadas en estos sistemas informáticos pueden asegurar que el pedido es seguro y compatible con guías terapéuticas para pacientes con ERC. Para que el uso de los CDSS sea eficaz es de crucial importancia los conocimientos y la experiencia adquirida por el personal de salud.[1], [5], [6]

Los sistemas de apoyo en la decisión clínica o CDS (Clinical Decision Support) brindan información en cuanto al contexto clínico particular; ofrecen información y recomendaciones específicas para cada situación. Al mismo tiempo, estos sistemas por sí mismo no realizan la toma de decisiones clínicas; estos proporcionan el conocimiento y análisis que permiten a los responsables tomar las decisiones finales para desarrollar juicios más informados y relevantes.[1], [5], [6]

Idealmente, los sistemas CDS se pueden describir en los siguientes términos: “proporcionan la información adecuada, a la persona adecuada, en el formato correcto, a través del canal correcto, en el punto exacto de flujo de trabajo para mejorar las decisiones de salud y de atención sanitaria y los resultados.[1], [5], [6]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



CAPÍTULO 1:

1.1. PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA:

La ERC es considerada un problema de salud pública, debido a los altos costos que conlleva su tratamiento. La prevalencia global en los estadios 3-5 es del 6,8%, existiendo diferencias importantes con la edad (3,3% entre 40-64 años y 21,4% para mayores de 64 años). En pacientes con hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus (DM), la prevalencia de enfermedad renal crónica puede alcanzar cifras del 35-40%. [7], [8]. En Ecuador la tasa de prevalencia de ERC en estadio 5 es de 215.7 por millón de habitantes. [7] El deterioro de la función renal puede afectar a la seguridad y a la eficacia de los medicamentos ya que produce modificaciones tanto en la farmacocinética como en la farmacodinamia y es a menudo una de las causas de hospitalizaciones debidas a medicamentos. [7], [9]

El ajuste de la dosis en la insuficiencia renal (IR) es fundamental para garantizar la eficacia y/o evitar la toxicidad de medicamentos de estrecho margen terapéutico, los de eliminación renal y aquellos fármacos nefrotóxicos que pudieran agravar el daño renal. No obstante, las fuentes de información disponibles no ayudan mucho a la toma de decisiones clínicas. En ocasiones en las fichas técnicas (FT) de los medicamentos se encuentran recomendaciones poco concretas como “utilizar con precaución en la insuficiencia renal”. [8]–[10].

Al igual que el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, la notificación de reacciones adversas es un tema de vital importancia para mejorar el Sistema Nacional de Salud; ya que las reacciones adversas a los medicamentos son una causa frecuente de enfermedad, discapacidad o incluso la muerte. Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos que permitan evaluar y controlar el grado de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos. En la práctica, esto supone contar con un sistema de farmacovigilancia bien organizado. [11], [12]

En los últimos años con la evolución tecnológica se ha desarrollado la creación de sistemas informáticos que soportan la práctica clínica; a los que se han denominado como sistemas de soporte a la decisión clínica (CDS). [6]. En el Ecuador es necesario una renovación tecnológica e informática en lo que se refiere a ajuste de dosis en pacientes con ERC y en el sistema de notificación de las reacciones adversas mediante la tarjeta amarilla electrónica que permita la comunicación de manera más fácil y rápida; ya que actualmente el sistema se maneja a través de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), la notificación se realiza únicamente en una hoja

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



de Word que no permite la generación espontánea de datos estadísticos.[6], [11]

El establecimiento de este CDS en el sistema de salud pública permitirá, corregir dosis administradas de manera inadecuadamente altas, que pueden ser causa frecuente de reacciones adversas a los medicamentos tales como: toxicidad renal y aumento de la morbilidad y mortalidad, además de incrementar el tiempo de permanencia en las casas de salud hasta de 2 días generando un mayor costo de estancia, de acuerdo a un estudio realizado en 2001 por Falconnier y col en el Hospital Universitario de Basel, Switzerland, Alemania. [13] La intervención en el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal puede generar una reducción del costo neto en la medicación diaria por paciente. [8], [9], [13], [14]

El impacto de prevenir eventos adversos significa una reducción de costos de atención médica hasta en un 60% de los costos actuales, según el estudio realizado por Segura y Maldonado. [12] Esta revisión sistemática sugiere varias cosas como: 1) que el problema de reacciones adversas a medicamentos consume recursos y profesionales de nivel especializado; 2) que hay una necesidad sentida de cobertura del problema al nivel de atención primaria; 3) que se requiere educación continua y conocimiento adicional para detectar y manejar estas reacciones. Dada una morbilidad hospitalaria del 14% y una mortalidad hospitalaria del 2%, detectada como promedio en los estudios de farmacovigilancia, este dato puede equivaler a un problema de salud pública.[12].

1.2 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

Objetivos generales

- Brindar el aporte teórico y científico para el desarrollo un sistema informático para el cálculo de dosis terapéutica de los medicamentos en pacientes con ERC, el cual sea ajustado a las necesidades personalizadas del paciente y que a la vez permita la notificación de reacciones adversas.

Objetivos específicos:

- Seleccionar los fármacos que son susceptibles de ajuste de dosis y comprometan la enfermedad renal crónica; revisar bibliografía de constantes farmacocinéticas de los fármacos seleccionados de manera que permitan la generación de la base datos para los cálculos de ajuste de dosis.

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



- Generar la base de datos mediante la compilación de la información obtenida que le permitirá al sistema informático realizar los cálculos de las dosis terapéuticas individualizadas y definir las fórmulas y expresiones matemáticas que permitirán el cálculo de la dosis a través de la base de datos diseñada.
- Verificar el diseño y la utilidad del sistema informático con la ayuda de profesionales especializados en farmacia hospitalaria y diseñadores informáticos.

1.3 IMPACTO SOCIAL Y CIENTÍFICO

El desarrollo de un programa informático que calcule dosis terapéuticas y realice el reporte de reacciones adversas medicamentosas mediante la tarjeta amarilla, en los actuales momentos en los cuales se busca la instauración de la farmacovigilancia en el país sería una herramienta de gran utilidad para los profesionales de la salud en los diferentes centros hospitalarios.

Los beneficiarios directos de este sistema informático serían los pacientes con ERC y el estado, ya que esta enfermedad y sus complicaciones son consideradas como un problema de salud pública que conlleva gastos para el sistema público hospitalario.

A nivel científico generaría más interés por este tipo de sistemas informáticos aplicables a la salud, lo cual llevaría al desarrollo de más sistemas de este tipo; para lo cual se conformarían equipos multidisciplinarios, a su vez esto desarrollaría nuevas líneas de estudio y trabajo, fomentaría el desarrollo de investigadores e impulsamos el cambio de la matriz productiva en nuestro país.

1.4 MARCO TEÓRICO:

1.4.1 SISTEMAS DE SOPORTE A LA DECISIÓN CLÍNICA/ CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM (SSDC /CDSS o CDS)

Un CDS se define como cualquier sistema o programa informático diseñado para ayudar a los profesionales sanitarios a tomar decisiones clínicas, ya sean preventivas, diagnósticas o terapéuticas.[5], [6], [15]

Estos sistemas informáticos permiten la obtención de conocimientos clínicos y los datos del paciente de forma inteligente filtrada para el equipo de salud. Muchos estudios han reportado resultados exitosos de la aplicación de CDS a los desafíos relacionados con los medicamentos. Uno de esos procesos de dosificación de la medicación apoyados en los CDS produjo un aumento del 21% en la prescripción apropiada de medicamentos en pacientes con ERC, que finalmente resultó en una menor duración de la estancia; el mismo estudio también demostró una reducción absoluta del 86% en los errores de medicación graves no interceptados. [6], [16]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

Ventajas de los Sistemas de Soporte a la Decisión Clínica

Desde el surgimiento de los CDS en la década de los 70, éstos han ido evolucionando no solamente en lo que se refiere a las áreas médicas sino también respecto a los momentos en que son aplicados, la relación que éstos mantienen con el personal de salud y su estructura base. Su evolución se ha dado en pro de mejorar la calidad del soporte que los sistemas pueden brindar a quienes lo utilizan como herramienta de apoyo, así como también a la posibilidad de que éstos puedan ser utilizados en más de un área de la salud. Esta evolución permite el manejo de bases de conocimiento cada vez más amplias (en cuanto a volumen y características de la información), con más claridad en las respuestas, así como la posibilidad de que los CDS puedan integrarse como componentes a los sistemas de información de la salud. [15], [17]

Existen un gran número de artículos científicos que demuestran que el uso de CDS ayuda en el mejoramiento de la atención de salud, como los siguientes:

- Bates y *col.* (2003) identificaron 10 principios básicos para mejorar la efectividad de los CDS. Estos fueron: agilidad, usabilidad, información a tiempo real, integrada en los flujos de trabajo del usuario, proactividad ofreciendo una alternativa o cambio de orientación, acceso a información adicional sólo en caso requerido, monitorización del impacto y feedback e información permanentemente actualizada.[18]
- Kawamoto y *col.* (2005), realizaron una revisión sistemática de la literatura para evaluar que sistemas de soporte a la decisión clínica mejoraban la práctica clínica. Incluyeron 70 estudios e identificaron 15 características de los sistemas de soporte a la decisión cuya importancia se repetía en la literatura. El análisis de regresión logística identificó 4 de éstos factores como predictores independientes de mejoras en la práctica clínica, éstos eran: provisión automática como parte de los flujos de trabajo del clínico ($p < 0,001$), provisión de recomendaciones proactivas ($p < 0,0187$), disponer del sistema de soporte en el mismo momento y lugar de la toma de decisiones clínicas ($p < 0,0263$), y los sistemas de soporte informatizados ($p < 0,0294$). De los 32 sistemas que poseían estas 4 características, 30 (94%) mejoraron significativamente la práctica clínica. Además, observaron que los sistemas más efectivos eran aquellos que requerían documentar la razón por la cual no se aplicaban las recomendaciones, aquellos que proveían de feedback periódico al clínico sobre el cumplimiento de las recomendaciones y aquellos que compartían la toma de decisiones con el paciente. [19]
- Bindoff y *col.* (2007) evaluaron un CDS que permitía identificar problemas relacionados con los medicamentos (PRM). Observaron que el sistema detectaba significativamente mayor número de PRM que los detectados

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

por el revisor experto, con una tasa de falsos positivos inferior al 10%. Hubo una mayor incidencia de errores potenciales omitidos por parte del revisor experto, que fueron automáticamente detectados y reparados por el sistema.[20]

Las Principales Ventajas ofrecidas por los CDS son las siguientes:

1. Mejoran la seguridad de los pacientes debido a:
 - a. Reducción de los errores en el diagnóstico y la medicación.
 - b. Ayudan a realizar una mejor prescripción médica.
2. Mejoran la atención de salud, ya que permiten:
 - a. Aplicación de algoritmos y guías de práctica clínica.
 - b. Comunicación eficiente entre el personal de salud.
 - c. Mejor conservación de la documentación clínica.
 - d. Aplicación de la Medicina basada en evidencia científica.
3. Mejoran la eficiencia en la promoción de salud:
 - a. Disminuir los costos en atención primaria y hospitalización.
 - b. Disminuir los días de estancia hospitalaria.
 - c. Disminuyen la morbilidad y mortalidad. [21]–[23]

Limitaciones de la aplicación de los CDS

A pesar de las ventajas en la práctica del uso de los CDS, se aprecian algunos obstáculos a la hora de aplicar estos sistemas de ayuda al diagnóstico:

- Inexactitudes en las fórmulas o datos por errores de transcripción.
- Confusión en cuanto a las unidades de medida a aplicar en los resultados.
- Confusión en la representación de los porcentajes.
- Influencia de las edades extremas.
- Necesidad de realizar ajustes en cuanto a medidas de peso o superficie corporal extremas.
- Dificultades en la aplicación, por desconocimiento de los rangos de referencia o de la metodología empleada.
- Generación de fatiga de alerta por utilización excesiva de las advertencias sobre elementos tales como las interacciones entre medicamentos potencialmente peligrosos. Como resultado, pueden prestar menos atención e ignorar incluso algunas alertas vitales, lo que limita la eficacia de estos sistemas.[24], [25]

Cinco Pasos para la aplicación correcta de los CDS

Las intervenciones de los CDS pueden ser aplicadas en todo el ciclo de gestión de la medicación para optimizar la seguridad de los medicamentos y otros resultados pertinentes; el enfoque de cinco pasos es un marco útil para esto. Estos pasos no deben ser confundidos con los 5 pasos del uso correcto de la

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



medicación, los cuales se enfocan en que el paciente correcto, recibe el medicamento correcto, en la dosis correcta, a través de la vía correcta y en el tiempo correcto. [6], [16]

El modelo de CDS de cinco pasos establece que podemos lograr mejoras sostenibles de los resultados de salud deseados si nos comunicamos mediante:

1. **La información correcta:** basada en la evidencia, adecuada para guiar la acción y correspondiente a la circunstancia.
2. **La persona correcta:** teniendo en cuenta a todos los miembros del equipo de atención, incluidos los médicos, los pacientes y sus cuidadores.
3. **El formato de la intervención CDS correcta:** como una alerta, el orden establecido o de referencia con la información para responder a una pregunta clínica.
4. **A través del canal correcto:** por ejemplo, un sistema de información clínica (CIS), tales como un registro médico electrónico (EMR), registro de salud personal (PHR) o un mayor canal general, tales como el Internet o un dispositivo móvil.
5. **En el momento adecuado en el flujo de trabajo:** por ejemplo, en el momento de la decisión / acción / necesidad.

Para cada etapa en el proceso de administración de medicamentos, se puede considerar como aplicar este modelo de 5 pasos de CDS para asegurar que la etapa es gestionada con óptima efectividad, seguridad y uso correcto de recursos.[6], [16]

Aplicación de los CDS en la Gestión de Medicamentos

Los CDS pueden apoyar las diferentes etapas del ciclo de gestión de medicamentos.

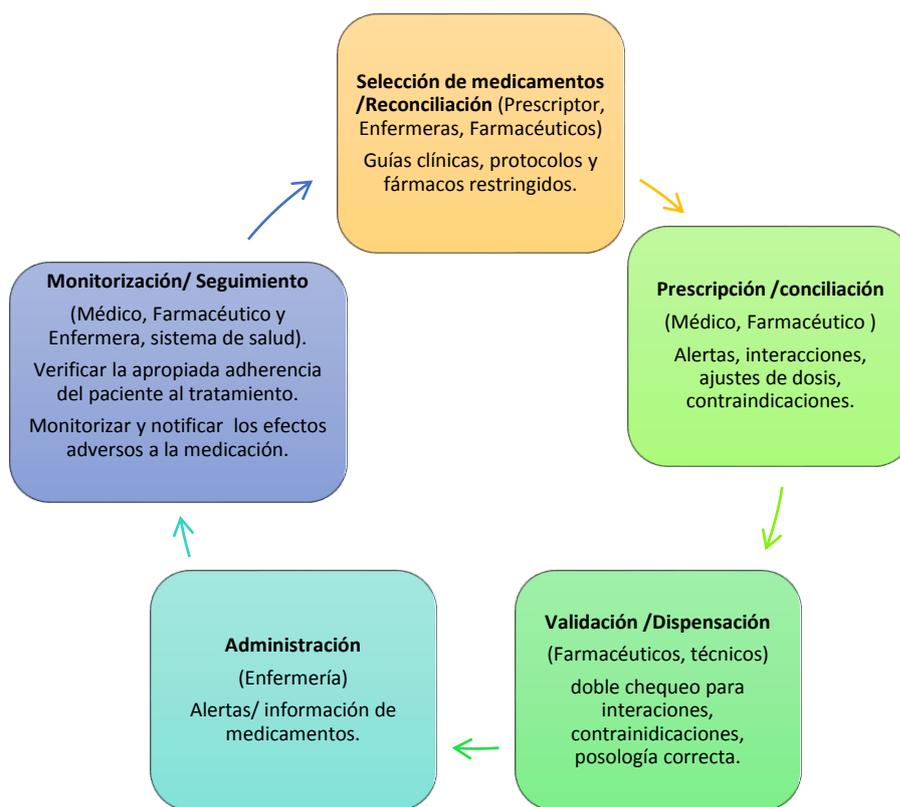


Ilustración 1: Ciclo de Gestión de Medicamentos [22], [23]

Se han descrito 6 tipos de intervenciones a través de los CDS y se describen a continuación:

- 1. Formas o modelos de documentación:** proveen documentación completa para la calidad/continuidad del cuidado, requerimientos médico-legales y reduce omisión de errores.
- 2. Presentación de datos relevantes:** Optimizar la toma de decisiones al asegurar que todos los datos pertinentes se consideran. Organiza datos complejos para promover el entendimiento del cuadro clínico y la toma de decisiones.
- 3. Facilitadores de creación de la prescripción:** Promueve la adherencia a los estándares de tratamiento de forma fácil y correcta.
- 4. Protocolos/ Guías de apoyo:** Provee soporte para planes de cuidados, guías de referencias y protocolos que se extienden en el tiempo.
- 5. Guía de información de referencia:** Organización de la información necesaria de los pacientes y el personal de salud.
- 6. Alertas y recordatorios:** Proveen notificaciones inmediatas de errores y peligros relacionados a nuevos datos o prescripciones ingresadas. Ayuda a reforzar los estándares de cuidado. La efectividad depende de



la atención cuidadosa durante el flujo de trabajo y el pensamiento crítico del usuario final.[6], [22]

Uso de los CDS para mejorar la gestión de medicamentos y sus resultados

Etapas en el ciclo de la gestión de Medicamentos					
Porqué (metas)	Optimizar calidad, costos, transición segura	Uso seguro: interacciones fármaco-fármaco, ajustes de dosis, RAM, etc.	Seguridad/ revisión apropiada	Administración segura	Delinear intervenciones en efectos no deseados.
¿Dónde? Flujo de trabajo	Reconciliación /Selección de medicamentos	Prescripción	Verificación/Dispensación	Administración	Monitorización
¿Quién? Personal de Salud	Médico, enfermera, farmacéutico	Prescriptor	Farmacéutico	Personal de enfermería	Médicos, farmacéuticos
¿Qué? Información	Referencia de medicamentos, enfermedades, recomendaciones de condiciones específicas	Prescripciones en condiciones específicas, revisiones de las prescripciones	Referencia/alertas en las dosis/interacciones	Información de referencia para la administración de medicamentos	Referencia de los medicamentos (RAM), enfermedades, valores de laboratorio
¿Cómo? Formato	Conjunto de órdenes, referencias	Referencia (búsqueda)	Referencia (búsqueda/información),	Referencia (búsqueda)	Referencia (búsqueda)

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
 JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

	o	(búsqueda/información)	a/información), conjunto de órdenes/frases, alerta no solicitada	alerta no solicitada	no da/información)	da/información); chequeo de regla/alerta no solicitada/datos relevantes
	¿Dónde? Canal	Internet, dispositivo móvil, aplicaciones médicas, formulario de herramientas	Internet, dispositivo móvil, papel/formato de orden electrónica	Sistema de farmacia, internet	Código de barras, cabinas de dispensación, internet, dispositivo móvil	Sistema de vigilancia, internet, dispositivo móvil

Tabla 1: USO DE LOS CDS EN LA GESTIÓN DE MEDICAMENTOS.[6], [22]

Evaluación de Sistemas de Soporte a la Decisión Clínica

Una parte fundamental en el desarrollo e implantación de CDS es su evaluación. Aún no existe una metodología de evaluación universalmente aceptada y el tema es objeto de investigación y debate académico.[21], [26], [27]

Existen múltiples aspectos de los CDS que pueden ser objeto de evaluación.

La metodología ideal debería abarcar aspectos tales como:

1. La verificación de los algoritmos y del correspondiente código informático.
2. La validación de los resultados generados por el sistema.
3. La usabilidad.
4. Aceptación por parte de los usuarios, el impacto clínico, social y económico.
5. El análisis de las consecuencias ético-legales del uso de los CDS.[21], [27]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



La verificación analiza la consistencia interna del CDS. Estas actividades están dirigidas a comprobar que las reglas y los modelos de inferencia que utiliza el sistema son correctos y que están bien programados. La validación constituye un análisis del funcionamiento del sistema centrándose en la calidad de los resultados que genera. Muchas veces se lleva a cabo mediante la comparación de las predicciones generadas por el CDS para casos retrospectivos de los que se conoce el resultado correcto. El análisis de la usabilidad y aceptabilidad trata de resolver una de las mayores fuentes de fracaso de los CDS. Los aspectos ético-legales de la implantación de CDS deben tenerse en cuenta en todo estudio de evaluación. [21], [27]

Verificación y validación: ¿produce el sistema resultados correctos?

El primer paso es la verificación del CDS. Los métodos utilizados son variados, incluyendo metodologías propias de ingeniería de software. Muy a menudo son procedimientos experimentales en los que se modifican variables y se observan las consecuencias. Los CDS cuyas reglas de inferencia son transparentes (como los basados en algoritmos, sistemas o redes bayesianas o modelos de representación simbólica) pueden ser verificados por expertos clínicos. En cambio, en las redes neuronales no es posible pues funcionan como «cajas negras».

Las actividades de validación consisten a menudo en comparar, sobre un conjunto de datos (reales o hipotéticos), los resultados obtenidos por parte del CDS con los obtenidos mediante el juicio del clínico o directamente con los resultados clínicos reales observados.[21], [27]

Usabilidad: ¿se puede utilizar el sistema en el mundo real?

Tras haber comprobado que el CDS ofrece los resultados esperados, el siguiente paso es evaluar si será utilizado por sus usuarios finales. Frecuentemente el fracaso de los CDS reside en problemas de usabilidad. Por esto, es conveniente evaluar la aceptación por parte de los usuarios antes de la implantación de un CDS en entornos reales. Esta estrategia de evaluación paso a paso evita malgastar recursos en la implantación de un sistema que luego no sería utilizado. Puede realizarse con metodologías cuantitativas o cualitativas.[21], [27]

1.4.2 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Definición de la Enfermedad Renal Crónica

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal (albuminuria, hematuria, alteraciones histológicas o de pruebas de imagen) durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud. Se caracteriza por la disminución de

la función renal (FR), expresada por una Tasa de Filtración Glomerular (FG o TFG) $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. [28], [29]

De acuerdo al FG calculado o estimado con distintas fórmulas, la ERC se clasifica en los siguientes estadios:

Pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular		
Categoría	Rango de la TFG (mL/min/1,73 m ²)	Descripción
G1	TFG > 90	Normal o Alto
G2	TFG 60 – 89	Descenso levemente disminuido
G3a	TFG 45 – 59	Descenso leve-moderado
G3b	TFG 30-44	Descenso moderado-gravemente disminuido
G4	TFG 15-29	Gravemente Disminuido
G5	TFG < 15	Fallo renal

TABLA 2: PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA SEGÚN LAS CATEGORÍAS DE FILTRADO GLOMERULAR. [28], [29]

Farmacocinética en la Enfermedad Renal Crónica:

Absorción: La absorción de fármacos en la insuficiencia renal puede ser una alteración secundaria a los cambios en el pH gástrico, la motilidad intestinal, y edema intestinal que pueden ocurrir en la insuficiencia renal. Sin embargo, la absorción gastrointestinal de un fármaco por lo general no se estudia en detalle en los pacientes con enfermedad renal. La velocidad de absorción es, en la mayoría de estudios de farmacocinética clínica, evaluada mediante la medición de tiempo máximo (T_{max}), es decir el momento en que se produce la concentración plasmática máxima (C_{max}). T_{max} se ha demostrado que puede ser ligeramente mayor para una serie de fármacos, sin embargo en la mayoría de los casos es insignificante. [14], [30]

La biodisponibilidad (la fracción absorbida o F) se puede aumentar en algunos medicamentos y es debido al menor efecto de primer paso o la eliminación del fármaco durante la absorción por el metabolismo en la pared intestinal, la circulación portal, y el hígado antes de la aparición en la circulación sistémica.

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



No obstante la mayoría de los estudios farmacocinéticos en pacientes con disfunción renal no miden la biodisponibilidad oral absoluta, sino que simplemente determinan los parámetros farmacocinéticos tales como el aclaramiento plasmático (CL), volumen de distribución (V) y la vida media plasmática ($t_{1/2}$) después de la administración oral del fármaco.[14], [30]

Distribución: La insuficiencia renal puede afectar a la distribución de medicamentos debido a los cambios en el volumen de líquido extracelular, la unión a proteínas de plasma y unión de los fármacos a los tejidos.[14], [30]

Los fármacos solubles en agua se distribuyen en el volumen de líquido extracelular, por lo tanto, un aumento en el líquido extracelular asociado con la insuficiencia renal puede resultar en necesidad de un aumento de la dosis de carga de fármacos solubles en agua para producir el efecto deseado.[14], [30]

La insuficiencia renal también puede producir acidosis metabólica, estado en el cual la unión de fármacos ácidos a proteínas se disminuye, y esto puede ser secundario a los cambios cualitativos en los sitios de unión, la acumulación de ácidos orgánicos producidos de forma endógena, la competencia por la unión con los metabolitos acumulados, y la disminución de las concentraciones de albúmina. Por el contrario, la unión de fármacos básicos es poco afectada o ligeramente disminuida. Este efecto es especialmente importante para los fármacos que tienen alta unión a proteínas (> 80%).[14], [30]

El volumen de distribución puede ser aumentado, disminuido o permanecer invariable debido a los cambios descritos. La monitorización de las concentraciones libres de fármacos pudieran evitar los problemas potenciales de la interpretación de los cambios observados en la concentración total de fármaco en pacientes con insuficiencia renal, por desgracia, sólo un pequeño número de ensayos farmacológicos para concentraciones de fármaco libre están disponibles en la mayoría de los laboratorios clínicos.[14], [30]

La disminución de la albúmina o proteínas de unión del plasma pueden atribuirse a las siguientes causas:

- a) En presencia de uremia, se disminuye unión a proteínas plasmáticas de fármacos ácidos. La mayoría de los fármacos ácidos se unen a la albúmina. Se ha postulado que, en presencia de la enfermedad renal con uremia, puede haber un desplazamiento de fármacos a partir de los sitios de unión de la albumina por moléculas orgánicas que se acumulan en la insuficiencia renal. La fracción libre de drogas aumenta intensamente y esto puede conducir a la toxicidad del fármaco.

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

- b) La insuficiencia renal puede conducir a la pérdida de albúmina (estado nefrótico), la disminución de la cantidad de albúmina disponible para unirse a los medicamentos, dará lugar a un aumento de la fracción libre de los fármacos. Esto es especialmente importante para las drogas, tales como la fenitoína, que se une intensamente a proteínas.
- c) La enfermedad renal también puede conducir a un estado hipermetabólico que puede conducir a aumentar la degradación de las proteínas (especialmente en el estrés, trauma o sepsis).
- d) La insuficiencia renal también puede causar cambios estructurales en la albúmina que impiden que un fármaco ácido se una a ella.[14], [30]

Por lo tanto, la disminución de la proteína de unión puede conducir a aumentos en la fracción libre de la droga, lo que resulta en una causa potencial que puede provocar toxicidad del fármaco.[14], [30]

Metabolismo: El metabolismo del fármaco en la enfermedad renal puede disminuir o permanecer sin cambios. Existe evidencia significativa de que la ERC puede conducir a la alteración del aclaramiento no renal de muchos medicamentos, como resultado de alteraciones en las actividades de captación y flujo de salida de los transportadores. Desde hace tiempo se sabe que incluso los medicamentos que son eliminados en su mayoría o completamente del cuerpo por mecanismos no renales pueden acumularse en los pacientes con disfunción renal si su régimen de dosificación no se ajusta.[14], [30]

El parénquima renal está implicado en el metabolismo de algunos fármacos (por ejemplo, acetaminofén, algunos derivados de la cumarina), entonces una reducción de la masa renal conduciría a la reducción de aclaramiento metabólico renal de esa droga. El riñón se relaciona con 15% de la actividad metabólica del hígado. La enfermedad renal reduce la actividad de una serie de enzimas del sistema P450 en el hígado y el riñón que conducen a la reducción de desacetilación, hidroxilación, O-desmetilación, N-desmetilación y sulfoxidación. En la presencia de insuficiencia renal hay una regulación baja de las isoformas seleccionadas de citocromo P450 hepático (CYP) debido a una disminución en la expresión génica. Esto va acompañado de reducción importante en el metabolismo mediado por enzimas P450. [30], [31]

El metabolismo intestinal de ciertos medicamentos también se ve afectado en la insuficiencia renal, como se evidencia debido al aumento de la biodisponibilidad de varios fármacos, que refleja una disminución del metabolismo de primer paso intestinal. Los procesos de hidrólisis y reducción de drogas serán más lentos en pacientes con función renal alterada, esto puede ser debido en parte a que el riñón posee las mismas enzimas que

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



metabolizan como el hígado (ejemplo enzima P450 renal). Sin embargo, la oxidación de las drogas no se cambia en la enfermedad renal crónica.[14], [30]

Muchos estudios en vivo e in vitro utilizando modelos de rata de insuficiencia renal aguda y crónica de varias décadas han mostrado una baja regulación de la actividad no sólo de enzimas del citocromo P450, sino también de otras enzimas de metabolización de fármacos, tales como N-acetiltransferasa; la acumulación de toxinas urémicas que se acumulan en el cuerpo en la insuficiencia renal crónica se han implicado en estas alteraciones en la actividad de la enzima del metabolismo de fármacos.[14], [30]

Eliminación:

La eliminación renal de los fármacos puede implicar filtración glomerular, secreción tubular o reabsorción tubular. Los fármacos con baja unión a proteínas plasmáticas se filtran más fácilmente. Las grandes moléculas (> 20.000 Da) no se filtran fácilmente. La excreción de los fármacos en la enfermedad renal se reduce significativamente, esto puede afectar tanto la droga madre y metabolitos de drogas (ejemplo: la meperidina, morfina, procainamida) y puede conducir a la toxicidad.[14], [30]

Cualquier factor que conduce a una disminución en el volumen de distribución puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia renal, esto incluye la disminución de la secreción de las drogas que promoverá la acumulación de fármacos con riesgo de toxicidad.[14], [30]

Dependiendo de la etiología de la disfunción renal, la histología normal de los glomérulos y los túbulos pueden ser diferencialmente afectados. Sin embargo, según la hipótesis de nefrona intacta, la función de todos los segmentos de una nefrona enferma se supone que son igualmente afectados.[14], [30]. En consecuencia, se supone que, independientemente de las vías intrarrenales de excreción, es decir, filtración, secreción y reabsorción, la pérdida de la función excretora en el riñón enfermo se puede cuantificar mediante la TFG. Aunque se ha demostrado en modelos de rata de insuficiencia renal aguda que la filtración glomerular y secreción tubular por los canales aniónicos y catiónicos no se ven igualmente afectados, el aclaramiento renal de la mayoría de los fármacos en pacientes parece variar en proporción directa a la TFG o a una medida de TFG, como aclaramiento de creatinina estimado, independientemente del mecanismo intrarrenal involucrados en su excreción urinaria.[14], [30]

Las reducciones cuantitativas en la eliminación renal del fármaco dependen de dos factores:

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

- La fracción de fármaco excretado sin modificar (no metabolizado).
- El grado de insuficiencia renal.[30], [32]

El aclaramiento total de un fármaco está determinado por la suma de aclaramiento renal y no renal y si es metabolizado sólo una pequeña cantidad de fármaco producirá la acumulación del fármaco en función de la disminución de la filtración renal. Los metabolitos activos son producidos por muchos medicamentos que se eliminan principalmente por mecanismos no renales y estos metabolitos pueden acumularse en la insuficiencia renal, lo que contribuye farmacológicamente a los efectos tóxicos. [14], [32]

La enfermedad renal interactúa con las drogas en tres formas principales:

- En primer lugar, los pacientes con enfermedad renal pueden ser más vulnerables a un efecto determinado por un fármaco (susceptibilidad del paciente).
- En segundo lugar, un efecto del fármaco puede ser exagerado o atenuado en los pacientes con enfermedad renal (modificación farmacodinámica).
- En tercer lugar, y lo más importante, algunos medicamentos tienen mayores concentraciones en estado de equilibrio cuando se administra a dosis habituales para los pacientes con enfermedad renal (cambios farmacocinéticos).[31], [32]

Durante el uso de una estimación de la TFG para ayudar en las decisiones de la administración del fármaco, es importante recordar que existen otras importantes herramientas para ayudar en las decisiones de dosificación de drogas como la evaluación del paciente para detectar signos de eficacia o toxicidad, y a partir de la monitorización terapéutica. [31], [32]

Filtrado Glomerular como Índice de Función Renal

La valoración del FG es el mejor índice para evaluar la función renal. El FG se mide a través de la depuración o aclaramiento de una sustancia y corresponde al volumen de plasma del que ésta es totalmente eliminada a través del riñón por unidad de tiempo. Su medida es de utilidad para identificar la presencia de ERC, monitorizar su progresión, prevenir complicaciones, evitar fármacos nefrotóxicos y realizar ajustes de dosis de fármacos de eliminación renal.[33], [34]

El valor del FG varía en relación a la edad, el sexo y la masa corporal situándose alrededor de 140 mL/min/1,73 m² en individuos adultos jóvenes sanos. Valores de FG inferiores a 60 mL/min/1,73 m² se asocian a un aumento

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

de la prevalencia de las complicaciones de la ERC y del riesgo cardiovascular asociado.[33], [34]

Concentración sérica de creatinina

La concentración sérica de creatinina es la medida habitualmente utilizada para evaluar la función renal, sin embargo, está afectada por distintas fuentes de variabilidad biológica, múltiples interferencias analíticas e importantes problemas de estandarización.[33], [34]

La concentración sérica de creatinina presenta variaciones importantes en función de la edad, sexo, etnia, masa muscular y tipo de dieta.[33], [34]

Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular

Estas ecuaciones tratan de obtener una estimación del FG a partir de la concentración de creatinina sérica, y de algunas variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia), obviando la necesidad de recoger orina de 24 horas. Las ecuaciones de estimación del FG son más exactas y precisas que la valoración del mismo a partir de la medida exclusiva de creatinina.[34], [35]

Entre más de 40 ecuaciones de estimación del FG publicadas hasta la fecha, las más conocidas y validadas en distintos grupos de población son la ecuación de Cockcroft- Gault y la ecuación del estudio MDRD («Modification of Diet in Renal Disease»).[34], [35]

La ecuación de Cockcroft-Gault (CG) fue publicada en 1976 y ha sido habitualmente utilizada en el ajuste de dosis de fármacos. Se desarrolló para valorar el aclaramiento de creatinina a partir de una población de 236 individuos adultos, de edades comprendidas entre 18 y 92 años, mayoritariamente de sexo masculino y con un valor medio de aclaramiento de creatinina de 72,7 mL/min. Para la obtención de la ecuación se utilizó un análisis de regresión en el que intervinieron como variables la concentración sérica de creatinina, el aclaramiento de creatinina, la edad y el peso. [34], [35]

Ecuación de estimación de la TFG de Cockcroft-Gault (CG)

Aclaramiento de creatinina estimado

$$= \frac{(140 - \text{edad}(\text{años})) * \text{Masa}(\text{kg}) * 0,85 \text{ si es mujer}}{72 * \text{Creatina sérica}(\frac{\text{mg}}{\text{dL}})}$$

[34], [35]

Modificación de la fórmula de Cockcroft-Gault

Tradicionalmente, la fórmula original CG ha sido la herramienta más ampliamente utilizado para la estimación de la función renal con el fin de la dosificación del fármaco. Problemas inherentes a la estimación de la función

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

renal en pacientes críticamente enfermos, pacientes obesos y aquellos con niveles de creatinina variables han provocado modificaciones de las fórmulas existentes y la investigación de nuevos métodos. El advenimiento de una versión modificada de la fórmula CG que incorpora un ajuste basado en la utilización del peso corporal ideal (PI) según la fórmula de Devine (1974) y la superficie corporal (BSA) ha producido una fórmula más precisa para la estimación de la función renal. [36]

Fórmula de Cockcroft- Gault modificada:

$$\text{Aclaramiento de creatinina (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{140 - \text{edad(años)} \times \text{peso ideal (kg)}}{\text{Creatinina sérica } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right) \times 72} \times \frac{\text{BSA}}{1,73} \times (0,85 \text{ para mujeres}) \quad [36]$$

El peso corporal ideal (PCI) se calcula utilizando la fórmula de Devine:

- PI hombres: $50 \text{ Kg} + [(\text{altura (cm)} - 152,4) \times (2,3/2,54)]$
- PI mujeres: $45.5 \text{ Kg} + [(\text{altura (cm)} - 152,4) \times (2,3/2,54)]$ [36]

La superficie Corporal (BSA) se calcula utilizando la fórmula de Dubois:

- $\text{BSA} = (\text{peso, kg})^{0.425} \times (\text{altura, cm})^{0.725} \times 0.007184.$ [36]

Razones para el establecimiento de un régimen de dosificación individualizado de drogas en pacientes con enfermedad renal crónica

La mayoría de las pautas de ajuste de dosis han propuesto el uso de una dosis fija o intervalo para pacientes con amplios rangos de la función renal que son diferentes de los que son la base del sistema de clasificación de la ERC actual. [10]

De hecho, en el guía de la FDA, la función normal de los riñones a menudo se ha atribuido a cualquier persona que tenga un $\text{ClCr} > 80\text{-}90 \text{ mL / min}$. Además, alteraciones leves, moderadas y graves de la función renal a menudo se definen de manera diferente entre los estudios de farmacocinética, y cada una de estas categorías abarca una amplia gama de valores de función renal. Las recomendaciones de ajuste de la dosis del fármaco que utilizan rangos amplios de la función renal pueden no ser óptimo para todos los pacientes cuya función renal está dentro del intervalo especialmente para los agentes que tienen un índice terapéutico estrecho. [10]

El desarrollo de recomendaciones de ajuste de dosis de medicamentos para el paciente con ERC a menudo se basa en alcanzar un estado estacionario estable que se retrasa debido a la reducción en el aclaramiento y la vida media

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

prolongada del fármaco. Los siguientes parámetros pueden ayudar a guiar la terapia individual.[10]

Enfoque paso a paso para ajustar los regímenes de dosificación de medicamentos para los pacientes con enfermedad renal crónica

Paso 1	Obtener la historia y datos demográficos/ información clínica
Paso 2	Utilice la herramienta más apropiada para evaluar de Tasa de Filtración Glomerular o Clearance de Creatinina
Paso 3	Revisión actual de los medicamentos
Paso 4	Calcular régimen individualizado de tratamiento
Paso 5	Monitorizar los parámetros de respuesta a los fármacos y toxicidad
Paso 6	Ajustar régimen basado en la respuesta al fármaco o un cambio en el estado del paciente

Tabla 3: ENFOQUE PARA AJUSTAR LOS REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA[10]

Objetivos de la Terapia en los pacientes con ERC.

Las metas de ajuste para un régimen de dosificación deseado para algunos agentes depende de la clase de fármaco específico.[10]

En general, el objetivo deseado es:

- El mantenimiento de un pico constante a través de la concentración promedio del fármaco en estado estacionario.
- El mantenimiento de la concentración mínima inhibitoria en el caso de los antibióticos.[10]

Cuando hay una relación significativa entre la concentración del fármaco y la respuesta clínica (por ejemplo, aminoglucósidos) o toxicidad (por ejemplo, fenoína), la consecución de los valores específicos se vuelve crítico.[10]

Estrategias de dosificación de medicamentos para pacientes con ERC

Los principios implicados en el diseño de un régimen de dosificación ajustada a la ERC giran en torno a:

- Las estimaciones de la función renal
- La eliminación del fármaco

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



- La determinación del pico correspondiente
- Las concentraciones plasmáticas mínimas
- Los ajustes en el intervalo de dosificación o dosis para lograr estos fines.[10], [37]

Algunas consideraciones para establecer un régimen de dosis en pacientes con ERC son:

- La terapia con medicamentos debe ser individualizada de acuerdo con el grado de insuficiencia renal.[30]
- El aclaramiento de creatinina debe medirse para determinar la TFG. La dependencia de la creatinina sérica sola, como medida de la función renal podría inducir a error, ya que se ve afectada por otros factores tales como la masa muscular de un paciente. También es no fiable en pacientes de edad avanzada, debido a la disminución de la masa muscular y una disminución en la tasa de filtración glomerular. Algunos medicamentos (Cimetidina, trimetoprima) puede causar un aumento de la creatinina sérica.[30]
- La selección de medicamentos debe ser guiada por la función renal, el modo de excreción del fármaco y también el efecto de la droga sobre la función renal. Muchos fármacos (por ejemplo, AINES) pueden afectar la función renal y deben utilizarse con precaución en pacientes de alto riesgo. Algunos medicamentos se excretan exclusivamente por los riñones (por ejemplo, aminoglucósidos, litio) por lo se debe tener cuidado para ajustar el protocolo de dosificación de drogas y vigilar los signos de toxicidad en caso de disfunción renal.[30]
- El índice terapéutico (TI) de medicamentos debe ser conocido antes de la utilización de un medicamento. El índice terapéutico de un fármaco se determina dividiendo la dosis tóxica media (TD50) para la dosis eficaz media (DE50). En los fármacos con estrecho margen terapéutico, un pequeño cambio en la concentración del fármaco puede producir toxicidad o pérdida de eficacia.[30]

Los dos enfoques principales que se emplean como estrategias de dosificación son:

- Alargar el intervalo entre las dosis.
- Reducir la dosis. [10], [37]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



Pautas para dar seguridad al uso de los medicamentos en pacientes con ERC:

1. El uso de una dosis de carga es probablemente mejor evitarla en pacientes con ERC, especialmente para fármacos con índice terapéutico estrecho. [30]
2. La dosis de mantenimiento de un fármaco puede reducirse o el intervalo de dosificación alargarse para reducir el riesgo de toxicidad del fármaco. El método de reducción de la dosis de mantenimiento se utiliza cada vez que un nivel de fármaco en suero más constante es terapéuticamente preferible (por ejemplo, antibióticos β -lactámicos), mientras que se utiliza el método de extensión de intervalo de fármacos para los que un nivel sérico constante es innecesaria (por ejemplo, vigabatrina) o indeseables (por ejemplo, antibióticos aminoglucósidos).[30]
3. Uso TDM (Therapeutic Drug Monitoring) y vigilar la función renal cuando se utilizan fármacos nefrotóxicos. [30]
4. Evitar fármacos nefrotóxicos cuando sea posible (por ejemplo, aminoglucósidos, anfotericina B, cisplatino). [30]
5. Evitar la deshidratación.[30]
6. El uso de dosis más pequeñas pre calculadas o intervalos más largos en pacientes con enfermedad renal.[30]

De vez en cuando es necesario realizar ajustes tanto de intervalo y de la dosis. Los fármacos que se eliminan principalmente por excreción renal son más propensos a necesitar ajustes de la dosis y una suposición subyacente es que los cambios en el aclaramiento del fármaco son proporcionales a las reducciones en el aclaramiento de creatinina.

Otros supuestos que se hacen en la función renal se relaciona con la eliminación del fármaco considerándolos como un proceso de primer orden, además se considera que la función glomerular y tubular disminuyen de manera paralela y que la biodisponibilidad, la unión a proteína plasmática, el volumen de distribución y el aclaramiento no renal no resultan modificadas por la insuficiencia renal, los metabolitos de la droga no son activos y no se acumulan, y la relación concentración/efecto no tiene cambios. Varios de estos supuestos no se cumplen en algunos casos, pero las variaciones de los supuestos son pequeños, o los efectos se cancelan entre sí y permiten la

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

aplicación de los principales cambios proporcionales en general en un ajuste de dosis.

Nomogramas para el Ajuste de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal

Los nomogramas son gráficos disponibles para su uso en la estimación de los regímenes de dosificación en pacientes con insuficiencia renal. Los nomogramas se pueden basar en las concentraciones séricas de creatinina, los datos del paciente (altura, peso, edad, género), y la farmacocinética de la droga. Cada nomograma tiene errores en sus supuestos y la base de datos de medicamentos.[38]–[41]

La mayoría de los métodos de ajuste de la dosis en la enfermedad renal asumen que la eliminación no renal del fármaco no se ve afectado por ERC y que la constante de velocidad de excreción renal restante en el paciente urémico es proporcional al producto de una constante y el aclaramiento de creatinina.[38], [41]–[43]

Nomograma de Dettli

La base teórica del nomograma es una expresión matemática que relaciona la constante de velocidad de eliminación de un fármaco (función recíproca de vida media) y el aclaramiento de creatinina. Esta ecuación fue la primera relación matemática precisa en relacionar estas 2 variables y fue definida por Dettli en 1974, y es utilizada incluso en estudios actuales para la determinación del ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Esta relación se puede describir por la ecuación lineal siguiente: [38], [39], [42], [44]–[46]

$$k_e = k_n + \alpha Cl \text{ (Ecuación 1)}$$

En donde:

- k_e : constante de eliminación renal
- k_n : constante de eliminación no renal
- α : constante
- Cl =Clearance del paciente

el método se simplifica aún más dividiendo la ecuación a través de la constante de velocidad “normal” de eliminación, k_N . Como resultado se obtiene la fracción de velocidad de eliminación llamada, Q , que describe la velocidad de eliminación del fármaco una fracción de su velocidad de eliminación “normal” constante, k_N : [39], [42]

$$\frac{k_e}{k_N} = \frac{k_n}{k_N} + \frac{\alpha Cl}{k_N} \text{ (Ecuación 2)}$$

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



Al introducir la fracción de velocidad de eliminación $Q=k_e/k_N$ se estandariza la constante de eliminación en una persona con falla renal para la constante de eliminación en una persona sana. Esta relación genera la siguiente expresión matemática lineal: [38], [39], [42]

$$Q = Q_o + \frac{1-Q_o}{Cl_N} x Cl \text{ (Ecuación 3)}$$

En donde:

- $Q=K_e/K_n$ =Porcentaje de ajuste de la dosis
- $Q_o=K_{nr}/K_n$ k_{nr} (constante de eliminación no renal) K_n (constante de eliminación total)
- Cl_N =Clearance renal normal (100 ml/min)
- Cl = Clearance renal del paciente

Según la ecuación 3, la línea de dosificación de un fármaco en relación a un Q está completamente definido y puede ser trazada en el nomograma cuando se conoce el valor numérico de Q_o . En pacientes con función renal normal cuando $Cl = Cl_N$, la ecuación predice para todos los medicamentos el mismo valor $Q_N = 1$. Cuando el fármaco se elimina en su totalidad por los riñones ($Q_o = 0$), se obtiene de la línea de dosificación con la mayor pendiente que conecta la parte inferior izquierda a la esquina superior derecha del nomograma. Por otra parte, cuando el fármaco se elimina completamente por mecanismos extrarrenales ($Q_o = 1$), la línea horizontal de dosificación resultante se origina a partir $Q_o = 1$, lo que indica que la velocidad de eliminación es independiente de la función renal. Para fármacos que se eliminan por ambos mecanismos renales y extrarrenales ($0 < Q_o < 1$) la ecuación 3 predice una línea ascendente de dosificación a partir de Q_o de cada fármaco como intercepto de la ordenada. [38], [39], [42]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

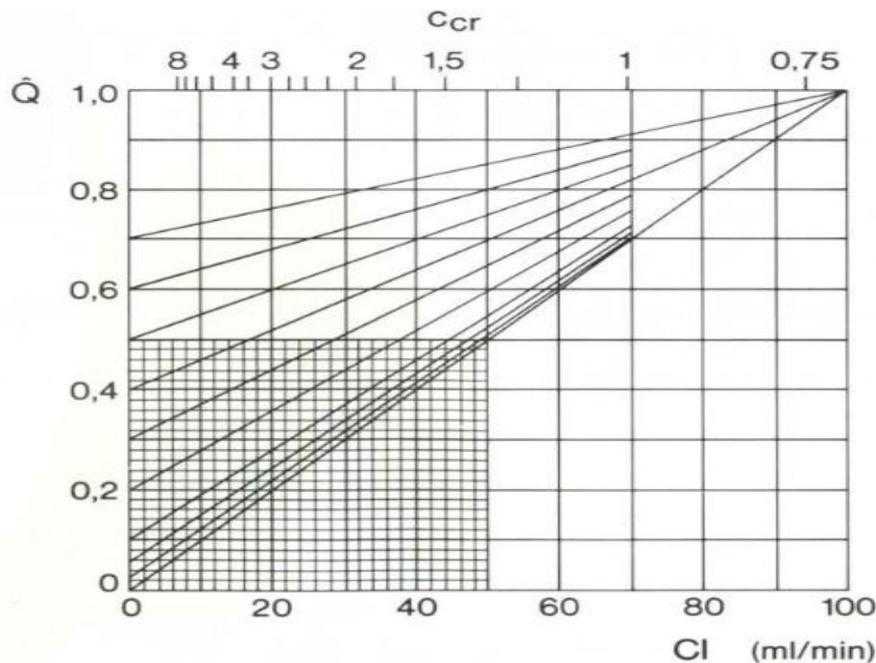


Ilustración 2: Nomograma de Dettli[47]

Adecuación posológica de acuerdo al Nomograma de Dettli

Para la adecuación posológica basado en el nomograma de Dettli se puede:

- Ajustar la dosis del medicamento
- Ajustar el intervalo entre las dosis administradas.[39], [42]

Ajuste de la Dosis

1. Se realiza el cálculo del aclaramiento de creatinina.
2. Se consulta la Q_o (tasa de excreción no renal) del fármaco.
3. Se aplica la ecuación 3:

$$Q = Q_o + \left(\frac{1 - Q_o}{Cl_N}\right) \times Cl_p$$

4. La dosis se multiplica por el valor Q (factor de ajuste posológico) obtenido:

$$\text{Dosis ajustada} = \text{Dosis habitual} \times Q. [39], [42]$$

Ajuste del intervalo posológico:

1. Se realiza el cálculo del aclaramiento de creatinina.
2. Se consulta la Q_o (tasa de excreción no renal) del fármaco.
3. Se aplica la ecuación 3:

$$Q = Q_o + \left(\frac{1 - Q_o}{Cl_N}\right) \times Cl_p$$

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

4. El intervalo se divide para el Q obtenido:

Intervalo ajustado de la dosis= intervalo estándar de dosis/Q. [39], [42]g

1.3.3 FARMACOVIGILANCIA

Concepto: La OMS define a la Farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos.[11], [48], [49]

Objetivos de la Farmacovigilancia

La farmacovigilancia tiene como objetivo general contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, al supervisar y evaluar de forma permanente sus riesgos, se ocupa de la detección, la evaluación y la prevención de los riesgos asociados con los medicamentos una vez comercializados.[11], [48]

Sus principales objetivos son:

1. Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento.
2. Detección de aumentos en la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
3. Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
4. Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.

Los objetivos finales de la farmacovigilancia son:

1. El uso racional y seguro de los medicamentos.
2. La evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.[11], [48]

Concepto de Reacciones Adversas

Las reacciones adversas de los medicamentos son definidas como: “Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función”. Por lo que a una reacción adversa a medicamentos (RAM) es posible imputarle la causalidad de la reacción a un fármaco, por lo que si existen indicios se considera como sospecha de reacción adversa, la cual se define como cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.[11], [48]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

Clasificación de las Reacciones Adversas

Clasificación por Mecanismo de acción

Las RAM presentan diversas clasificaciones, la más aceptada y empleada es la de Thompson y Rawling que categorizan a las RAM de acuerdo con el mecanismo de acción en 5 tipos.[50], [51]

Tipo de RAM	Definición y características
A	Aumentada; dosis-dependiente
B	Bizarra; dosis-independiente
C	Crónica; dosis y tiempo-dependiente
D	Retrasada; tiempo-independiente
E	Fin del uso; por suspensión o abstinencia

Tabla 4: CLASIFICACIÓN DE LAS RAMS POR MECANISMO DE ACCIÓN[48], [51]

Clasificación por gravedad de la reacción

En la misma norma, los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican también de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

- **Leves.** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
- **Moderadas.** Interfiere con las actividades habituales (llegan a provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.
- **Graves.** Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que, además:
 - Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
 - Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
 - Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
 - Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- **Letal.** Contribuye de manera directa o indirecta a la muerte del paciente.[11], [48]

Algoritmos

En farmacovigilancia se utilizan algoritmos de decisión para la evaluación de sospechas de reacciones adversas. Se definen como “un procedimiento paso a

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

paso para resolver un problema o lograr algún fin específico”, un algoritmo médico es “cualquier cómputo, fórmula o estudio, descrito paso por paso, que se practique en el área de la salud”. Los algoritmos constituyen una guía para acceder en forma rápida a determinados objetivos. Consisten en una secuencia lógica de preguntas y una escala de calificación que permite al final establecer la causalidad por categorías.[11], [48]

Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo

Es una escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento), el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración del medicamento sospechoso o la reexposición, y la posible existencia de causas alternativas. Este algoritmo permite la evaluación de la relación causa–efecto (causalidad e imputabilidad entre la administración del medicamento y la reacción adversa). [3], [11], [48], [49]

También puede incluir información adicional basada en exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas. Tiene las ventajas de contar con aceptación internacional y ser fácil de aplicar. El algoritmo de Naranjo y colaboradores que data de 1981, es uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de RAM. Utiliza 10 preguntas que pueden responderse con “sí”, “no” y “se desconoce/no aplica”, respuestas según las cuales se anota un número que al sumarse da un resultado que corresponde con el grado de causalidad.[3], [11], [48]

ALGORITMO DE NARANJO

	Sí	No	No sé	Puntos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
PUNTUACIÓN TOTAL				

Ilustración 3: Algoritmo de Karl-Lasagna modificado por Naranjo.[3]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

Relación de causalidad de acuerdo al Algoritmo de Karch y Lasagna modificada por Naranjo

Según el algoritmo de Naranjo, las sospechas de reacciones adversas quedarían clasificadas en las cuatro categorías siguientes: 1) reacción adversa probada o definida, 2) probable, 3) posible y 4) no relacionada o dudosa.

Es razonable postular que, en algunos casos, el cuadro presentado no representa un efecto indeseable del medicamento implicado, aunque exista una relación temporal y no haya una causa alternativa; de este modo, se agregaría una categoría de causalidad que es la “condicional”. [3], [11], [48]

1. Probada o definitiva (PBD o certain): Su valoración de acuerdo al algoritmo de Karch y Lasagna es ≥ 9 . Un acontecimiento clínico —incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio— que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por el efecto de otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada, a veces dechallenge, en inglés) debe ser clínicamente plausible. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenómeno lógico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de reexposición (rechallenge, en inglés) concluyente. [3], [11], [48]

2. Probable (PBB o likely): Su valoración de acuerdo al algoritmo de Karch y Lasagna es de 5-8. Un acontecimiento clínico —incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio— que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros medicamentos o sustancias, y que permite observar una respuesta clínicamente razonable cuando se retira el medicamento (dechallenge). No se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición. [3], [11], [48]

3. Posible (PSB o possible): Su valoración de acuerdo al algoritmo de Karch y Lasagna es de 1-4. Un acontecimiento clínico —incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio— que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede explicarse también por la enfermedad concurrente, o por el efecto de otros medicamentos o sustancias. La información con respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara. [3], [11], [48]

4. Dudosa o no relacionada (DVD o unlikely): Su valoración de acuerdo al algoritmo de Karch y Lasagna es de 0. Un acontecimiento clínico —incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio— que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de modo más plausible por la

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

enfermedad concurrente, o por el efecto de otros medicamentos o sustancias.
[3], [11], [48]

La OMS contempla una quinta categoría:

5. Condicional (conditional): la secuencia temporal es razonable y la reacción no se explicaría por el estado clínico del paciente, pero el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del medicamento utilizado.[11], [48]

NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es actualmente la principal fuente de información en farmacovigilancia. Esta metodología es rápida para la generación de hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un efecto adverso. Las características de la notificación voluntaria tienen como punto fuerte el estar en vigor para todos los fármacos durante su vigencia, es un método accesible para detección de efectos adversos raros y un medio rápido para generar hipótesis; su punto débil es que existe un desconocimiento y una abstención en respuestas y participación de todos los involucrados ya que pueden reportar pacientes, miembros del equipo de salud, instituciones de salud e industria farmacéutica, para esta última es una obligación el reporte, mientras que para el equipo de salud, de acuerdo con la norma es sólo un deber.[11], [48], [51]

Las notificaciones de eventos adversos del sistema nacional de farmacovigilancia se caracterizan por ser voluntarias, espontáneas y confidenciales.[11], [48], [51]

Son especialmente útiles para detectar señales de reacciones adversas raras, graves o inesperadas.[11], [48], [51]

NOTIFICACIÓN INDIVIDUAL

La notificación individual utilizada en farmacovigilancia se define siempre referida a un paciente que ha presentado un acontecimiento médico adverso (o una alteración observada en pruebas de laboratorio) sospechado de tener por causa un medicamento. La notificación se efectúa en un formulario o tarjeta de color amarillo, así como en otros impresos de notificación de efectos adversos internacionales, para indicar atención, cuidado o precaución. También se notificarán las sospechas de fallas terapéuticas asociadas a los medicamentos comercializados en la región.[11], [48], [51]

El contenido de las fichas puede ser diferente, de acuerdo con el país, pero todas tienen cuatro secciones que deben completarse:

1. Datos del paciente.
2. Descripción del evento.

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



3. Datos del medicamento.
4. Datos del notificador.[11], [48], [51]

Esta es la información mínima que debe contener:

1. Datos del paciente: peso, edad, sexo y una breve historia clínica (cuando sea pertinente); en algunos países se especifica el origen étnico.[11], [48]
2. Descripción del evento adverso: naturaleza, localización e intensidad, incluida la fecha de comienzo de los signos y síntomas, su evolución y desenlace. [11], [48]
3. Datos del medicamento sospechoso: nombre genérico o marca comercial, dosis, vía de administración, fecha de comienzo y fin del tratamiento, indicación de uso, fecha de vencimiento, número de lote y fabricante.[11], [48]
4. Datos del paciente relativos a su enfermedad: estado de salud previo a la administración del medicamento, comorbilidades y antecedentes de enfermedades familiares pertinentes.[11], [48]
5. Medicamentos concomitantes: Todos los demás medicamentos utilizados por el paciente (incluso los automedicados): nombres, dosis, vías de administración y fechas inicial y final de su administración.[11], [48]
6. Datos del profesional que efectúa la notificación: El nombre y la dirección del notificador deben considerarse confidenciales y solo utilizarse para verificar los datos, completarlos o hacer un seguimiento del caso.[11], [48]

Es deseable y conveniente obtener los siguientes datos:

7. Factores de riesgo (por ejemplo, alteración de la función renal, exposición previa al mismo medicamento sospechoso, alergias conocidas, uso de drogas consideradas “sociales”).[11], [48]
8. Documentación sobre el diagnóstico del evento, incluidos los procedimientos usados en el diagnóstico.[11], [48]
9. La evolución clínica del paciente y los resultados (hospitalización o muerte). Los resultados del paciente pueden no estar disponibles en el momento de enviar la notificación. En estos casos se hará el seguimiento de la notificación.[11], [48]
10. Determinaciones de laboratorio (incluidos los niveles sanguíneos) correspondientes al inicio del tratamiento, al período de medicación y a las terapias subsiguientes.[11], [48]
11. Información sobre la respuesta a la suspensión del medicamento y a la reexposición.[11], [48]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



12. Cualquier otra información pertinente (por ejemplo: otros detalles relacionados con el evento o información sobre beneficios recibidos por el paciente, si fuesen importantes para la evaluación del evento).[11], [48]

En lo que respecta a los informes sobre errores de medicación, una notificación correcta también deberá incluir la descripción completa de las siguientes informaciones, cuando estén disponibles:

13. Productos involucrados: incluye la marca comercial y el nombre del fabricante, la dosis, la forma de administración, los tipos de envases y su tamaño.[11], [48]

14. Secuencia de eventos que condujeron al error.[11], [48]

15. Entorno laboral en el que sucedió el error.[11], [48]

16. Caracterización del personal involucrado en el error, tipos de errores, y posibles factores contribuyentes.[11], [48]

No existe una ficha única para los sistemas de notificación, solo se han establecido guías con los datos mínimos necesarios para la confección de las fichas.[11], [48]

CAPÍTULO 2: METODOLOGÍA

2.1 SELECCIÓN DE LA METODOLOGÍA DE DESARROLLO

La metodología del sistema es interactivo e incremental en modo espiral.

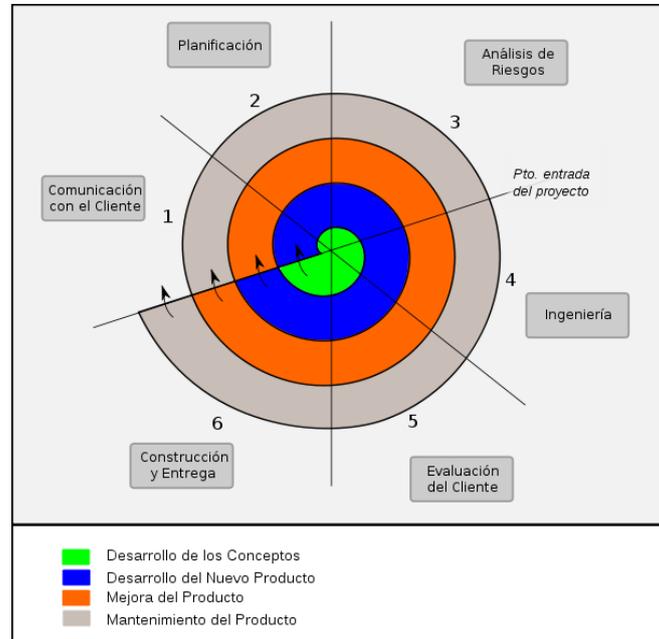


Ilustración 4: Metodología del sistema de apoyo a la decisión clínica "HAMPI" [52]

2.2 LA DIMENSIÓN DEL SISTEMA

El proyecto se realizó para el análisis, el diseño y validación de un sistema informático de apoyo a la decisión clínica que permite el ajuste de dosis en pacientes con ERC y notificación de reacciones adversas a los medicamentos. El programa permite llevar a cabo la adecuación posológica individualizada en cada paciente; el cálculo se basa en el clearance de creatinina a través de la fórmula de Cockcroft-Gault modificada en base al peso ideal y la superficie corporal; finalmente para el ajuste posológico se utiliza el nomograma de Dettli.[36], [42], [47]

La notificación de reacciones adversas se realiza en el formato de la tarjeta amarilla utilizada por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador; al cual se le complementó su evaluación con la adición del algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo; el cual permite la valoración de causalidad de las reacciones adversas, notificadas a través del sistema.[2], [11]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

2.3 ARQUITECTURA DEL SISTEMA

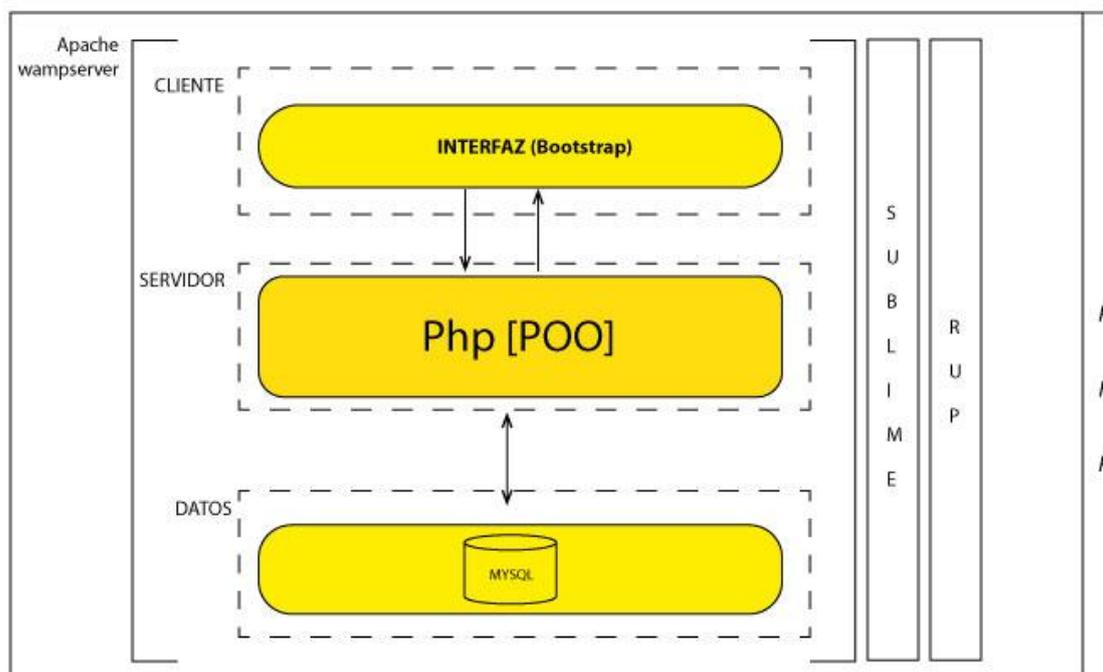


Ilustración 5: Arquitectura del sistema de apoyo a la decisión clínica "HAMPI"[52], [53]

2.4 REQUISITOS FUNCIONALES Y NO FUNCIONALES

Número de requisito	3.1
Nombre de requisito	Almacenar datos personales del paciente
Tipo	<input checked="" type="checkbox"/> Requisito <input type="checkbox"/> Restricción
Fuente del requisito	Se guardan los datos de un paciente (Nombres, Apellidos, Nacionalidad, fecha de nacimiento, etc. Ver Formulario 1)
Prioridad del requisito	<input checked="" type="checkbox"/> Alta/Esencial <input type="checkbox"/> Media/Deseado <input type="checkbox"/> Baja/Opcional

Número de requisito	3.2
Nombre de requisito	Almacenar enfermedad actual, antecedentes personales y familiares del paciente
Tipo	<input checked="" type="checkbox"/> Requisito <input type="checkbox"/> Restricción
Fuente del requisito	Se guardan los datos médicos del paciente (enfermedad actual, Antecedentes personales y familiares, etc. Ver Formulario 1)
Prioridad del requisito	<input checked="" type="checkbox"/> Alta/Esencial <input type="checkbox"/> Media/Deseado <input type="checkbox"/> Baja/Opcional

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



	Alta/Esencial	Media/Deseado	Opcional
--	---------------	---------------	----------

Número de requisito	3.3
Nombre de requisito	<i>Almacenar y mostrar las medidas antropométricas actuales y datos clínicos del paciente (peso, talla, índice de masa corporal, creatinina sérica, etc. Ver Formulario 1)</i>
Tipo	<input checked="" type="checkbox"/> Requisito <input type="checkbox"/> Restricción
Fuente del requisito	<i>Se tendrá la posibilidad de guardar los valores obtenidos previos a la consulta médica para ser utilizados en el cálculo de la adecuación posológica.</i>
Prioridad del requisito	<input checked="" type="checkbox"/> Alta/Esencial <input type="checkbox"/> Media/Deseado <input type="checkbox"/> Baja/Opcional

Número de requisito	3.4
Nombre de requisito	<i>Almacenar datos de los fármacos que se utilizan para el caso del problema.</i>
Tipo	<input checked="" type="checkbox"/> Requisito <input type="checkbox"/> Restricción
Fuente del requisito	<i>Se deberá cargar los datos de los fármacos (Nombre Genérico, Grupo Farmacológico, Forma farmacéutica, Qo, etc. Ver Formulario 2)</i>
Prioridad del requisito	<input checked="" type="checkbox"/> Alta/Esencial <input type="checkbox"/> Media/Deseado <input type="checkbox"/> Baja/Opcional

Número de requisito	3.5
Nombre de requisito	<i>Calcular la adecuación posológica de la medicación en base a los valores obtenidos de la situación clínica actual del paciente</i>
Tipo	<input checked="" type="checkbox"/> Requisito <input type="checkbox"/> Restricción
Fuente del requisito	<i>El cálculo de la adecuación posológica está calculado en referencia a los datos clínicos del paciente y las características farmacocinéticas del medicamento. (Ver nomograma de Dettli)</i>
Prioridad del requisito	<input checked="" type="checkbox"/> Alta/Esencial <input type="checkbox"/> Media/Deseado <input type="checkbox"/> Baja/Opcional

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



Número de requisito	3.6
Nombre de requisito	<i>Validar las interacciones del medicamento a dosificar con los medicamentos que tiene para su tratamiento actual.</i>
Tipo	<input checked="" type="checkbox"/> Requisito <input type="checkbox"/> Restricción
Fuente del requisito	<i>Para que un medicamento pueda ser dosificado, previamente se deberá validar si ese medicamento tienes interacciones con los medicamentos que se encuentra tomando el paciente.</i>
Prioridad del requisito	<input checked="" type="checkbox"/> Alta/Eencial <input type="checkbox"/> Media/Deseado <input type="checkbox"/> Baja/Opcional

Número de requisito	3.7
Nombre de requisito	<i>Ficha Amarilla para la notificación de RAMs</i>
Tipo	<input checked="" type="checkbox"/> Requisito <input type="checkbox"/> Restricción
Fuente del requisito	<i>Si durante el tratamiento el paciente presenta alguna contraindicación, reacción, alergia, etc. El médico tratante puede llenar la ficha amarilla de notificación de RAMs. (Ver formulario 3)</i>
Prioridad del requisito	<input type="checkbox"/> Alta/Eencial <input checked="" type="checkbox"/> Media/Deseado <input type="checkbox"/> Baja/Opcional

Número de requisito	3.8
Nombre de requisito	<i>Control de usuarios</i>
Tipo	<input checked="" type="checkbox"/> Requisito <input type="checkbox"/> Restricción
Fuente del requisito	<i>Brindar un mantenimiento (Crear, Modificar, eliminar) usuarios para el uso del sistema</i>
Prioridad del requisito	<input checked="" type="checkbox"/> Alta/Eencial <input type="checkbox"/> Media/Deseado <input type="checkbox"/> Baja/Opcional

Número de requisito	3.9
Nombre de requisito	<i>Login de Usuarios</i>
Tipo	<input checked="" type="checkbox"/> Requisito <input type="checkbox"/> Restricción
Fuente del requisito	<i>Controlar el acceso de los Usuarios en el sistema.</i>
Prioridad del requisito	<input checked="" type="checkbox"/> Alta/Eencial <input type="checkbox"/> Media/Deseado <input type="checkbox"/> Baja/Opcional

Número de requisito	3.10
---------------------	------

Nombre de requisito	<i>Generar estadísticas</i>		
Tipo	<input checked="" type="checkbox"/> Requisito	<input type="checkbox"/> Restricción	
Fuente del requisito	<i>Con los datos almacenados del requisito 3.7 se podrá generar estadísticas entre medicamentos y pacientes.</i>		
Prioridad del requisito	<input type="checkbox"/> Alta/Eencial	<input checked="" type="checkbox"/> Media/Deseado	<input type="checkbox"/> Baja/Opcional

Tabla 5: REQUISITOS FUNCIONALES Y NO FUNCIONALES DEL CDS "HAMPI"

2.5 CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA INFORMÁTICO

El producto se desarrolló en PHP con orientación a objetos, el motor de base datos es MYSQL, con metodología como es UML (Casos de Uso, Diagramas de Secuencia, Diagramas de actividades, Diagramas de clases, etc.), captura de requerimientos, diseño y planificación de arquitectura; se desea usar en lo posible herramientas OpenSource.

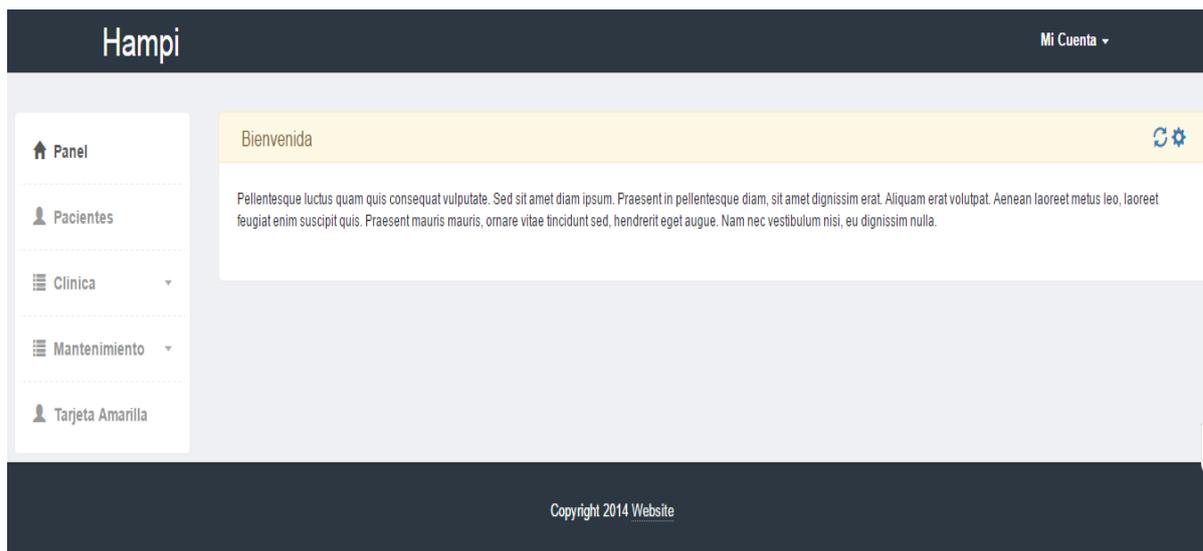


Ilustración 6: Panel de ingreso al CDS "HAMPI"

2.6 FORMATOS, ESTRUCTURA, CARACTERÍSTICAS

Formulario 1: Formulario de Referencia

El formulario de referencia es la hoja de ingreso que registra y almacena los datos del paciente, lo cual posibilita revisiones posteriores si el caso lo amerita.

Estructura y características del Formulario 1

El formulario de referencia está integrado por 5 secciones:

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



Sección 1: DATOS DEL PACIENTE

Esta sección permite obtener los datos personales del paciente mediante el formulario 1.

- 1.1 Apellido Paterno
- 1.2 Apellido Materno
- 1.3 Primer Nombre Paciente
- 1.4 Segundo Nombre Paciente
- 1.5 Nacionalidad
- 1.6 Número de cédula
- 1.7 Dirección Domiciliaria:
- 1.8 Fecha de nacimiento (formato: día/mes/año/:DD/MM/AAAA)
- 1.9 Edad
- 1.10 Sexo: Femenino/Masculino
- 1.11 Lugar de residencia

Ingreso nuevo paciente

Apellido Paterno	Apellido Materno	
<input type="text" value="Apellido Paterno"/>	<input type="text" value="Apellido Materno"/>	
Primer Nombre	Segundo Nombre	
<input type="text" value="Primer Nombre"/>	<input type="text" value="Segundo Nombre"/>	
Cédula	Dirección	
<input type="text" value="Cedula"/>	<input type="text" value="Direccion"/>	
Nacionalidad	Fecha de Nacimiento	
<input type="text" value="Nacionalidad"/>	<input type="text"/>	
Edad	Sexo	
<input type="text" value="Edad"/>	<input type="text"/>	
Provincia	Cantón	Parroquia
<input type="text" value="AZUAY"/>	<input type="text" value="CUENCA"/>	<input type="text" value="BELLAVISTA"/>

Ilustración 7: Sección 1 del Formulario 1: Panel de ingreso de datos del Paciente

Las secciones 1.1 - 1.11 permiten generar una base de datos de los pacientes, la misma que está disponible para futuras consultas.

La sección 1.11 está basada en una base de datos de la ubicación geográfica del país.

Sección 2: MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS Y CONDICIONES FISIOLÓGICAS

La sección de medidas corporales y condiciones fisiológicas permite el ingreso de los datos del tamizaje inicial del paciente al momento de ingreso:

2.1 Peso: Este parámetro se expresa en kilogramos (kg)

2.2 Talla: Este parámetro se expresa en metros (m)

2.3 Índice de Masa Corporal (IMC): Este parámetro se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$IMC = \frac{\text{peso}(kg)}{\text{talla}^2(m)^2}$$

Este parámetro se expresa en kg/m^2 [54]

2.4 Peso ideal: Se calcula en base a la fórmula de Devine modificada y se expresa en kilogramos (Kg):

- PI hombres: $50 \text{ Kg} + [(Talla \text{ (cm)} - 152,4) \times (2,3/2,54)]$
- PI mujeres: $45.5 \text{ Kg} + [(Talla \text{ (cm)} - 150) \times (2,3/2,54)]$ [36]

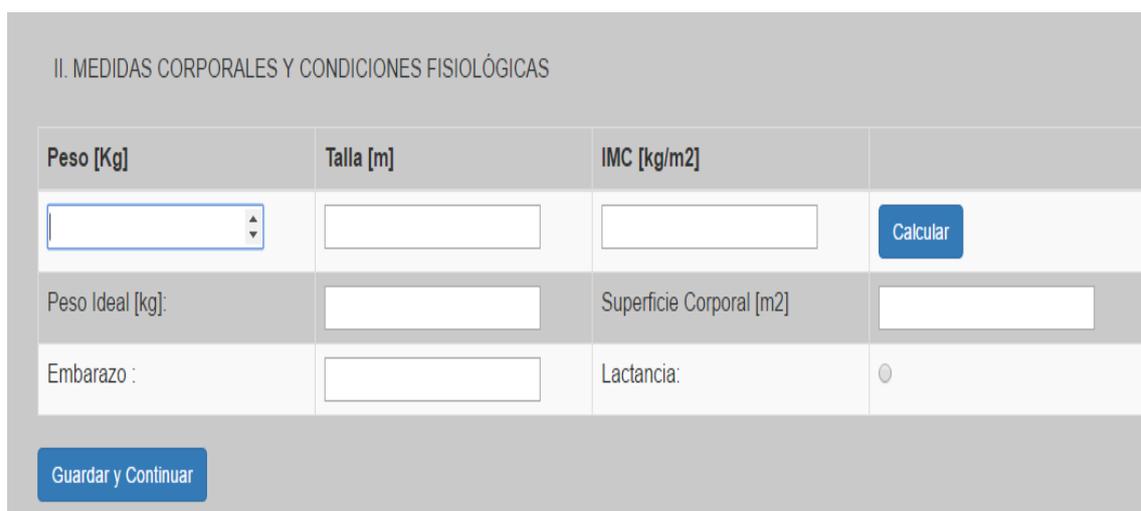
2.5 Superficie Corporal (BSA): Se calcula en base a la fórmula de Dubois y se expresa en metros cuadrados (m^2):

- $BSA = (\text{peso, kg})^{0.425} \times (\text{Talla, cm})^{0.725} \times 0.007184$ [36]

2.6 Condición fisiológica: Este parámetro se activa únicamente en el caso de que en la sección 1.10 se indique que el paciente es de sexo femenino. Este parámetro contempla 2 opciones:

2.6.1 Embarazo: se ingresa como semanas

2.6.2 Lactancia: Se marca con un check.



Peso [Kg]	Talla [m]	IMC [kg/m2]	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="button" value="Calcular"/>
Peso Ideal [kg]:	<input type="text"/>	Superficie Corporal [m2]	<input type="text"/>
Embarazo :	<input type="text"/>	Lactancia:	<input type="checkbox"/>

Ilustración 8: Sección II del Formulario 1: Panel de Medidas Corporales y Condiciones Fisiológicas

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

Sección 3: ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

Esta sección permite el ingreso de los antecedentes personales y familiares del paciente mediante la entrevista, ya sea a los familiares o al mismo paciente.



#	Descripción	
---	-------------	--

Ilustración 9: Sección III del Formulario 1. Panel de Antecedentes Personales y Familiares

Sección 4: ENFERMEDAD ACTUAL

Esta sección permite el ingreso de la enfermedad del paciente mediante el código internacional de enfermedades CIE-10 propuesto por la OMS.[55]



CIE10	Nombre	
-------	--------	--

Ilustración 10: Sección IV del Formulario 1. Panel de Enfermedad Actual

Sección 5: ESTUDIOS DE LABORATORIO

Esta sección permite el registro de los siguientes datos:

- 5.1 Creatinina: este parámetro se obtiene mediante un examen de análisis clínico previo.
- 5.2 Clearance: obtenido a través de la fórmula de Cockcroft-Gault modificada por Bookstaver y col.[36]

V. ESTUDIOS DE LABORATORIO

Creatinina sérica (mg/dl)	Clearance	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="button" value="Calcular"/>
<input type="button" value="Guardar y Continuar"/>		

Ilustración 11: Sección V del Formulario 1. Panel de Estudios de Laboratorio

Sección 6: CÁLCULO DE DOSIS

Esta sección permite el cálculo de dosis del medicamento para el paciente en los casos que es necesario ajustar la dosis; además permite conocer las interacciones posibles entre los medicamentos administrados.

- 6.1 Principio activo: Se busca y precarga de la base de datos de medicamentos.
- 6.2 Código ATC: Se precarga de la base de datos de medicamentos.
- 6.3 Intervalo de referencia (horas): Se presenta un rango de referencia a partir de la base de datos de medicamentos y permite la edición del prescriptor.
- 6.4 Dosis en función normal: Se presenta un rango de referencia a partir de la base de datos de medicamentos y permite la edición del prescriptor.
- 6.5 Qo: Se precarga de la base de datos de medicamentos.
- 6.6 Dosis en insuficiencia renal: Se precarga de la base de datos de medicamentos.
- 6.7 Método de ajuste de dosis (Dosis/Intervalo): Se precarga de la base de datos de medicamentos.
- 6.8 Resultado intervalo/dosis: Presente el resultado del cálculo de la adecuación posológica (dosis/intervalo).

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

VI. CÁLCULOS DE DOSIS Agregar

PRINCIPIOS ACTIVO	Código ATC	Intervalo de referencia (horas)	Dosis función normal	Qo	Dosis en Insuficiencia Renal	Método de Ajuste de Dosis	Resultado Intervalo / Dosis
-------------------	------------	---------------------------------	----------------------	----	------------------------------	---------------------------	-----------------------------

Guardar y Continuar

Ilustración 12: Sección VI del Formulario 1. Panel de Cálculo de Adecuación Posológica.

FORMULARIO 2: BASE DE DATOS DE LOS MEDICAMENTOS

El formulario 2 corresponde a la base de datos de los medicamentos:

<u>PRINCIPIOS ACTIVO</u>
<u>Código ATC</u>
<u>Grupo farmacológico</u>
<u>Forma farmacéutica</u>
<u>Nivel de prescripción</u>
<u>Vía de administración</u>
<u>Indicaciones de la administración</u>
<u>Concentración del fármaco</u>
<u>Intervalo de referencia (horas)</u>
<u>Dosis función normal</u>
<u>Factor riesgo para el embarazo</u>
<u>Lactancia</u>
<u>Contraindicaciones</u>
<u>RAM</u>
<u>Tiempo de vida media</u>
<u>Fracción de excreción renal</u>
<u>Qo</u>
<u>Dosis en Insuficiencia Renal</u>
<u>Método de Ajuste de Dosis</u>

Tabla 6: FORMATO DEL FORMULARIO 2

ESTRUCTURA Y REQUERIMIENTOS DEL FORMULARIO 2

Corresponde a la base de datos que contiene toda la información de los medicamentos listados en la tabla 7, la misma que fue ingresada durante el desarrollo del software. Contiene los siguientes apartados:

1. Principios Activo (Denominación Común Internacional)
2. Código ATC
3. Forma farmacéutica
4. Nivel de prescripción
5. Vía de administración
6. Indicaciones de la administración
7. Concentración del fármaco
8. Dosis para pacientes con función Renal Normal
9. Intervalo de referencia
10. Factor riesgo para el embarazo

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

11. Factor de riesgo en Lactancia
12. Contraindicaciones
13. Reacción Adversa a los Medicamentos (RAM)
14. Interacciones medicamentosas
15. Tiempo de vida media
16. Fracción de excreción renal
17. Q_0 (relación de excreción k_r/k_N)
18. Parámetros de vigilancia.

FORMULARIO 3: TARJETA AMARILLA

El formulario 3 representa la Tarjeta Amarilla, documento que nos permite realizar la notificación de las reacciones adversas de acuerdo con los requerimientos de la OMS además permite la evaluación de la información de la reacción adversa al medicamento mediante el algoritmo de Karch y Lasagna.

Estructura y requerimientos del Formulario 3

El formulario 3 presenta una estructura dividida en las siguientes secciones:

Sección Datos del Turno-Ficha Médica:

- Fecha
- Historia Clínica

Esta sección se genera de forma automática



Datos del Turno - Ficha Médica	
Fecha	2016-10-02 12:43:56
Historia Clínica	0

Ilustración 13: Datos del Turno-Ficha Médica

Sección 1: Información del paciente:

- 1.1 Nombres
- 1.2 Apellidos
- 1.3 Dirección
- 1.4 Cédula
- 1.5 Edad

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

1.6 Sexo

Los datos de la sección 1; se obtienen de la base de datos de paciente almacenados a partir del formulario 1.



I. DATOS DEL PACIENTE

Nombres: 5	Apellidos: 3 2
Dirección: 13	Cédula: 14
Edad [Años]: 46	Sexo: 9

Ilustración 14: Sección I de la Tarjeta Amarilla. Datos del Paciente

Sección 2: Información de la Reacción Adversa al Medicamento

2.1 Fecha inicio de RAM: ingreso de la fecha DD/MM/AAAA

2.2 Fecha fin de RAM: ingreso de la fecha DD/MM/AAAA

2.3 Descripción de la RAM

2.4 Historia Clínica relevante del paciente

En la subsección 2.1 y 2.2 se registra las fechas correspondientes a las fechas de inicio y final de la RAM.

En la subsección 2.3 se realiza una breve descripción de la RAM y en la subsección 2.4 se permite la descripción de la patología del paciente.



II. INFORMACIÓN SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

Fecha inicio de RAM: <input type="text"/>	Fecha fin de RAM: <input type="text"/>
Descripción de la RAM: <input type="text"/>	Historia Clínica relevante del paciente: <input type="text"/>

Ilustración 15: Sección II de la Tarjeta Amarilla. Información sobre la Reacción Adversa

Sección 3: Información del medicamento

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA

JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



- 3.1 Principio activo: Ingresar el principio activo a través de la búsqueda en base de datos de medicamentos
- 3.2 Código ATC: Precargar el código ATC de la base de datos del medicamento.
- 3.3 Intervalo: Permite el ingreso del intervalo de administración del medicamento sospechoso.
- 3.4 Dosis: Permite el ingreso de la dosis administrada del medicamento sospechoso.
- 3.5 Fecha inicio: Permite el ingreso de la fecha de inicio de administración del medicamento sospechoso. (Formato DD/MM/AAAA)
- 3.6 Fecha Fin: Permite el ingreso de la fecha de fin de administración del medicamento sospechoso (Formato DD/MM/AAAA)
- 3.7 Vía de administración: Permite el ingreso de la vía de administración del medicamento sospechoso.

III. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO (información de los medicamentos administrados.)

PRINCIPIOS ACTIVO	código ATC	Intervalo	Dosis Administrada	Fecha inicio	Fecha Fin	Vía de administración		
-------------------	------------	-----------	--------------------	--------------	-----------	-----------------------	--	--

[Guardar y Continuar](#)

Ilustración 16: Sección III de la Tarjeta Amarilla. Información del Medicamento

Sección 4: Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo

Esta sección permite a cualquier integrante del equipo de salud que reporte la RAM adicionalmente valorar el grado de imputabilidad de la RAM y brindar una información más completa al Comité de farmacia y terapéutica de la casa de salud.

La valoración se realiza de acuerdo a 4 categorías de causalidad del fármaco asociado con un evento adverso determinado de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud.



IV. ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA MODIFICADO POR NARANJO

	SI	NO	SE DESCONOCE	Puntaje
1. Hay informe concluyentes sobre la RAM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2. El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3. La RAM mejoró al suspender o administrar un antagonista	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4. La RAM reapareció al administrarse el medicamento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
5. Existen causas alternativas que puedan causar esta reacción	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
6. La RAM ocurrió tras la administración de un placebo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
7. Se detectó en fármaco en la sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
8. La severidad de la RAM fue mayor con dosis más altas o menor con dosis más bajas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
9. EL paciente ha tenido reacciones similares con el medicamento en el pasado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
10. La RAM se confirmó con alguna evidencia objetiva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

PUNTAJE

Resultado	Puntaje
-----------	---------

Calcular

Ilustración 17: Sección IV de la Tarjeta Amarilla. Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo

Sección 5: Desenlace

Esta sección permite informar el desenlace del paciente que sufrió la reacción adversa a los medicamentos, mediante las siguientes opciones:

- Mortal
- Recuperado con secuelas
- Recuperado sin secuelas
- En recuperación
- No recuperado
- Desconoce
- Mal información
- Requirió o prolongó hospitalización

V. DESENLACE

1. Mortal	<input type="radio"/>
2. Recuperado con secuelas	<input type="radio"/>
3. Recuperado sin secuelas	<input type="radio"/>
4. En recuperación	<input type="radio"/>
5. No recuperado	<input type="radio"/>
6. Desconoce	<input type="radio"/>
7. Mal información	<input type="radio"/>
8. Requirió o prolongó hospitalización	<input type="radio"/>

PUNTAJE

Ilustración 18: Sección V de la Tarjeta Amarilla. Desenlace

Sección 6: Información del Notificador

Esta sección permite el ingreso de los datos del notificador.

- 6.1 Nombre
- 6.2 Profesión
- 6.3 Lugar de trabajo
- 6.4 Dirección
- 6.5 Teléfono
- 6.6 Email

VI. INFORMACIÓN DEL NOTIFICADOR

Nombre	<input type="text"/>
Profesion	<input type="text"/>
Lugar de trabajo	<input type="text"/>
Dirección	<input type="text"/>
Teléfono	<input type="text"/>
Email	<input type="text"/>

Ilustración 19: Sección VI de la Tarjeta Amarilla. Información del Notificador

Sección 7: Clasificación de RAM



7.1 Valoración de la Imputabilidad: en base al puntaje obtenido en el algoritmo de Karl-Lasagna modificado por Naranjo se asigna una de las siguientes 4 categorías establecidas por la OMS:

- Probada o definitiva (PBD o certain): Su valoración es ≥ 9 .
- Probable (PBB o likely): Su valoración 5-8.
- Posible (PSB o possible): Su valoración de 1-4.
- Dudosa o no relacionada (DVD o unlikely): Su valoración es de 0.

7.2 Gravedad: Permite la selección entre las siguientes categorías:

- Leve
- Moderada
- Grave
- Letal

7.3 Órgano afectado: Permite el ingreso del posible órgano afectado por el medicamento sospechoso.

7.4 Fecha de evaluación: Permite el ingreso de la fecha de evaluación (Formato DD/MM/AAAA)

7.5 Número de Notificación: Permite el ingreso del número de notificación.

7.6 Fecha Notificación: Permite el ingreso del número de notificación

7.7 RAM ha sido comunicada por otra vía: Permite indicar si la RAM ha sido notificada por una vía de comunicación diferente.

7.8 Tipo de informe: Permite la selección entre 2 categorías:

- Inicial
- Seguimiento

7.9 Origen: Permite la selección entre 2 categorías:

- Ambulatorio
- Hospitalario

VII. CLASIFICACIÓN DE RAM	
Imputabilidad	
Gravedad	<input type="radio"/> Leve <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Grave <input type="radio"/> Letal
Órgano afectado	<input type="text"/>
Fecha y sello de evaluación	<input type="text"/>
No. Notificación	<input type="text"/>
Fecha Notificación	<input type="text"/>
RAM ha sido comunicada por otra vía	<input type="text"/>
Tipo de informe	Incial <input type="radio"/> Seguimiento <input type="radio"/>
Origen	Ambulatorio <input type="radio"/> Hospitalario <input type="radio"/>

Ilustración 20: Sección VII de la Tarjeta Amarilla. Clasificación de la RAM

2.7 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL CDS “HAMPI”

Ventajas del CDS “HAMPI”

Las principales ventajas que el programa ofrece son:

- Arquitectura fácil e interactiva
- Registro de la historia clínica del paciente y fácil recuperación de la misma
- Integración en su estructura de base de datos auxiliares como:
 - Base de datos CIE-10 que nos permite una mejor identificación de las patologías
 - Bases de datos de ubicación geográfica del Ecuador para la localización geográfica del paciente.
- Permite el registro e identificación del usuario/ prescriptor
- La adecuación posológica basada en el nomograma de Dettli nos permite una visualización gráfica de la relación Q_0 vs Clearance del paciente y su valor numérico.
- Permite el cálculo de importantes parámetros fisiológicos como:
 - IMC
 - Peso ideal
 - BSA
- Implantación de la tarjeta amarilla electrónica integrada con el algoritmo de Karch-Lasagna que permite la evaluación de la causalidad entre el medicamento y la RAM.

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

- Presenta una ficha técnica de los medicamentos, convirtiéndose en una guía de consulta.
- Presenta una alerta para el cálculo de interacciones y una evaluación de la misma.
- Facilidad para la actualización de la información de las bases de datos.

Desventajas del CDS “HAMPI”

El programa presenta las siguientes desventajas:

- La implantación del programa en el servicio de salud requiere costos de implementación y capacitación al personal de salud.
- Dificultades en la aplicación, por desconocimientos o de la metodología empleada.
- Al momento presentar únicamente los datos farmacológicos de aquellos medicamentos susceptibles de ajuste de dosis en ERC del CNBM, lo que limitaría su uso a centros hospitalarios públicos.
- Al ser una nueva herramienta tecnológica en el país dentro del campo de la salud puede generar resistencia al cambio y/o desconfianza de los resultados obtenidos por parte del personal médico.

2.8 FASES DE DESARROLLO DEL SOPORTE CIENTÍFICO PARA EL SISTEMA INFORMÁTICO DE APOYO A LA DECISIÓN CLÍNICA “HAMPI”

El desarrollo del Sistema de Soporte a la Decisión Clínica “HAMPI” está dividido en una serie de fases las cuales se exponen a continuación:

Estas fases nos permitieron la obtención del soporte teórico para el desarrollo del sistema informático:

Fase1: Establecimiento del modelo para la ficha de Ingreso del paciente:

El modelo se estableció en base el Expediente único para la Historia Clínica emitido por el Consejo Nacional de Salud del Ecuador del año 2007; al cual se le realizaron modificaciones necesarias para el funcionamiento y manejo del programa. [56]

Fase2: Búsqueda bibliográfica. Elaboración de las bases de datos de los medicamentos:

Para cada uno de los medicamentos incluidos en el Cuadro Nacional de Medicamentos del Ecuador de 2014 se realizó una revisión bibliográfica para determinar si requerían ajuste en ERC, las recomendaciones posológicas específicas para cada fármaco en función del grado de la Tasa de Filtración Glomerular; también se agregaron los siguientes datos farmacológicos de relevancia: principio activo, código ATC, grupo farmacológico, forma farmacéutica, nivel de prescripción, vía de administración, indicaciones de administración, concentración del fármaco, categoría de riesgo para el embarazo y la lactancia, contraindicaciones, reacciones adversas al

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

medicamento (RAM), parámetros de vigilancia clínica, tiempo de vida media, fracción de excreción renal, Q_0 (fracción de excreción no renal), posología en pacientes con función renal normal, y posología de pacientes con ERC. Para el levantamiento de datos, se revisaron las fichas técnicas de todos los medicamentos y se consultaron bases de datos de información clínica de medicamentos como: Medscape, Toxnet, LActMed, www.dosing.de, Renal Pharmacotherapy.[30], [57]

Se revisaron un total de **535 especialidades farmacéuticas (399 principios activos)** y se elaboró una base de datos con **82 especialidades farmacéuticas (51 principios activos)** seleccionados..[57]

<u>N°</u>	<u>PRINCIPIOS ACTIVO</u>	<u>código ATC</u>	<u>Grupo farmacológico</u>
1	<i>Amikacina</i>	<i>J01GB06</i>	<i>Aminoglucósidos</i>
2	<i>Gentamicina</i>	<i>J01GB03</i>	<i>Aminoglucósidos</i>
3	<i>Vancomicina</i>	<i>J01XA01</i>	<i>Glicopéptidos antibacterianos</i>
4	<i>Cefazolina</i>	<i>J01DB04</i>	<i>Antibióticos β-lactámicos</i>
5	<i>Cefalexina</i>	<i>J01DB01</i>	<i>Antibióticos β-lactámicos</i>
6	<i>Cefepima</i>	<i>J01DE01</i>	<i>Antibióticos β-lactámicos</i>
7	<i>Ceftazidima</i>	<i>J01DD02</i>	<i>Antibióticos β-lactámicos</i>
8	<i>Eritromicina</i>	<i>J01FA01</i>	<i>Macrólidos</i>
9	<i>Claritromicina</i>	<i>J01FA09</i>	<i>Macrólidos</i>
10	<i>Ampicilina</i>	<i>J01CA01</i>	<i>Antibióticos β-lactámicos. Aminopenicilinas</i>
11	<i>Ampicilina + Sulbactam</i>	<i>J01CR01</i>	<i>Penicilinas e inhibidores de betalactamasas</i>
12	<i>Amoxicilina</i>	<i>J01CA04</i>	<i>Antibióticos β-lactámicos. Aminopenicilinas</i>
13	<i>Amoxicilina + Ácido Clavulánico</i>	<i>J01CR02</i>	<i>Penicilinas e inhibidores de betalactamasas</i>
14	<i>Bencilpenicilina (Penicilina G cristalina)</i>	<i>J01CE01</i>	<i>Antibióticos β-lactámicos.</i>
15	<i>Piperacilina + Tazobactam</i>	<i>J01CR05</i>	<i>Penicilinas e inhibidores de betalactamasas</i>
16	<i>Ciprofloxacina</i>	<i>J01MA02</i>	<i>Fluoroquinolonas</i>
17	<i>Meropenem</i>	<i>J01DH02</i>	<i>Derivados del carbapenem</i>
18	<i>Imipenem + Cilastatina</i>	<i>J01DH51</i>	<i>Derivados del carbapenem</i>
19	<i>Metronidazol</i>	<i>J01XD01</i>	<i>Derivado imidazólico</i>

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



20	<i>Etambutol</i>	J04AK02	<i>Otras drogas para el tratamiento de la tuberculosis</i>
21	<i>Pirazinamida</i>	J04AK01	<i>Otras drogas para el tratamiento de la tuberculosis</i>
22	<i>Rifampicina</i>	J04AB02	<i>Antibióticos</i>
23	<i>Fluconazol</i>	J02AC01	<i>Derivados triazólicos</i>
24	<i>Aciclovir</i>	J05AB01	<i>Nucleósidos y nucleótidos, excluye inhibidores de la transcriptasa reversa</i>
25	<i>Zidovudina</i>	J05AF01	<i>Nucleosídicos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa reversa</i>
26	<i>Morfina</i>	N02AA01	<i>Alcaloides naturales del opio</i>
27	<i>Paracetamol</i>	N02BE01	<i>Anilidas</i>
28	<i>Codeína</i>	R02DA04	<i>Opioides</i>
29	<i>Atenolol</i>	C07AB03	<i>Agentes beta- bloqueantes selectivos</i>
30	<i>Enalapril</i>	C09AA02	<i>Inhibidores de la ECA, monodrogas</i>
31	<i>Metildopa</i>	C02AB01	<i>Metildopa</i>
32	<i>Espironolactona</i>	C03DA01	<i>Antagonistas de la aldosterona</i>
33	<i>Clortalidona</i>	C03BA04	<i>Sulfonamidas, monodrogas</i>
34	<i>Furosemida</i>	C03CA01	<i>Sulfonamidas, monodrogas</i>
35	<i>Metotrexato</i>	L01BA01	<i>Análogo del ácido fólico</i>
36	<i>Digoxina</i>	C01AA05	<i>Glucósidos digitálicos</i>
37	<i>Fenitoína</i>	N03AB02	<i>Derivados de la hidantoína</i>
38	<i>Fenobarbital</i>	N03AA02	<i>Barbitúricos y derivados</i>
39	<i>Enoxaheparina</i>	B01AB05	<i>Grupo de la Heparina</i>
40	<i>Litio, carbonato</i>	N05AN01	<i>Litio</i>
41	<i>Glibenclamida</i>	A10BB01	<i>Derivados de las Sulfonilureas</i>
42	<i>Metformina</i>	A10BA02	<i>Biguanidas</i>
43	<i>Insulina humana (acción rápida)</i>	A10AB01	<i>Insulinas y análogos de acción rápida para inyección</i>
44	<i>Insulina humana NPH (acción intermedia)</i>	A10AC01	<i>Insulinas y análogos de acción intermedia para inyección</i>
45	<i>Alopurinol</i>	M04AA01	<i>Preparados que inhiben la producción de ácido úrico</i>

AUTORES:GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

46	Colchicina	M04AC01	Preparados sin efecto sobre el metabolismo del ácido úrico
47	Risperidona	N05AX08	Antipsicóticos
48	Simvastatina	C10AA01	Inhibidores de la HMG CoA reductasa
49	Gemfibrozilo	C10AB04	Fibratos
50	Metoclopramida	A03FA01	Propulsivos
51	Ranitidina	A02BA02	Antagonistas del receptor H2

Tabla 7: Lista de Medicamentos del CNBM del Ecuador que requieren ajuste de dosis en pacientes con ERC [57], [58]

Fase3: Establecimiento del método de ajuste de dosis terapéutica: El método de ajuste se estableció en base a la revisión bibliográfica de artículos científicos de estudios analíticos de intervenciones farmacéuticas y desarrollo de Sistemas de soporte a la decisión clínica (CDS). Se planteó la utilización del nomograma de Dettli como método para individualizar la dosis terapéutica de los fármacos seleccionados en Enfermedad Renal Crónica (ERC). [39], [42]

Fase 4: Diseño del registro para el cálculo de dosis terapéutica:

El diseño de este registro se realizó considerando los aspectos relevantes y necesarios que permitan identificar al paciente, médico y/o responsable del ajuste y la información del fármaco susceptible a ser ajustado y las recomendaciones posológicas específicas.

Fase5: Diseño del modelo de la tarjeta amarilla: El modelo de la tarjeta amarilla está basado en el propuesto por el ministerio de Salud Pública del Ecuador [2]; al cual se le añadió el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo para indicar la relación de causalidad del medicamento y la reacción adversa. [3], [11]

2.9 FASES DE DESARROLLO TECNOLÓGICO DEL SISTEMA DE SOPORTE A LA DECISIÓN CLÍNICA “HAMPI”

Fases del ciclo de vida del RUP:

1. Fase de Inicio: Esta fase tiene como propósito definir y acordar el alcance del proyecto con los patrocinadores, identificar los riesgos asociados al proyecto, proponer una visión muy general de la arquitectura de software y producir el plan de las fases y el de interacciones posteriores. [52]

2. Fase de elaboración: En la fase de elaboración se seleccionan los casos de uso que permiten definir la arquitectura base del sistema y se desarrollarán en esta fase, se realiza la especificación de los casos de uso seleccionados y el primer análisis del dominio del problema, se diseña la solución preliminar. [52]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

3. Fase de Desarrollo: El propósito de esta fase es completar la funcionalidad del sistema, para ello se deben clarificar los requerimientos pendientes, administrar los cambios de acuerdo a las evaluaciones realizados por los usuarios y se realizan las mejoras para el proyecto.[52]

4. Fase de Cierre: El propósito de esta fase es asegurar que el software esté disponible para los usuarios finales, ajustar los errores y defectos encontrados en las pruebas de aceptación, capacitar a los usuarios y proveer el soporte técnico necesario. Se debe verificar que el producto cumpla con las especificaciones entregadas por las personas involucradas en el proyecto.[52]

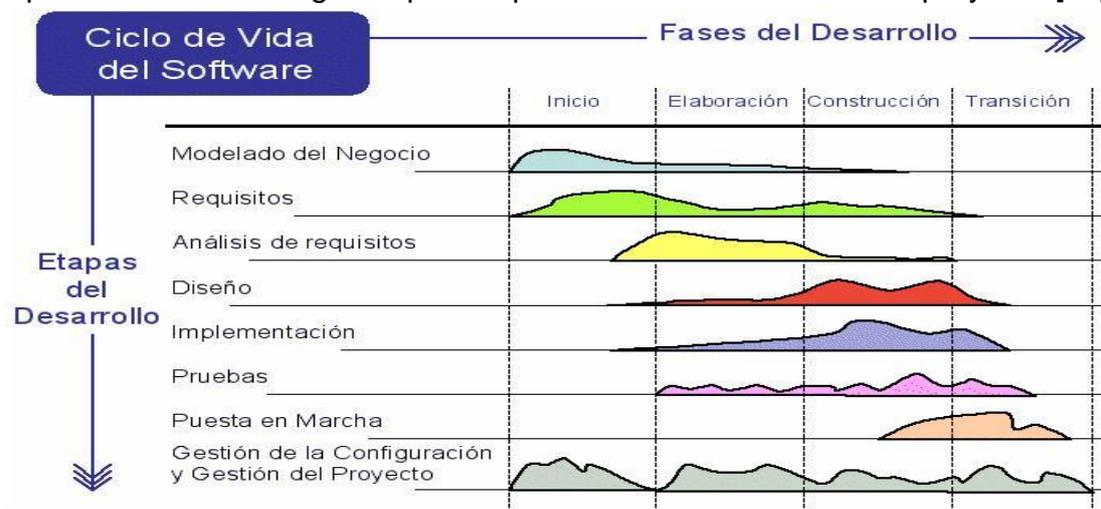


Ilustración 21: Fases de desarrollo del CDS[52], [53]

2.10 MÉTODO DE EVALUACIÓN DE LOS DATOS

Tras la conclusión del desarrollo del modelo de razonamiento del sistema, es necesario verificar y evaluar su correcto funcionamiento, para ello, se han diseñado un ensayo preliminar con casos de prueba mínimos, basados en casos de pacientes con ERC en los cuales verificamos su funcionamiento.

Una vez que el sistema esté integrado con la interfaz gráfica, los casos de prueba estaban enfocados a la evaluación de los casos que requerían ajuste en la posología.

Método

Ensayo preliminar basado en un estudio longitudinal, descriptivo, retrospectivo de análisis de casos durante el periodo enero 2015- diciembre 2015 del Hospital Vicente Corral Moscoso (HVCM).

Población de estudio:

Se seleccionó a los pacientes que presenten los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



- Presente una enfermedad renal definida por el médico tratante.
- Se excluirá a los pacientes con:
 - Insuficiencia renal aguda, en diálisis, prediálisis, embarazadas y los menores de 18 años.
 - Patologías musculares
 - Historias clínicas con información incompleta.

Variables del estudio

- Adecuación posológica (%): fármacos ajustados incorrectamente de acuerdo al total de fármacos prescritos.
- Otras variables: edad (años), sexo (masculino/femenino), Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m²), estancia (días), peso(kilogramos), talla (metro), peso ideal (kilogramos), superficie corporal (m²) estadio de ERC (estadio 3a: GFR, 59-45 ml/min/1,73 m² estadio 3b: GFR, 44-30 ml/min/1,73 m²; estadio 4: GFR, 29-15 ml/min/1,73 m²; estadio 5: GFR <15 ml/min/1,73 m²) comorbilidades (hipertensión, diabetes).

Diseño:

Paso 1- Revisión de la historia clínica del paciente:

Se realizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes con los criterios antes expuestos.

Con ayuda del programa se recolectó los siguientes datos de los pacientes:

- Nacionalidad
- Fecha de nacimiento
- Edad
- Sexo
- Lugar de residencia (Provincia/Cantón)
- Peso
- Talla
- Enfermedad actual
- Datos clínicos (valor sérico de creatinina)

Paso 2: Establecimiento de los fármacos susceptibles de ajuste renal:

Revisión de las prescripciones médicas y búsqueda de los medicamentos de la tabla 7, los cuales requieren ajuste de dosis en pacientes con ERC.

Paso 3: Cálculo del aclaramiento de creatinina: Mediante el dato clínico de creatinina sérica, se calculó el aclaramiento de creatinina (ClCr) a partir de la fórmula de Cockcroft-Gault y fórmula de Cockcroft-Gault modificada por Bookstaver y *col.*

Paso 4: Establecimiento de los medicamentos que presentaban adecuaciones posológicas incorrectas: Se comparó la posología de los medicamentos

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



administrados en el HVCM frente a los rangos posológicos establecidos por las guías terapéuticas para pacientes con ERC.

Paso 5: Cálculo de las adecuaciones posológicas de los medicamentos a través del CDS “HAMPI”: Se comparó la posología calculada de los medicamentos por el CDS “HAMPI” frente a los rangos posológicos establecidos por las guías terapéuticas para pacientes con ERC.

CAPÍTULO 3

3.1 RESULTADOS:

Evaluación del sistema de apoyo a la decisión clínica “HAMPI”

Características demográficas y basales de los pacientes ingresados con ERC en el HVCM durante el período enero 2015-diciembre 2015.

En el estudio se analizaron las historias clínicas de 97 pacientes diagnosticados con ERC internados en el Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca durante el período enero a diciembre de 2015, de los cuales 73 pacientes presentaban prescripciones de fármacos susceptibles de ajuste de dosis.

Los datos de los pacientes se registraron e incluyeron datos demográficos, basales, clínicos, datos de laboratorio (creatinina sérica), estado renal (grado de enfermedad renal crónica), datos de tratamiento y medicamentos (fármacos, vía de administración y posología). Los datos del estudio se analizaron descriptivamente y se presentan en la tabla 8.

La utilización de la fórmula de Cockcroft-Gault modificada por Bookstaver y *col.* permitió obtener un promedio de clearance de creatinina de $18,67 \pm 11,75$ frente al promedio de clearance de creatinina obtenido con la fórmula original de Cockcroft-Gault de $23,31 \pm 13,47$.

Números de pacientes	73
Edad	$64,07 \pm 16,31$
Femenino	34 (46,58%)
Masculino	39 (53,42%)
Días de estancia	$11,97 \pm 10,39$
Peso (Kg.)	$64,28 \pm 9,79$
Talla (m.)	$1,58 \pm 0,08$
IMC	$25,82 \pm 2,46$
Peso ideal ¹	$52,73 \pm 8,47$
Superficie corporal ² (m ²)	$1,65 \pm 0,15$

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

Creatinina sérica (mg/mL)	3,16 ± 1,24
Diabetes Mellitus	34(46,58%)
Hipertensión Arterial	39(53,23%)
Clearance de creatinina ³	23,31±13,47
Clearance de creatinina ⁴	18,67±11,75
Estadio 3a ⁴	5 (6,85%)
Estadio 3b ⁴	7 (9,59%)
Estadio 4 ⁴	29 (39,73%)

¹Fórmula de Devine

²Fórmula de Dubois

³Fórmula de Cockcroft-Gault

⁴Fórmula de Cockcroft-Gault modificada por Bookstaver y col.

Tabla 8: Datos demográficos y características basales de los pacientes con ERC ingresados en el HVCM durante el período enero 2015-diciembre 2015

Adecuaciones posológicas de los medicamentos administrados a los pacientes con ERC ingresados en el HVCM durante el período enero 2015-diciembre 2015

El número total de líneas de prescripción revisadas que presentaban fármacos susceptibles de adecuación posológica fueron 160, lo que corresponde a una mediana de 2 fármacos (rango:1-5) por paciente.

Se analizaron 25 fármacos presentados en la Tabla 10, los que presentan mayor porcentaje de prescripción son: la Furosemida con el 20%, Ciprofloxacina 13,1% y Enoxaheparina 11,9%. Los fármacos que presentaron mayor porcentaje de prescripciones no ajustadas fueron: Enoxaheparina y Metoclopramida con el 6,3% respectivamente y Ciprofloxacina con 3,1%.

Fármacos analizados	Número de prescripciones	% de prescripciones	Número de prescripciones no ajustadas	% de Prescripciones no ajustadas
Furosemida	32	20,0	3	1,9
Ciprofloxacina	21	13,1	5	3,1
Enoxaheparina	19	11,9	10	6,3
Paracetamol	11	6,9	0	0,0
Claritromicina	10	6,3	0	0,0
Metoclopramida	10	6,3	10	6,3
Enalapril	9	5,6	3	1,9
Alopurinol	7	4,4	3	1,9
Meropenem	7	4,4	2	1,3
Ranitidina	6	3,8	2	1,3

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

Piperacilina + Tazobactam	4	2,5	4	2,5
Amikacina	3	1,9	2	1,3
Ceftazidima	3	1,9	1	0,6
Metronidazol	3	1,9	0	0,0
Ampicilina + Sulbactam	2	1,3	0	0,0
Metformina	2	1,3	2	1,3
Espironolactona	2	1,3	1	0,6
Vancomicina	2	1,3	2	1,3
Atenolol	1	0,6	1	0,6
Cefazolina	1	0,6	0	0,0
Simvastatina	1	0,6	1	0,6
Digoxina	1	0,6	1	0,6
Ampicilina	1	0,6	0	0,0
Amoxicilina+ Ácido Clavulánico	1	0,6	0	0,0
Fenitoína	1	0,6	0	0,0
Total de prescripciones	160	100%	53	33,12%

Tabla 9: Medicamentos de la tabla 7 prescritos a los pacientes con ERC en el HVCM durante enero 2015-dicimebre 2015

Los grupos farmacológicos que requerían mayor ajuste posológico fueron: el grupo de antibióticos con un porcentaje de 35,63%, diuréticos 21,25% y antitrombóticos 11,88%.

Grupo farmacológico	Número de prescripciones	% de Prescripciones
Antibióticos	57	35,63
Diuréticos	34	21,25
Antitrombóticos	19	11,88
Terapia digestiva	16	10,00
Antihipertensivos	11	6,88
Analgésicos	11	6,88
Antigotosos	7	4,38
Hipoglucemiantes	2	1,25
Antiepilépticos	1	0,63
Glucósidos digitálicos	1	0,63
Reductores del colesterol	1	0,63
Total de prescripciones	160	100

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

Tabla 10: Grupos farmacológicos de los medicamentos de la tabla 7 prescritos a los pacientes con ERC en el HVCM durante enero 2015-diciembre 2015

En las 160 prescripciones analizadas 53 fueron prescritas sin ajustar la dosis con respecto al clearance renal de los pacientes, lo que corresponde al 33,13% de las líneas de prescripciones totales.

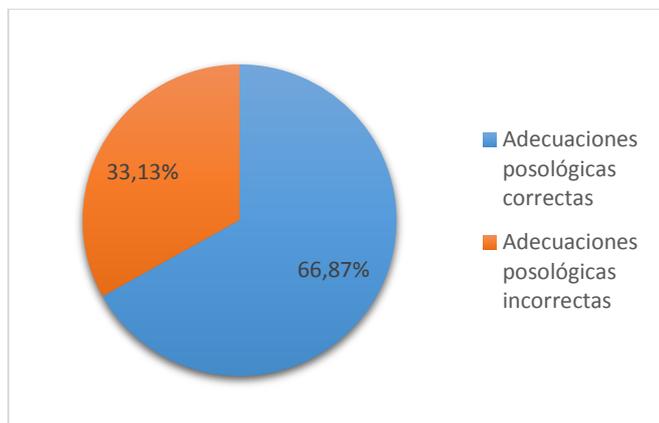


Ilustración 22 Porcentaje de adecuación posológica de los medicamentos administrados a los pacientes con ERC ingresados en HVCM durante enero 2015-diciembre 2015 de acuerdo a las guías terapéuticas para pacientes con ERC.

De las 160 prescripciones analizadas 146 requirieron ajuste en la dosis (91,25%) y 14 (8,75%) requirieron ajuste en el intervalo.

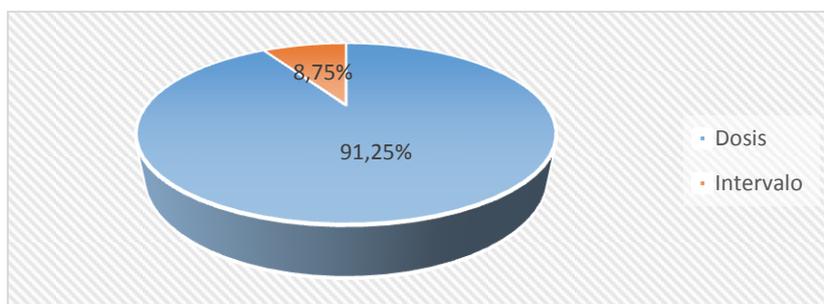


Ilustración 23: Clasificación de las prescripciones de acuerdo al tipo de adecuación posológica.

De las 73 prescripciones médicas analizadas encontramos que 32,88% (24) de las prescripciones presentaban interacciones entre los medicamentos analizados; de estas 6,85%(5) corresponde a interacciones graves, 17,81%(13) son significativas y el 8,22%(6) son interacciones menores. La interacción más frecuentemente prescrita fue la Furosemida con el Enalapril que se presentó en 5 prescripciones (6,85%).

Interacciones	Número de prescripciones	% de Prescripciones
---------------	--------------------------	---------------------

Interacciones Graves		6,85
Piperacilina/Tazobactam con Enoxaheparina	1	1,37
Claritromicina con Enoxaheparina	2	2,74
Cefazolina con Enoxaheparina	1	1,37
Enalapril con Alopurinol	1	1,37
Interacciones Significativas		17,81
Enalapril con Furosemida	5	6,85
Atenolol con Furosemida	1	1,37
Enalapril con Enoxaheparina	3	4,11
Furosemida con Digoxina	1	1,37
Amikacina con Vancomicina	1	1,37
Ranitidina con Metformina	1	1,37
Furosemida con Espironolactona	1	1,37
Interacciones Menores		8,22
Paracetamol con Enoxaheparina	2	2,74
Paracetamol con Metoclopramida	2	2,74
Claritromicina con Ampicilina/Sulbactam	1	1,37
Metronidazol con Paracetamol	1	1,37

Tabla 11: Interacciones presentes en las prescripciones administradas en el HVCM en el período enero 2015-diciembre 2015

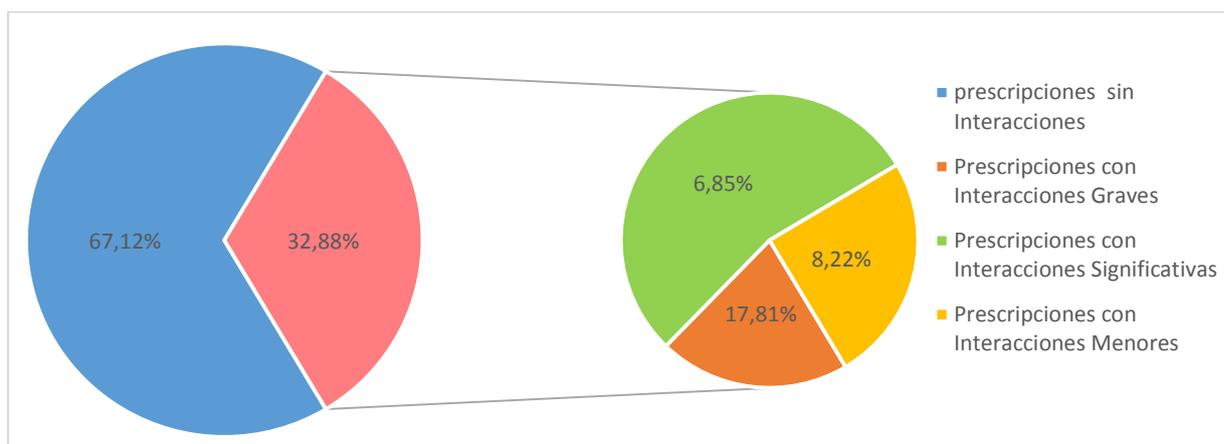


Ilustración 24: Porcentaje de prescripciones que presentan interacciones de los pacientes con ERC ingresados en el HVCM durante período enero 2015-diciembre 2015

La furosemida fue el medicamento más prescrito con el 20% (32) y se administró en un 33,88% (24) de pacientes que presentaban ERC (N.18), asociada con hipertensión arterial esencial (I.10) o enfermedad hipertensiva cardíaca (I.11).

Validación de la adecuación posológica calculada a través del CDS "HAMPI" vs. las guías terapéuticas para pacientes con ERC

Al realizar la validación de las 160 prescripciones con el CDS "HAMPI" se calcularon de forma correcta 155 (96,87%) prescripciones existiendo un error

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

en 5 (3,13%) prescripciones analizadas. Los medicamentos que presentaron ajustes por fuera de los rangos establecidos por las guías son los siguientes: Ciprofloxacina 1 de 21 ajustes, Alopurinol 1 de 6 ajustes, Furosemida 1 de 32 ajustes, Ceftazidima 1 de 2 ajustes y Ampicilina 1 de 1.

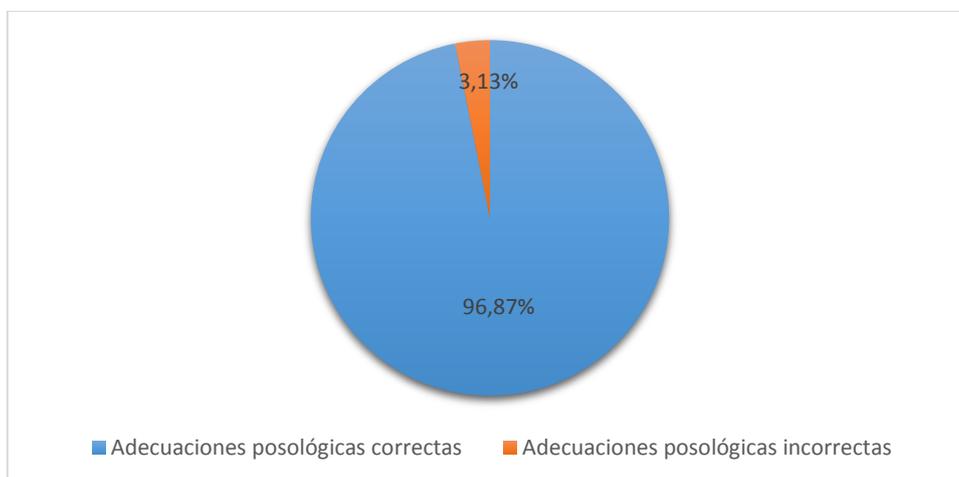


Ilustración 25: Porcentaje de adecuación posológica de los ajustes calculados por CDS "HAMPI" para los pacientes con ERC ingresados en HVCM durante enero 2015-diciembre 2015 de acuerdo a las guías terapéuticas para pacientes con ERC

Se observa que el porcentaje de adecuación posológica incorrecta disminuye mediante la aplicación del CDS "HAMPI" con respecto a las adecuaciones posológicas incorrectas administradas en el HVCM a los pacientes con ERC; basados en los rangos establecidos por las guías terapéuticas para pacientes con ERC.

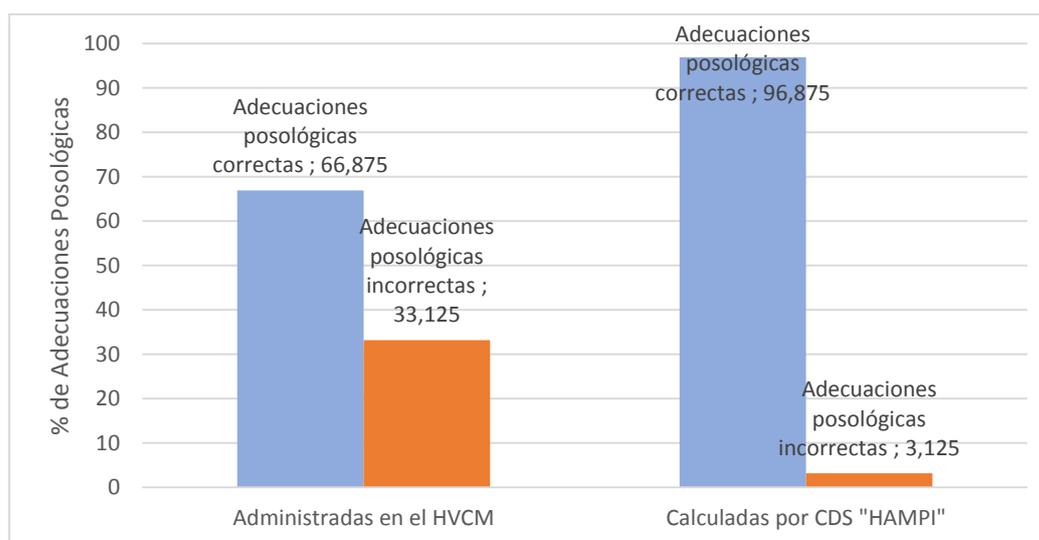


Ilustración 26: Adecuaciones posológicas administradas en el HVCM vs. las adecuaciones posológicas calculadas por el CDS "HAMPI"

3.2 DISCUSIÓN:

El sistema informático “HAMPI” al igual que otros CDS, podría incrementar la calidad de la atención farmacéutica y la seguridad en el uso de los medicamentos que se administran a los pacientes con ERC y permitiría la informatización de la información clínica del paciente, la prescripción médica, la adecuación posológica y la notificación de reacciones adversas. [1], [18], [19], [59], [60]

Ramirez Herráiz y *col.* destacan la importancia de desarrollar e implantar programas de detección precoz de enfermedad renal y cómo la atención farmacéutica en este tipo de pacientes, ya sea mediante ajuste de dosis, aumento de intervalo posológico, etc. contribuye a evitar los efectos nefrotóxicos de ciertos fármacos.[61]

El estudio de validación del CDS “HAMPI” nos permitió observar que el promedio de los pacientes que presentan ERC, son de edad avanzada ($64,07 \pm 16,31$), al igual que en los estudios de Falconnier y *col* ($75,7 \pm 13,9$), Álvarez y *col* ($72,73 \pm 15,11$) y Devesa y *col* ($68,82 \pm 12,48$); éstas similitudes se deben posiblemente a que el deterioro de la función renal aumenta con relación a la edad de los pacientes. [8], [13], [62]

En este estudio también se evidencia la alta prevalencia de pacientes con ERC que presentan diabetes mellitus o hipertensión arterial. Estas 2 morbilidades son altamente prevalentes en nuestra población[7], además son las frecuentemente relacionadas con la ERC al igual que se evidencia en el estudio realizado por Alahdal y *col.*[63] y se han establecido a nivel mundial como factores de riesgo para el desarrollo de ERC.[29], [64]

Los estadios 4 y 5 de la ERC fueron los de mayor prevalencia en el estudio realizado; los que nos indica que el 83,57% de los pacientes presentan un clearance menor a $30 \text{ mL/min/1,73m}^2$; por lo tanto, se observa una población con un gran deterioro en su función renal que es más susceptible de presentar toxicidad y posibles reacciones adversas a los medicamentos en caso de no realizar un ajuste de dosis terapéutico adecuado.[29], [65]

El número de fármacos que requieren de una adecuación posológica es de 2 fármacos por paciente (rango: 1-5), lo que visualiza la necesidad de la implementación de un sistema de adecuación posológica para la prescripción de medicamentos en pacientes con ERC.

Falconnier y *col* realizó un estudio en un servicio de medicina interna y encontró que las dosis inadecuadas fueron del 67% en un grupo control retrospectivo y al realizar un estudio de intervención prospectivo la cifra se redujo al 19%; según el estudio de Álvarez y *col.* las dosis inadecuadas eran

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



del 22,5% y con el estudio prospectivo hubo una reducción al 2,5%. La cifra para dosis inadecuadas en este estudio realizado en el HVCM es del 33,1%; sin realizar una intervención, pero aplicando el uso del CDS "HAMPI" se obtuvo una reducción al 3,1%, cifra que posiblemente se alcanzaría en la práctica si se realizara un estudio prospectivo. Los resultados obtenidos en este estudio se asemejan a los de Álvarez y col, probablemente debido a que este estudio presenta condiciones semejantes en cuanto a la población de estudio (solamente pacientes con ERC), mientras que Falconnier y col analiza una muestra de la población general del hospital.[8], [13]

El grupo farmacológico más prescrito en este estudio es el de los antibióticos al igual que en los estudios de Álvarez y col, Falconnier y col, Devesa y col, Peterson y col y Sellier y col; este grupo fue el que requirió mayor número de adecuaciones posológicas, probablemente se deba a que es el grupo con más principios activos que requieren ajuste en ERC.[8], [13], [62], [66], [67]

El programa tuvo porcentaje de ajuste inadecuados del 3,13%, sin embargo, estos errores pueden ser corregidos con ayuda de las recomendaciones de las guías terapéuticas para pacientes con ERC, que el programa presenta integradas en su arquitectura.[47], [58]

La infranotificación en los programas de notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos es un fenómeno claramente identificado que puede llegar a ser hasta del 100%; por ello es necesario el establecimiento en el Ecuador de un sistema informático que podría fortalecer el sistema de farmacovigilancia actual y garantizaría la seguridad de los medicamentos que se ponen a disposición de la población.[68]–[70]

El progreso tecnológico alrededor del mundo ha llevado a desarrollar herramientas informáticas de reporte de RAMs a través de plataformas virtuales para facilitar el proceso de notificación como: el sistema australiano (Australian Adverse Drug Reaction Reporting System), el sistema Inglés (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano, etc.; por lo tanto en el Ecuador podríamos generar la informatización de estas notificaciones espontáneas a través de la implementación de este CDS. HAMPI podría eliminar las dificultades asociadas a la disponibilidad de formatos de notificación en el sitio de atención y el retraso asociado a su envío, pero requeriría, que en medio de la consulta se inicie una sesión informática y se diligencie el formato en su totalidad.[71]–[77]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



CAPÍTULO 4:

4.1 CONCLUSIONES:

El CDS “HAMPI” presenta una nueva metodología adecuación posológica y notificación espontánea de RAMS, que aplicada al ámbito de la enfermedad renal permite identificar los pacientes con ERC que requieran un ajuste posológico de los medicamentos que se les prescriba; mientras que en el área de farmacovigilancia permite registrar de forma eficiente las notificaciones de RAMS; lo cual resultará en un complemento eficaz para el sistema de salud, favoreciendo la participación activa del farmacéutico en la terapéutica y en la mejora de la calidad asistencial.

En la validación del CDS “HAMPI”, la mayoría de pacientes que presentan enfermedad renal crónica, presentan por lo menos 1 fármaco potencialmente nefrotóxico en su tratamiento y un elevado porcentaje de las prescripciones no están ajustados de acuerdo a la función renal del paciente, lo que sugiere la necesidad de revisiones en este campo de la terapéutica.

Las comorbilidades que se asocian frecuentemente a la ERC son hipertensión arterial y diabetes mellitus, lo que ocasiona que los pacientes sean polimedicados aumentando el número de fármacos que deben ser correctamente ajustados, a más de esto se puede dar un incremento de las posibles interacciones, por lo tanto, la aparición de RAMs.

La utilización de la fórmula de Cockcroft-Gault modificada en base al peso ideal y superficie corporal nos permite calcular el clearance del paciente para una mejor adecuación posológica en pacientes con ERC incluso en edematosos y obesos.

La arquitectura del programa al contar con el nomograma de Dettli para la adecuación posológica de los medicamentos nos ayuda a individualizar la posología específica para cada paciente evitando la generalidad que presentan las guías terapéuticas para pacientes con ERC.

El programa desarrollado es una herramienta útil para la prescripción de fármacos en pacientes con ERC, el cual pretende ser un apoyo a la decisión clínica pero no anula ni restringe la autonomía del prescriptor de acuerdo a su experiencia clínica.

El programa puede ser una herramienta de apoyo a la prescripción médica que ayude a disminuir, alertar los errores que pudieran surgir en la práctica médica y que mejoren la calidad asistencial del paciente con ERC.

La integración del farmacéutico en el equipo multidisciplinario en el equipo de salud con carácter de asesor sobre el prescriptor clínico en el ajuste posológico

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



del perfil farmacoterapéutico de pacientes con ERC es necesario para el fortalecimiento del equipo de salud y el mejoramiento de la calidad asistencial.

La tarjeta amarilla, al estar incluida dentro de la historia clínica, no interrumpiría la labor clínica y elimina el reproceso de datos al enlazar la descripción de la reacción adversa con los campos de información clínica relevantes (identificación del paciente: número de historia clínica, edad, peso, sexo, los antecedentes patológicos, prescripción médica y la enfermedad actual). Con esta aplicación se trataría de disminuir los dos problemas más relevantes de los sistemas de notificación voluntaria: la infranotificación y la mala calidad de la información. En relación a la infranotificación, lograría interrumpir los obstáculos relacionados con el desconocimiento del programa de farmacovigilancia y la sobrecarga laboral. El formulario de tarjeta amarilla por su disponibilidad permanente dentro de la historia clínica se comportaría como un recordatorio continuo del programa, eliminando además los problemas asociados a la disponibilidad del formato de notificación y a su envío.

La calidad de la información posiblemente mejoraría al utilizarse los datos ya registrados en la historia. Con lo cual, el equipo de salud puede interpretar la notificación como otra actividad clínica y no administrativa.

Con la información recopilada de esta manera, sería posible generar una base de datos de las RAMs que se presentan en el país, que retroalimente al equipo de salud. La implementación del aplicativo con las ventajas descritas, hace suponer un incremento de las notificaciones espontáneas de RAM, con una mayor calidad de la información.

4.2 RECOMENDACIONES:

La validación de la adecuación posológica del programa CDS se realizó únicamente con 25 fármacos presentes en la tabla 10 por lo tanto, es necesaria la realización de un estudio posterior que permita la validación de los 26 fármacos faltantes, que no fueron evaluados debido a la falta de prescripciones en las historias clínicas revisadas.

Sería conveniente la realización de un estudio prospectivo que permita realizar intervenciones farmacéuticas a través de notificaciones orales y/o escritas que nos den a conocer el grado de aceptación por parte del personal de salud y determine la utilidad y usabilidad tanto del componente de ajuste posológico para pacientes con ERC y la notificación espontánea a través de la tarjeta amarilla electrónica.

Convendría generar un grupo de trabajo multidisciplinario integrado por nefrólogos, farmacéuticos y diseñadores de sistemas de manera que permita la

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



detección de cualquier anomalía en la arquitectura tecnológica y el sustento teórico- científico del CDS.

Se debería fomentar la inclusión del farmacéutico y futuros farmacéuticos en equipos de investigación multidisciplinarios de manera que se aporte a la búsqueda de nuevos campos de investigación y desarrollo de nuevas tecnologías.

4.2 ANEXOS

4.2.1 GLOSARIO

DEFINICIONES DEL FORMULARIO 1

Número de Historia clínica: Es el número asignado automáticamente al paciente como parte del proceso de la primera admisión; permite la identificación por medio de la Historia Clínica.[78]

Sexo: Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.[79]

Medidas Antropométricas: Medidas relacionadas con la antropometría.
Antropometría: Disciplina científica, rama de la antropología, dedicada al estudio de las medidas y proporciones del cuerpo humano.[80]

Peso: Magnitud física que expresa la cantidad de materia de un cuerpo, medida por la inercia de este, que determina la aceleración producida por una fuerza que actúa sobre él, y cuya unidad en el sistema internacional es el kilogramo

Talla: Altura de una persona, medida en bipedestación.

Índice de Masa Corporal (Sección 2, subsección 2.3) Es un índice simple de peso para la talla que se utiliza comúnmente para clasificar bajo peso, sobrepeso y obesidad en adultos. Se define como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros (Kg / m²).[54]

La fórmula es la siguiente:

$$IMC = \frac{peso(kg)}{talla^2(m)^2}$$

Los rangos establecidos por la OMS se presentan a continuación:

INDICE DE MASA CORPORAL SEGÚN LA OMS	
Clasificación	IMC OMS
Desnutrición	No aparece
Peso bajo	< 18,5

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

Normal	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidad I	29,9-34,9
Obesidad II	35-39,9
Obesidad III	>40

Tabla 12: RANGOS DE IMC SEGÚN LA OMS [54]

Embarazo (Sección 2, subsección 2.4.1): El embarazo en una mujer es un proceso fisiológico que ocurre desde la implantación del huevo fecundado y termina cuando ocurre el parto. (6) La duración media del embarazo es de 280-283 días o 40 -42 semanas. De forma general se divide a la etapa gestacional en 3 trimestres:[81]

Trimestre	Semanas de embarazo
1° Trimestre	1-14 semanas
2° Trimestre	15-28 semanas
3° Trimestre	29-42 semana

Tabla 13: ETAPAS DE LA GESTACIÓN [81]

Lactancia: La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la lactancia materna (LM) como la ingesta de leche materna lo que excluye el consumo de cualquier otro alimento que no sea el que se deriva del pecho materno. Recomienda que los niños sean alimentados así hasta el sexto mes de vida. [82]

CIE-10: Es una clasificación de enfermedades y puede definirse como un sistema de categorías a las cuales se asignan entidades morbosas de acuerdo con criterios establecidos. (10). La CIE permite el registro sistemático, el análisis, la interpretación y la comparación de los datos de mortalidad y morbilidad recolectados en diferentes países o áreas, y en diferentes épocas. La CIE se utiliza para convertir los términos diagnósticos y de otros problemas de salud, de palabras a códigos alfanuméricos que permiten su fácil almacenamiento y posterior recuperación para el análisis de la información. [55], [83]

Codificación de la CIE-10: Utiliza un código alfanumérico con una letra en la primera posición y un número en la segunda, tercera y cuarta posiciones. El cuarto carácter sigue a un punto decimal. Los códigos posibles, por lo tanto, van de A00.0 a Z99.9. La letra U no se utiliza. [55], [83]

Enfermedad Renal Crónica: La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como la disminución de la función renal (FR), expresada por un Filtrado Glomerular (FG) < 60 mL/min/1,73 m², o como la presencia de daño renal



(albuminuria, hematuria, alteraciones histológicas o de pruebas de imagen) de forma persistente durante al menos 3 meses.[64]

Creatinina: La creatinina es una sustancia química que se forma en el músculo a partir del fosfato de creatina por medio de deshidratación no enzimática irreversible, y pérdida de fosfato; puesto que la excreción de creatinina en orina de 24 h es proporcional a la masa muscular, proporciona una medida de si se ha reunido un espécimen completo de orina de 24 h.[84]

Clearance de creatinina: Toda la creatinina que se produce es filtrada por el glomérulo y se elimina disuelta en la orina. Estas características permiten utilizarla como una medida del ritmo de la filtración glomerular, a pesar de algunos inconvenientes que afectan la reproducibilidad de los resultados, como son la pequeña secreción de creatinina por el túbulo, lo que provoca que los valores obtenidos en esta prueba estén discretamente por encima del caudal de líquido filtrado, el posible error introducido por las determinaciones plasmática y urinaria de la creatinina y en la recolección de la muestra de manera incorrecta durante largo periodo (24 horas). Además, la sobrevaloración de la tasa de filtración glomerular que puede ocurrir por la baja concentración de creatinina en el suero de lactantes y niños pequeños y en adultos con cifras de creatinina por debajo de 5 a 10% de lo normal, sin contar lo engorroso que resulta recolectar, conservar, trasladar la muestra hacia el laboratorio.[34]

DEFINICIONES DEL FORMULARIO 2:

Nombre genérico: La denominación común internacional (DCI), conocida también como nombre genérico, identifica una sustancia farmacéutica o un ingrediente farmacéutico activo. Se trata de un nombre único mundialmente reconocido que pertenece al dominio público. El objetivo del sistema de DCI es proporcionar a los profesionales de la salud una denominación única y universal para identificar cada sustancia farmacéutica. Como nomenclatura internacional para sustancias farmacéuticas, las DCI se utilizan en la farmacopea, las etiquetas, la información sobre productos, la publicidad y otras formas de publicidad, la reglamentación farmacéutica y la documentación científica y como base para determinar nombres de productos. (14) [85]–[87]

Código ATC: La clasificación ATC es un sistema internacional de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos en cinco niveles con arreglo al sistema u órgano efector y al efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química de un fármaco. A cada fármaco le corresponde un código ATC, y éste se especifica en la ficha técnica (resumen de las características del producto) del medicamento.[88]

La clasificación ATC está estructurada en cinco niveles:

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

- 1° nivel: grupo anatómico: órgano o sistema sobre el que actúa el fármaco (existen 14 grupos en total)
- 2° nivel: subgrupo terapéutico
- 3° nivel: subgrupo terapéutico o farmacológico.
- 4° nivel: subgrupo terapéutico, farmacológico o químico.
- 5° nivel: nombre del principio activo (monofármaco) o de la asociación medicamentosa.[88]

Forma farmacéutica: Es la disposición individualizada a la que se adaptan las sustancias medicinales (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un medicamento; o, dicho de otra forma, la disposición externa que se da a las sustancias medicamentosas para facilitar su administración. Estas pueden ser tableta, cápsula, comprimido, jarabe, supositorio, solución inyectable, polvo para inyección, jalea, etc.[4]

Nivel de prescripción:

En esta sección se tomó en consideración los niveles de prescripción descritos en el Cuadro Nacional Básico de Medicamentos, para cada uno de los fármacos:[4]

Nivel	Descripción
	Médico general y/o especialista en cualquier nivel de atención
E	Médico especialista
H	A nivel hospitalario y en Unidades Médicas que dispongan de Hospital del día para realizar cirugía ambulatoria.
He	Médico especialista en un hospital u hospitalización
P	Sujeta a la definición de protocolos

Tabla 14: NIVEL DE PRESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS[57]

Vía de administración: Las vías de administración son las rutas de entrada de los medicamentos al organismo con finalidades terapéuticas específicas.[89]

Indicación terapéutica: de un medicamento representa el o los usos a los que está destinado un medicamento y para los cuales ha sido autorizado por la autoridad sanitaria, distingue el tipo de tratamiento que se pretende instaurar (prevención primaria, secundaria o diagnóstico) y en algunas ocasiones hace referencia a situaciones que puedan tener relevancia, así como la población a la que se dirige el medicamento.[90], [91]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

Concentración: La cantidad del principio activo que tiene un medicamento. En caso de las formas farmacéuticas sólidas, la concentración se expresa en microgramos (mcg); miligramos (mg) y gramos (g). Las formas líquidas se expresan en miligramos por mL (mg/mL); unidades internacionales por mL (UI/mL); miliequivalentes por mL (mEq/mL) y porcentaje de concentración. En el caso de soluciones parenterales, donde se señala la cantidad de principio activo por mL, por ejemplo:[4]

Código	Descripción	Forma farmacéutica	Concentración
J01DB04	Cefazolina	Sólido parenteral	1 g

Tabla 15: DESCRIPCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS.[57]

En esta columna se puede encontrar tres variaciones sobre la concentración: Si el producto tiene una sola concentración, estará determinada de la siguiente manera:

- Clomifeno Sólido oral 50 mg
- Betametasona, líquido parenteral 4mg/mL

Si el producto tiene dos concentraciones claramente establecidas, el principio activo señalará las concentraciones unidas por una y, ejemplo:

- Dopamina, líquido parenteral 40 mg y 50 mg/mL

Si el producto tiene más concentraciones, la concentración inferior se encuentra separada de la superior por un guión, esto indica que las concentraciones que se encuentren entre estos dos números, pueden ser adquiridos por las unidades de salud: por ejemplo:

- Lamotrigina Sólido oral 25 mg - 100 mg

Incluye concentraciones 25 mg, 50 mg y 100 mg. [4]

Dosis: Es la cantidad total de medicamento que se administra de una sola vez. La dosis puede ser expresada como dosis absoluta (la cantidad de medicamento administrado a un paciente) o como dosis relativa. En este caso la dosis se expresa en relación a alguna característica del sujeto. Por ejemplo, en función del peso corporal (mg/kg) o del área superficial corporal (mg/m²).[91]

Dosis habitual: Es una dosis de referencia que se contempla de manera teórica para cada principio activo, según las consideraciones que se observan en los ensayos farmacocinéticos y farmacodinámicos de cada molécula experimentada. En éstos se establece la correlación entre la eficacia y la toxicidad de las diferentes concentraciones en plasma y se determinan las dosis, teniendo en cuenta factores como la absorción, distribución y eliminación de los fármacos. [92]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



Intervalo de dosificación: Tiempo que transcurre entre una y otra administración del medicamento en un régimen de dosificación de dosis múltiples. En farmacocinética se usa la letra griega τ (tau) para expresar este intervalo.[91]

Categoría de riesgo para el embarazo:

Se distinguen cinco categorías que se recogen a continuación:

- **Categoría A:** Estudios controlados realizados con el fármaco no han demostrado un riesgo para el feto durante el primer trimestre y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores, por lo que la probabilidad de teratogénesis parece remota.[93], [94]
- **Categoría B:** Se distinguen 2 supuestos:
 - o Estudios en animales no han mostrado riesgo teratogénico aunque no se dispone de estudios controlados en embarazadas.[93], [94]
 - o Estudios en animales han mostrado un efecto teratogénico no confirmado por estudios en embarazadas durante el primer trimestre de gestación y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores. [93], [94]
- **Categoría C:** Se asigna a aquellos fármacos para los que se considera que solamente han de administrarse si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto. Existen 2 posibilidades:
 - o Existen estudios en animales que revelan efectos teratogénicos sobre el feto y no existen estudios en mujeres. [93], [94]
 - o No existen estudios ni en animales ni en mujeres. [93], [94]
- **Categoría D:** Aquellos fármacos para los que hay una clara evidencia de riesgo teratogénico, aunque los beneficios pueden hacerlos aceptables a pesar del riesgo que comporta su uso durante el embarazo. Un ejemplo sería el de un medicamento que fuera necesario para tratar una enfermedad grave o una situación límite y no existan alternativas más seguras. [93], [94]
- **Categoría X:** Los medicamentos pertenecientes a esta categoría están contraindicados en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Estudios realizados en animales o en humanos han mostrado la aparición de anomalías fetales y/o existen evidencias de riesgo teratogénico basado en la experiencia humana. El riesgo que supone la utilización de estos fármacos en embarazadas supera claramente el posible beneficio. [93], [94]

Categoría de riesgo para la Lactancia:

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



Se expone el grado de interacción de cada fármaco con la lactancia, clasificada según Hale en 5 categorías:

- **L1-Compatibles:** significa un medicamento utilizado con el respaldo de ensayos controlados que no muestran efectos adversos.[95]
- **L2-Probablemente compatibles:** Los fármacos que han sido estudiados en un número limitado de mujeres lactantes sin un aumento de los efectos adversos en el lactante; y/o, la evidencia de un riesgo demostrado es probablemente remoto.[95]
- **L3 –Posiblemente compatibles:** No existen estudios controlados, sin embargo, es posible el riesgo de efectos adversos a un bebé alimentado con leche materna o pequeños estudios demuestran solamente efectos adversos mínimos, no amenazantes. Los fármacos deben administrarse sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el niño. (Los medicamentos nuevos que no tienen absolutamente ninguna publicación de los datos se clasifican automáticamente en esta categoría). [95]
- **L4-Posiblemente peligroso:** Hay pruebas positivas de riesgo a un lactante o para la producción de leche, pero los beneficios de su uso en las madres que amamantan pueden ser aceptables a pesar del riesgo para el lactante.[95]
- **L5-peligrosos:** Se refiere a los medicamentos con riesgo conocido o potencialmente graves para el bebé. Están contraindicados en las madres lactantes.[95]

Contraindicaciones: Una contraindicación es una situación específica en la cual hay peligro o inconveniencia de emplear un medicamento, remedio, tratamiento, ya que puede ser dañino para la persona.[96]

Reacciones adversas: Cualquier reacción nociva, indeseable, que se presenta con las dosis utilizadas de forma habitual en la especie humana para el tratamiento, la profilaxis o el diagnóstico de una enfermedad. [97]

Interacciones medicamentosas: Se denomina interacción farmacológica o medicamentosa a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que este experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos. En toda interacción hay, pues, un fármaco cuya acción es modificada (fármaco interferido) y otro u otros que actúan como precipitantes o desencadenantes de la interacción. En algunos casos, la interacción es bidireccional.[97]

Tiempo de vida media: La semivida ($t_{1/2}$) es el tiempo necesario para reducir a la mitad la cantidad de fármaco en el cuerpo durante la eliminación (o durante la administración constante). [98]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



Depuración (clearance). 1) Volumen hipotético de sangre del cual el fármaco es totalmente removido por unidad de tiempo. 2) La depuración también se puede definir como la velocidad de eliminación del fármaco dividida por la concentración plasmática del mismo.[45]

Qo: Es la fracción de excreción extrarrenal en pacientes con función renal normal; corresponde a la fracción de la dosis biodisponible que no se elimina por el riñón. A mayor Qo menor eliminación renal.[39]

DEFINICIONES DEL FORMULARIO 3:

Tarjeta amarilla. Es el formulario de color amarillo (también blanco o celeste) donde se registran las reacciones adversas sospechadas. Lo distribuye el programa nacional de farmacovigilancia a los profesionales de la salud, y se usa para las notificaciones. Recoge información relativa al paciente (identificación, edad, sexo, peso), al medicamento sospechoso (nombre, dosis, frecuencia, fecha de comienzo y final, indicación terapéutica), a la reacción adversa (descripción, fecha de comienzo y final, desenlace, efecto de la reexposición si ha existido, etc.) y al profesional que realiza la notificación (nombre, dirección, teléfono, profesión, nivel asistencial, etc.) [99]

Reacción adversa a los medicamentos (RAM): Según la OMS, “Es una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”. Nótese que esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. [99]

Medicamento. Toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presente dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar funciones corporales. También se consideran medicamentos las sustancias medicinales o sus combinaciones que pueden ser administradas a personas o animales con cualquiera de estos fines, aunque se ofrezcan sin explícita referencia a ellos. [99]

Algoritmo. Proceso sistematizado de decisión que consiste en una secuencia ordenada de pasos, cada uno de los cuales depende del resultado del precedente. El uso de algoritmos para tomar decisiones clínicas tiende a disminuir la variabilidad entre observadores. [99]

Desenlace: Curso final de una reacción adversa a un medicamento. [99]

Notificador: Todo profesional sanitario que haya sospechado una probable reacción adversa a un medicamento y la haya comunicado a un centro de farmacovigilancia.[99]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



Relación de Causalidad o imputabilidad

Para el establecimiento de la relación de causalidad se utiliza una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna, que contempla la secuencia temporal entre él o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico. [99]

Valoración de la imputabilidad

La relación causa - efecto en la individualización del fármaco asociado con un evento adverso determinado se puede definir de acuerdo a la clasificación convencional propuesta por la OMS, que asume cinco categorías discretas:

- a) Reacción adversa probada o definida
- b) Probable
- c) Posible
- d) No relacionada o dudosa.
- e) Condicional [99]

Gravedad Se han establecido 4 categorías según la información que se disponga en la notificación:

- a) Letales
- b) Graves
- c) Moderadas
- d) Leves [51]

Código ATC: Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC).

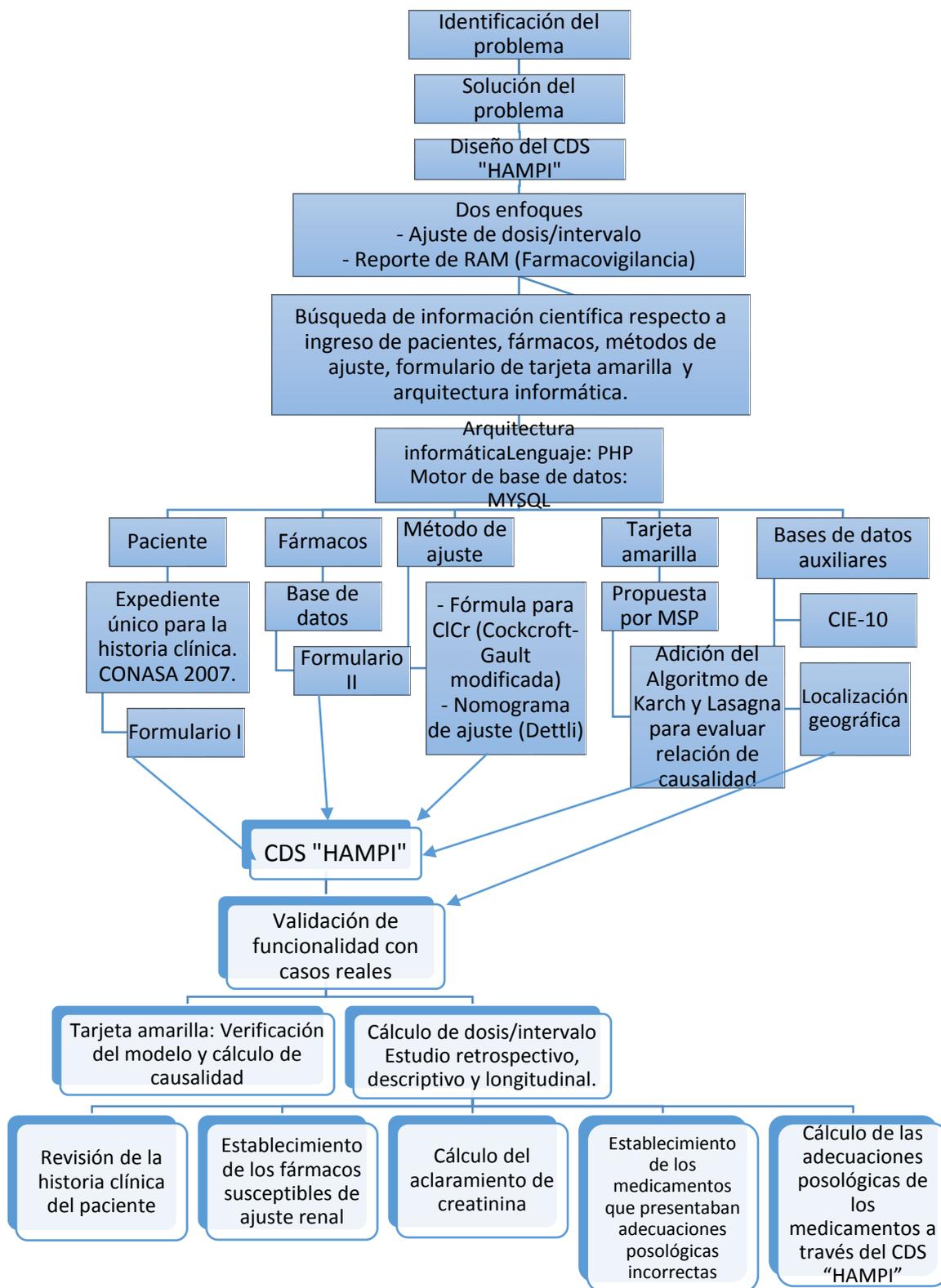
Sistema de codificación de los fármacos y medicamentos, según su efecto farmacológico, sus indicaciones terapéuticas y su estructura química. En un primer nivel, incluye 14 grandes grupos de sistemas/órganos. Cada uno de estos grupos (primer nivel) se subdivide en cuatro niveles más; el segundo y el tercer nivel forman subgrupos farmacológicos y terapéuticos; el cuarto determina subgrupos terapéutico/farmacológico/químicos, y el quinto designa cada fármaco.[99]

Órgano: Cada una de las partes del cuerpo humano que ejercen una función. [99]

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

4.2.2 DIAGRAMA DE PROCESO DE DESARROLLO DEL PROYECTO "HAMPI"



AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

4.3 BIBLIOGRAFÍA:

- [1] G. J. Kuperman *et al.*, «Medication-related Clinical Decision Support in Computerized Provider Order Entry Systems: A Review», *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, vol. 14, n.º 1, pp. 29-40, ene. 2007.
- [2] Ministerio de Salud Pública, «Sistema Nacional de Farmacovigilancia | Ministerio de Salud Pública», *Ministerio de Salud Pública del Ecuador*. [En línea]. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/sistema-nacional-de-farmacovigilancia/>. [Accedido: 06-jul-2016].
- [3] C. A. Naranjo *et al.*, «A method for estimating the probability of adverse drug reactions.», *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 30, n.º 2, p. 239, 1981.
- [4] Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos, «Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos del Ecuador», *CONASA*. [En línea]. Disponible en: http://www.conasa.gob.ec/phocadownload/cnmb9na/Cuadro_Nacional_de_Medicamentos_Basicos_9na_Revision.pdf. [Accedido: 20-jul-2016].
- [5] E. S. Berner, *Clinical decision support systems*. Springer, 2007.
- [6] J. A. Osheroff, «Improving Medication Use and Outcomes with Clinical Decision Support:: A Step by Step Guide», 2009.
- [7] K. A. Guzmán Guillén, «Prevalencia y factores asociados a enfermedad renal crónica: Hospital José Carrasco Arteaga 2011-2012», 2013.
- [8] L. Á. Arroyo *et al.*, «Evaluación de un programa de intervención farmacéutica en pacientes con medicamentos de riesgo renal», *Farm. Hosp.*, vol. 33, n.º 3, pp. 147-154, 2009.
- [9] B. Montañés-Pauls, C. Sáez-Lleó, y G. Martínez-Romero, «Ajuste de dosificación de medicamentos en pacientes ancianos institucionalizados con insuficiencia renal», *Farm. Hosp.*, vol. 33, n.º 1, pp. 43-47, 2009.
- [10] G. R. Matzke *et al.*, «Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)», *Kidney Int.*, vol. 80, n.º 11, pp. 1122-1137, 2011.
- [11] Grupo de Farmacovigilancia de la Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), «Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas: Documento técnico versión 5», 2011.
- [12] O. Segura y C. Maldonado, «Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico.», *Biomédica*, vol. 23, n.º 4, pp. 401-7, 2003.
- [13] A. D. Falconnier, W. E. Haefeli, R. A. Schoenenberger, C. Surber, y M. Martin-Facklam, «Drug dosage in patients with renal failure optimized by immediate concurrent feedback», *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 16, n.º 6, pp. 369-375, 2001.
- [14] R. K. Verbeeck y F. T. Musuamba, «Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction», *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 65, n.º 8, pp. 757-773, 2009.
- [15] J. Bonis, J. Sancho, y F. Sanz, «Sistemas informáticos de soporte a la decisión clínica», *Med. Clínica*, vol. 122, n.º Supl. 1, pp. 39-44, 2004.
- [16] A. M. Sirajuddin, J. A. Osheroff, D. F. Sittig, J. Chuo, F. Velasco, y D. A. Collins, «Implementation pearls from a new guidebook on improving

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

- medication use and outcomes with clinical decision support: effective CDS is essential for addressing healthcare performance improvement imperatives», *J. Healthc. Inf. Manag.*, vol. 23, n.º 4, p. 38, 2009.
- [17] R. Kaushal, K. G. Shojania, y D. W. Bates, «Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review», *Arch. Intern. Med.*, vol. 163, n.º 12, pp. 1409-1416, 2003.
- [18] D. W. Bates *et al.*, «Ten commandments for effective clinical decision support: making the practice of evidence-based medicine a reality», *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, vol. 10, n.º 6, pp. 523-530, 2003.
- [19] K. Kawamoto, C. A. Houlihan, E. A. Balas, y D. F. Lobach, «Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success», *Bmj*, vol. 330, n.º 7494, p. 765, 2005.
- [20] I. Bindoff, P. Tenni, G. Peterson, B. Kang, y S. Jackson, «Development of an intelligent decision support system for medication review», *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 32, n.º 1, pp. 81-88, 2007.
- [21] J. Bonis, J. Sancho, y F. Sanz, «Sistemas informáticos de soporte a la decisión clínica», *Med. Clínica*, vol. 122, n.º Supl. 1, pp. 39-44, 2004.
- [22] M. Osheroff *et al.*, «Improving outcomes with clinical decision support: an implementer's guide», 2012.
- [23] J. A. Osheroff, «Improving Medication Use and Outcomes with Clinical Decision Support:: A Step by Step Guide», 2009.
- [24] C. Soler Morejón y A. Lombardo Vaillant, «En apoyo al método clínico», *Rev. Cuba. Med.*, vol. 51, n.º 1, pp. 99-104, 2012.
- [25] A. S. Kesselheim, K. Cresswell, S. Phansalkar, D. W. Bates, y A. Sheikh, «Clinical decision support systems could be modified to reduce 'alert fatigue' while still minimizing the risk of litigation», *Health Aff. (Millwood)*, vol. 30, n.º 12, pp. 2310-2317, 2011.
- [26] B. Kaplan, «Evaluating informatics applications—clinical decision support systems literature review», *Int. J. Med. Inf.*, vol. 64, n.º 1, pp. 15-37, 2001.
- [27] H. Heathfield, D. Pitty, y R. Hanka, «Evaluating information technology in health care: barriers and challenges», *BMJ*, vol. 316, n.º 7149, pp. 1959-1961, jun. 1998.
- [28] A. S. Levey *et al.*, «The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report», *Kidney Int.*, vol. 80, n.º 1, pp. 17-28, 2011.
- [29] M. Gorostidi *et al.*, «Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica», *Nefrol. Madr.*, vol. 34, n.º 3, pp. 302-316, 2014.
- [30] S. S. Bakshi Singh y J. Veerakumaran, «Drugs and the Renal System», en *Pharmacological Basis of Acute Care*, K. Y. Chan, P. K. Ng, y M. D. S. Sim, Eds. Cham: Springer International Publishing, 2015, pp. 125-130.
- [31] M. P. Doogue y T. M. Polasek, «Drug dosing in renal disease», *Clin Biochem Rev*, vol. 32, n.º 2, pp. 69-73, 2011.
- [32] G. R. Jones, «Estimating renal function for drug dosing decisions», *Clin. Biochem. Rev.*, vol. 32, n.º 2, p. 81, 2011.

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA

JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



- [33] J. A. C. Cabrera, M. A. López, R. H. Valdés, J. A. S. Echavarría, M. de la C. A. Correa, y O. F. Martínez, «Necesidad de estimar el filtrado glomerular para valorar la función renal», *Rev. Finlay*, vol. 3, n.º 4, pp. 209-218, 2013.
- [34] B. Perazzi y M. Angerosa, «Creatinina en sangre: calidad analítica e influencia en la estimación del Índice de Filtrado Glomerular», *Acta Bioquím Clín Latinoam*, vol. 45, n.º 2, pp. 5-7, 2011.
- [35] S. Gracia, R. Montañés, J. Bover, A. Cases, y R. Deulofeu, «Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos», *Nefrología*, vol. 26, n.º 6, pp. 658-65, 2006.
- [36] P. B. Bookstaver, J. W. Johnson, T. P. McCoy, D. Stewart, y J. C. Williamson, «Modification of Diet in Renal Disease and Modified Cockcroft-Gault Formulas in Predicting Aminoglycoside Elimination», *Ann. Pharmacother.*, vol. 42, n.º 12, pp. 1758-1765, 2008.
- [37] R. L. Talbert, «Drug dosing in renal insufficiency», *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 34, n.º 2, pp. 99-110, 1994.
- [38] P. Chennavasin y D. C. Brater, «Nomograms for drug use in renal disease», *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 6, n.º 3, pp. 193-214, 1981.
- [39] L. Dettli, «Drug dosage in renal disease», *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 1, n.º 2, pp. 126-134, 1976.
- [40] T. N. Tozer, «Nomogram for modification of dosage regimens in patients with chronic renal function impairment», *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, vol. 2, n.º 1, pp. 13-28, 1974.
- [41] T. D. Bjornsson, «Nomogram for drug dosage adjustment in patients with renal failure», *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 11, n.º 2, pp. 164-170, 1986.
- [42] L. Dettli, «The kidney in pre-clinical and clinical pharmacokinetics.», *臨床薬理*, vol. 15, n.º 1, pp. 241-254, 1984.
- [43] L. Shargel, S. Wu-Pong, y A. B. Yu, *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*. McGraw-Hill, 2007.
- [44] F. Keller, B. Schröppel, y U. Ludwig, «Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of antimicrobial drug therapy in cancer patients with kidney dysfunction», *World J. Nephrol.*, vol. 4, n.º 3, p. 330, 2015.
- [45] R. Vlavonou *et al.*, «Pharmacokinetic characterization of baclofen in patients with chronic kidney disease: Dose adjustment recommendations», *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 54, n.º 5, pp. 584-592, 2014.
- [46] B. Hartmann, D. Czock, y F. Keller, «Drug therapy in patients with chronic renal failure», *Dtsch Arztebl Int*, vol. 107, n.º 37, pp. 647-56, 2010.
- [47] L. Dettli, «Drug dosage in renal disease», *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 1, n.º 2, pp. 126-134, 1976.
- [48] C. Cortez y A. Hernández, «Farmacovigilancia», en *Farmacología general*, Primera., D.F.: McGRAW-HILL, 2014, pp. 149-157.
- [49] E. Hoffmann, A. Fouretier, C. Vergne, y D. Bertram, «Pharmacovigilance regulatory requirements in Latin America», *Pharm. Med.*, vol. 26, n.º 3, pp. 153-164, 2012.

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



- [50] C. Cortez y A. Hernández, «Farmacovigilancia», en *Farmacología General*, Primera edición., D.F.: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A., pp. 149-157.
- [51] M. Valsecia, «Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos», *Farmacol. Médica*, vol. 5, pp. 135-148, 2000.
- [52] I. Sommerville y M. I. A. Galipienso, *Ingeniería del software*. Pearson Educación, 2005.
- [53] R. Pressman, «Ingeniería del Software Un enfoque práctico, Séptima edición ed», 2010.
- [54] World Health Organization, *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. World Health Organization, 2000.
- [55] Organización Panamericana de la Salud Staff, *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud: Juego de los tres volúmenes. Reimpresión Actualizada 2003*. Pan American Health Org, 2003.
- [56] Consejo Nacional de Salud, CONASA, «Expediente único para la Historia Clínica», *Consejo Nacional de Salud del Ecuador*, 16-mar-2007. [En línea]. Disponible en: http://www.conasa.gob.ec/codigo/publicaciones/hcu/historia_clinica.pdf. [Accedido: 14-oct-2016].
- [57] Consejo Nacional de Salud, CONASA, «Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y Registro Terapéutico». Publiasesores Cía. Ltda., 17-mar-2014.
- [58] L. Golightly *et al.*, *Renal Pharmacotherapy: Dosage Adjustment of Medications Eliminated by the Kidneys*, vol. 5. Springer, 2013.
- [59] A. M. Sirajuddin, J. A. Osheroff, D. F. Sittig, J. Chuo, F. Velasco, y D. A. Collins, «Implementation pearls from a new guidebook on improving medication use and outcomes with clinical decision support: effective CDS is essential for addressing healthcare performance improvement imperatives», *J. Healthc. Inf. Manag.*, vol. 23, n.º 4, p. 38, 2009.
- [60] E. Martínez Bernabé *et al.*, «Sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas en insuficiencia renal», *Farm. Hosp.*, vol. 38, n.º 3, pp. 216-222, 2014.
- [61] . Ramírez Herráiz, «Evaluación de las intervenciones farmacéuticas en pacientes con insuficiencia renal. Registro en un programa de prescripción electrónica.», *Aten. Farm.*, vol. 189-92, 2010.
- [62] C. Devesa García, C. Matoses Chirivella, L. Peral Ballester, G. Sanz Tamargo, A. Navarro Ruiz, y A. Murcia López, «Atención farmacéutica en pacientes ingresados con insuficiencia renal», *Farm. Hosp.*, vol. 36, n.º 6, pp. 483-491, 2012.
- [63] A. M. Alahdal y A. A. Elberry, «Evaluation of applying drug dose adjustment by physicians in patients with renal impairment», *Saudi Pharm. J.*, vol. 20, n.º 3, pp. 217-220, 2012.
- [64] M. Gorostidi *et al.*, «Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica», *Nefrol. Madr.*, vol. 34, n.º 3, pp. 302-316, 2014.

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



- [65] M. Álvarez de Lara, «Ajuste de fármacos en la insuficiencia renal», *Nefrol. Digit. Sitio Soc. Esp. Nefrol. Dispon. En Httpnefrologiadigital Rev. ComLinks*.
- [66] M. I. Oppenheim *et al.*, «Impact of a computerized alert during physician order entry on medication dosing in patients with renal impairment.», presentado en Proceedings of the AMIA Symposium, 2002, p. 577.
- [67] J. Peterson, V. Colucci, y S. Schiff, «Using serum creatinine concentrations to screen for inappropriate dosage of renally eliminated drugs», *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, vol. 48, n.º 9, pp. 1962-1964, 1991.
- [68] L. Hazell y S. A. Shakir, «Under-reporting of adverse drug reactions», *Drug Saf.*, vol. 29, n.º 5, pp. 385-396, 2006.
- [69] E. Lopez-Gonzalez, M. T. Herdeiro, y A. Figueiras, «Determinants of under-reporting of adverse drug reactions», *Drug Saf.*, vol. 32, n.º 1, pp. 19-31, 2009.
- [70] C. Bailey *et al.*, «Adverse drug event reporting systems: a systematic review», *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2016.
- [71] T. K. Nuckols *et al.*, «The effectiveness of computerized order entry at reducing preventable adverse drug events and medication errors in hospital settings: a systematic review and meta-analysis», *Syst. Rev.*, vol. 3, n.º 1, p. 1, 2014.
- [72] R. Harpaz, W. DuMouchel, P. LePendou, A. Bauer-Mehren, P. Ryan, y N. H. Shah, «Performance of Pharmacovigilance Signal-Detection Algorithms for the FDA Adverse Event Reporting System», *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 93, n.º 6, pp. 539-546, 2013.
- [73] R. Harpaz *et al.*, «Combing signals from spontaneous reports and electronic health records for detection of adverse drug reactions», *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, vol. 20, n.º 3, pp. 413-419, 2013.
- [74] G. Van Valkenhoef, T. Tervonen, T. Zwinkels, B. De Brock, y H. Hillege, «ADDIS: a decision support system for evidence-based medicine», *Decis. Support Syst.*, vol. 55, n.º 2, pp. 459-475, 2013.
- [75] W. B. Runciman, E. E. Roughead, S. J. Semple, y R. J. Adams, «Adverse drug events and medication errors in Australia», *Int. J. Qual. Health Care*, vol. 15, n.º suppl 1, pp. i49-i59, 2003.
- [76] P. Gregg *et al.*, «Medicines and Healthcare products Regulatory Agency».
- [77] M. Madurga, E. Lázaro, G. Martín-Serrano, y M. Quiroga, «El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano: su historia en cifras», *Los Prim.*, vol. 25.
- [78] «USO DE LA HISTORIA CLÍNICA». .
- [79] «DLE: sexo - Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario», *Diccionario de la lengua española*. [En línea]. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=XIApmpe>. [Accedido: 20-jul-2016].
- [80] RANM Real Academia Nacional de Medicina, «Antropometría», *Real Academia Nacional de Medicina*. [En línea]. Disponible en: <http://dtme.ranm.es/accesoRestringido.aspx>. [Accedido: 20-jul-2016].
- [81] F. G. Cunningham, *Williams: obstetrica (23a*. McGraw Hill Mexico, 2011.
- [82] M. Morán Rodríguez, J. Naveiro Rilo, E. Blanco Fernández, I. Cabañeros Arias, M. Rodríguez Fernández, y A. Peral Casado, «Prevalencia y

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO



- duración de la lactancia materna: Influencia sobre el peso y la morbilidad», *Nutr. Hosp.*, vol. 24, n.º 2, pp. 213-217, 2009.
- [83] P. D. Roberto, L. Z. L. Fernando, y C. M. Emilio, «Concordancia entre el diagnóstico médico y la codificación de informática, considerando el CIE-10, en la consulta externa de pediatría en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima-Perú.», *Rev Med Hered*, vol. 16, n.º 4, p. 239, 2005.
- [84] H. A. Harper *et al.*, *Harper: Bioquímica ilustrada/Bioquímica ilustrada*. e-libro, Corp., 2013.
- [85] E. Villamañán, D. González, E. Armada, M. Ruano, R. Álvarez-Sala, y A. Herrero, «Juego de patentes. Sobre medicamentos genéricos y biosimilares», *Rev. Calid. Asist.*, vol. 31, n.º 2, pp. 99-105, 2016.
- [86] C. P. V. González, J. F. Fitzgerald, y J. A. Bermúdez, «Definición de medicamento genérico: ¿ un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la Región de las Américas», 2006.
- [87] S. C. Ruminot, «Medicamentos genéricos», *Cuad Méd Soc Chile*, vol. 46, n.º 3, pp. 205-211, 2006.
- [88] M. V. Saladrigas, «El sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano», *Panace*, vol. 5, n.º 15, p. 59, 2004.
- [89] Hernández, Abel, *Farmacología General*. D.F.: McGRAW-HILL, 2014.
- [90] M. Fernández-Gallardo, «LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS CON REGISTRO DE SU INDICACIÓN TERAPÉUTICA», *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla- LaMancha*, 2013. [En línea]. Disponible en:
http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/3.boletin_prescripcion_de_medicamentos.pdf. [Accedido: 20-jul-2016].
- [91] T. D. Arias y J. L. Tapia, *Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso*. Pan American Health Org, 1999.
- [92] M. Estrada Campmany, «márgenes terapéuticos. Causas y detección de problemas», *Offarm*, vol. 25, n.º 5, pp. 76-80, 2006.
- [93] M. G. Úbeda, L. D. T. de Cepeda, A. de Lorenzo Pinto, y F. T. Gómez, «Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo», *Farm. Hosp.*, vol. 38, n.º n04, pp. 364-378, 2014.
- [94] O. Vera Carrasco, «USO DE FÁRMACOS EN EL EMBARAZO», *Rev. Médica Paz*, vol. 21, n.º 2, pp. 60-76, 2015.
- [95] E. R. NEWTON y T. W. HALE, «Drugs in Breast Milk», *Clin. Obstet. Gynecol.*, vol. 58, n.º 4, pp. 868-884, 2015.
- [96] L. Vorvick, «Contraindicaciones: MedlinePlus enciclopedia médica», *MedlinePlus enciclopedia médica*, 2015. [En línea]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002314.htm>. [Accedido: 20-jul-2016].
- [97] J. Flórez, J. A. Armijo, y Á. Mediavilla, «Farmacología humana», *Masson*, 2014.
- [98] B. G. Katzung, S. B. Masters, A. J. Trevor, y H. B. V. Zeballos, *Farmacología básica y clínica*. Mcgraw-hill, 2013.
- [99] R. P. de Armonización, «Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas».

AUTORES:

GEOVANNY PATRICIO BARRERA LUNA
JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO