

IDENTIFICACION DE LOS FÁRMACOS QUE GENERAN CON MAYOR  
FRECUENCIA INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS,  
HOSPITALIZADOS EN LA FUNDACIÓN VALLE DE LILI

DIANA MARCELA MARTÍNEZ ROCHA

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES  
DEPARTAMENTO CIENCIAS QUÍMICAS  
PROGRAMA QUÍMICA FARMACÉUTICA  
SANTIAGO DE CALI  
2013

IDENTIFICACION DE LOS FÁRMACOS QUE GENERAN CON MAYOR  
FRECUENCIA INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS,  
HOSPITALIZADOS EN LA FUNDACIÓN VALLE DE LILI

DIANA MARCELA MARTÍNEZ ROCHA

Proyecto de grado

Tutor del proyecto de Investigación:  
Dr. Jorge Hernán Ramírez

UNIVERSIDAD ICESI  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES  
DEPARTAMENTO CIENCIAS QUÍMICAS  
PROGRAMA QUÍMICA FARMACÉUTICA  
SANTIAGO DE CALI  
2013

## TABLA DE CONTENIDO

|  |    |
|--|----|
| 1. RESUMEN DEL PROYECTO.....   | 6  |
| 2. INTRODUCCION.....   | 7  |
| 3. ESCRIPCION DEL PROYECTO .....   | 9  |
| 3.1 JUSTIFICACION E IMPORTANCIA QUE EL TRABAJO TIENE EN EL CAMPO PROFESIONAL:.....   | 9  |
| 3.2 MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE .....  | 11 |
| 3.2.1 INSUFICIENCIA RENAL.....   | 11 |
| 3.2.2 NEFROTOXICIDAD.....  | 13 |
| 3.2.3 USO DE FARMACOS EN NIÑOS .....   | 14 |
| 3.2.4 FARMACOS NEFROTOXICOS.....   | 15 |
| 3.2.5 ESTUDIOS CLINICOS.....   | 16 |
| 3.3 OBJETIVOS .....  | 19 |
| 2.3.1 OBJETIVO GENERAL.....  | 19 |
| 2.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....  | 19 |
| 3.4 METODOLOGIA.....   | 20 |
| 3.5 RESULTADOS.....  | 27 |
| 3.5.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN QUE PRESENTA INSUFICIENCIA RENAL POR LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POTENCIALMENTE NEFROTÓXICOS ..... | 27 |
| 3.5.2 PORCENTAJE DE FÁRMACOS NEFROTÓXICOS.....   | 31 |
| 3.5.3 NEFROTOXICIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS (AKI) .....  | 33 |
| 3.5.4 FACTORES DE RIESGO QUE GENERAN NEFROTOXICIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS .....   | 36 |
| 3.6 ANALISIS DE RESULTADOS.....  | 37 |
| 3.7 CONCLUSIONES.....  | 42 |
| 3.8 DISPOSICIONES VIGENTES.....  | 43 |
| 4. ANEXO 1 .....   | 44 |
| 4. REFERENCIAS .....   | 47 |

## LISTA DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1: Ingreso de pacientes a la FDV .....  | 27 |
| Tabla 2 :Edad de los pacientes.....   | 28 |
| Tabla 3: Distribución de los episodios según edad y sexo.....   | 29 |
| Tabla 4 Dias de tratamiento que recibieron los pacientes .....  | 29 |
| Tabla 5 Exposicion de farmacos .....  | 30 |
| Tabla 6 Fármacos nefrotóxicos administrados en pacientes pediátricos de acuerdo al número de fármacos por episodios .....         | 31 |
| Tabla 7 Relación del sexo con el AKI .....  | 33 |
| Tabla 8 Relación de los días del tratamiento con el AKI.....  | 33 |
| Tabla 9 Relación Aquí con el numero de fármacos administrados .....   | 34 |
| Tabla 10 Pacientes con AKI por la administración de fármacos neurotóxicos .....   | 35 |
| Tabla 11 Factores de riesgo que generan nefrotoxicidad en pacientes pediátricos   | 36 |
| Tabla 12 Medicamentos potencialmente nefrotóxicos (Lopera. JM 2009) & (Paraíso. P, Fernández F, Martín. A & García. J, 2007 ..... | 44 |
| Tabla 13 Clasificación de fármacos potencialmente nefrotóxicos (deBroe ME, Porter GA, Bennett WM& Verpooten GA 2003).....         | 45 |

Tabla 14 Causas de insuficiencia renal en niños (Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR, 1998). ..... 46

## 1. RESUMEN DEL PROYECTO

La insuficiencia renal es uno de los problemas que más se presenta en la actualidad en niños y adultos por el uso inadecuado de los medicamentos, ya sea por su uso prolongado o la falta de información de los antecedentes del paciente, es decir, el resultado de creatinina fuera del rango deseado indicando que el paciente tiene falla renal. Por esta razón se realizó una investigación con el objetivo de determinar la frecuencia con que se presenta la insuficiencia renal asociada a la administración de fármacos nefrotóxicos en pacientes pediátricos, hospitalizados en la Fundación Valle de Lili, durante el periodo de junio 2011 y marzo 2012.

Abordar el tema de insuficiencia renal en pacientes pediátricos es uno de los temas que actualmente está siendo investigado para conocer que medicamentos generan con mayor frecuencia daño renal, debido a la nefrotoxicidad que se presenta por la administración de algunos medicamentos en pacientes pediátricos, por el uso en exceso que puede generar complicaciones en la vida del paciente y en algunos casos la muerte.

Este proyecto involucró la recolección de información a través de historias clínicas sistematizadas para evaluar el porcentaje de fármacos nefrotóxicos que se incluyen en la terapia farmacológica del paciente pediátrico y factores de riesgo que conllevan a la aparición de la falla renal. También se realizó un listado de medicamentos administrados, en pacientes que fueron hospitalizados en pediatría general y recibieron uno o varios medicamentos potencialmente nefrotóxicos (Aminoglucósidos, amfotericina B, antibióticos betalactámico, ciclosporina A, cisplatina, ifosfamida, anti-inflamatorios no esteroideos, vancomicina, furosemida, aciclovir), que fueran mayores de un mes y menores de 18 años. Incluyendo pacientes con función renal normal y con insuficiencia renal crónica estadios I, II y III, que tengan por lo menos un resultado de creatinina en su historia. Este estudio no se realizó en pacientes con insuficiencia renal crónica estadios IV y V.

Este proyecto permitió realizar un estudio retrospectivo preliminar para evaluar el riesgo de lesión renal aguda asociada al uso de fármacos nefrotóxicos en un hospital de alto nivel de complejidad.

Palabras clave: Insuficiencia renal aguda, nefrotoxicidad, reacciones adversas renales, medicamento.

## 2. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal en niños, ha generado una gran preocupación en la comunidad científico-médica y la población, que se han visto afectadas por esta problemática debido a la nefrotoxicidad que se presenta por la administración de algunos medicamentos en pacientes pediátricos por un tiempo prolongado, generando a su vez falla renal. Estos pacientes requieren de un mayor control en el momento de administrar un medicamento, para evitar la acumulación del fármaco en el organismo y aparición de reacciones adversas que afecta la calidad de vida de los niños (Valsecia. M & Malgor. L ,2008)

Es de vital importancia para el desarrollo de este proyecto, tener claro el efecto que tiene un medicamento en pacientes pediátricos, como funciona dentro de su organismo y las principales características que se debe tener en cuenta en el momento de la prescripción y administración de estos medicamentos. También es importante tener en cuenta que la mayoría de los fármacos existentes en el mercado muchos de ellos pueden generar reacciones adversas en los niños, razón por la cual se debe realizar una selección de los principales fármacos nefrotóxicos que afectan la vida del paciente, para evitar esta clase de complicaciones.

La nefrotoxicidad son alteraciones funcionales y estructurales del riñón generadas por sustancias químicas, farmacológicas o biológicas. Cuando se presenta este problema se afecta la eliminación de los productos de desecho, pues el sistema renal es la principal vía de eliminación de muchos fármacos y metabolitos. (Calderón. C, Guzmán. G, sarmiento. JC, Gómez. D & Joya. A .2011). Este proyecto involucró la recolección de información a través de historias clínicas sistematizadas para evaluar el porcentaje de fármacos nefrotóxicos que se incluyen en la terapia farmacológica del paciente pediátrico.

Para el desarrollo del proyecto se realizó un estudio retrospectivo diseñado para evaluar inicialmente el riesgo de insuficiencia renal aguda (IRA) asociado con la administración de fármacos nefrotóxicos en pacientes pediátricos hospitalizados en La Fundación Valle de Lili.

Por medio de los datos clínicos y sociodemográficos, almacenados en los registros médicos electrónicos de SAP, de pacientes pediátricos (de 1 mes a 18 años de edad) que recibieron medicamentos nefrotóxicos en el Hospital Universitario Fundación Valle del Lili durante junio 2011-marzo 2012 se analizaron para determinar el riesgo de lesión renal aguda, determinada por un aumento del 50% de la creatinina respecto a los valores basales.

El proyecto tuvo como finalidad determinar, para el año 2012, con qué frecuencia y severidad se presentan reacciones adversas relacionadas con medicamentos por el uso inadecuado en pacientes pediátricos hospitalizados en la Fundación, creando una base de datos con una serie de variables que permitiría en un futuro realizar un estudio prospectivo.

El trabajo de investigación hace parte del estudio titulado: A retrospective study to assess the risk of acute kidney insufficiency (aki) in pediatric patients hospitalized at a fourth health level - Cali Colombia.

### **3. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

#### **3.1 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA QUE EL TRABAJO TIENE EN EL CAMPO PROFESIONAL**

Actualmente, la insuficiencia renal es un problema de salud que está afectando la calidad de vida de algunas personas como en este caso niños, dado que, esto conlleva a disminuir la utilización de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, porque la utilización de estos fármacos está generando falla renal en estos pacientes.

Estos fármacos de uso común pueden producir una enfermedad renal asociada a la disminución de la función renal, afectando la eliminación de sustancias y fármacos cuya acumulación provoca toxicidad a nivel de diferentes partes del riñón (Morales. J, 2010). Siendo este un problema que afecta a toda la población mundial, ya que no solamente se puede presentar en niños sino también en adultos, por esta razón es necesario, encontrar estrategias que permitan el uso adecuado y controlado, evitando la muerte de personas que tienen en su terapia farmacológica medicamentos neurotóxicos administrados por un tiempo prolongado.

Era de vital importancia para el desarrollo de este proyecto, tener claro el efecto que tiene un medicamento en pacientes pediátricos, como funciona dentro de su organismo y las principales características que se debe tener en cuenta en el momento de su prescripción y administración, por lo tanto fue necesario tener presente que algunos fármacos que se encuentran en el mercado pueden generar reacciones adversas en niños, razón por la cual se realizó una selección de los principales fármacos nefrotóxicos que afectan la vida del paciente y principales factores de riesgo que generan la falla renal.

Para nadie es un secreto que uno de los mayores problemas que se presenta en el campo de la salud son las reacciones adversas a medicamentos, causas importantes de morbilidad en pacientes pediátricos debido a que la evaluación de nuevos fármacos son realizados en adultos. La solución a este problema por algunos profesionales de la salud es diseñar nuevas estrategias para la prevención de errores de medicación en todos los centros de salud que incluyen nivel I, II, III y IV, siendo el nivel I y II los más expuestos a presentar errores en la medicación.

Los riñones son órganos sensibles a la acción de fármacos que pueden ser afectados por la administración de medicamentos que se usan en la práctica clínica generando un daño significativo en su estructura y por lo tanto en su función. Otros medicamentos, pueden llegar a generar una nefrotoxicidad de carácter funcional. Es importante destacar que al ser la función renal un mecanismo importante en

eliminación de fármacos, los riñones son susceptibles a la lesión inducida por medicamentos (Calderón. C, Guzmán. G, sarmiento. JC, Gómez. D & Joya. A, 2011). Por esta razón consideró que el principal aporte de este proyecto al conocimiento es ofrecer una posibilidad de mejorar el uso de medicamentos específicamente los asociados a fármacos potencialmente nefrotóxicos en pacientes pediátricos mayores a 1 mes y menores a 18 años, identificando los principales fármacos nefrotóxicos que afectan la calidad de vida de estos pacientes, para que al momento de la prescripción y administración sean tenidos en cuenta.

## 3.2 MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

Actualmente, se ha generado una gran preocupación en la comunidad científico-médica, debido a la nefrotoxicidad que se ha presentado por la administración de algunos medicamentos en pacientes pediátricos, por su uso en exceso que inducen nefrotoxicidad, generando a su vez en los pacientes que se le administra estos medicamentos falla renal requiriendo de un mayor control en el momento de administrar un medicamento con una determinada dosis, que puede llegar a crear una acumulación en el organismo y aparición de reacciones adversas que afectan la calidad de vida de los niños.

Para conocer a cerca de los principales problemas que se presentan en estos pacientes por acumulación del fármaco en el organismo, es necesario definir algunos conceptos que darán un panorama general de la problemática, Iniciando con la definición de riñón, su función y en qué consiste la insuficiencia renal. Después, definir que es nefrotoxicidad, cual es la incidencia en los niños, que reacción adversa se presenta por la administración de estos medicamentos y se justificara porque es necesario estudiar la nefrotoxicidad de medicamentos en pacientes pediátricos.

### 3.2.1 INSUFICIENCIA RENAL

El riñón es el órgano excretor del organismo, filtra la sangre del sistema circulatorio y elimina los desechos mediante la orina, por medio de la filtración, reabsorción y excreción que realiza el organismo. Este órgano interviene en la eliminación de los desechos del metabolismo y en la regulación del equilibrio hidroelectrolítico, siendo la principal vía de eliminación de muchos fármacos.

Los riñones filtran los desechos, las toxinas y el exceso de fluido de la sangre. Cuando los riñones comienzan a deteriorarse, se necesita de un tratamiento para evitar que en el momento de la administración de un medicamento no se acumule en el organismo y por la alta concentración de estos fármacos generen reacciones adversas que afectara la calidad de vida del paciente.

Por esta razón es necesario realizar pruebas de laboratorio que permitan: 1) Detección precoz de la lesión renal 2) Localizar anatómicamente el lugar donde se genera el daño 3) Determinar la principal causa de la aparición de la falla renal, que se puede presentar por la administración del medicamento por un tiempo prolongado (Echavarría E. 2007).

El riñón es un órgano muy sensible a las sustancias tóxicas por su vascularización y su función como depurador de sustancias. Por lo tanto es vulnerable a la acción de determinados fármacos cuya administración puede llegar a provocar una falla renal, este órgano presenta con mayor frecuencia daño en su estructura y función

por el uso de fármacos en el tratamiento de las enfermedades que presenta el paciente (Calderón. C, Guzmán. G, sarmiento. JC, Gómez. D & Joya. A .2011). Los medicamentos utilizados en pacientes pediátricos pueden llegar a ser potencialmente nefrotóxicos por su uso prolongado, por esta razón es necesario realizar un control desde el momento en que se prescribe el medicamento hasta que se le administre al paciente.

Cuando una persona presenta insuficiencia renal, pierde la capacidad de realizar la función depurativa y excretora. En algunos pacientes se puede presentar de manera silenciosa y se detecta por exámenes de laboratorio, principalmente de creatinina presentando síntomas cuando el daño renal ya es progresivo y requiera un trasplante.

Existen dos tipos de insuficiencia renal, la aguda que es el deterioro de la función renal en un tiempo corto y la crónica que es el deterioro progresivo en un periodo largo.

La insuficiencia renal aguda es un síndrome clínico caracterizado por el deterioro rápido en un tiempo corto de la función renal con una reducción de por lo menos 50% de la tasa de filtración glomerular, que afecta la capacidad de los riñones para eliminar los solutos del organismo. Esta enfermedad es muy frecuente en el medio hospitalario, su etiología es muy variable y afecta a pacientes de todas las especialidades, sin importar la edad, sexo, peso, entre otros (Mejía. G, 2012). Por esta razón es necesario que el médico que esté tratando al paciente, tenga un conocimiento adecuado y suficiente sobre este síndrome para realizar correctamente su tratamiento e implementar acciones que conduzcan a disminuir su prevalencia y no genere la aparición de este síndrome por la administración de fármacos que son considerados nefrotóxicos

La insuficiencia renal Crónica (IRC) es una condición clínica que se caracteriza por el deterioro progresivo y permanente en un periodo largo, sin importar cuál sea la causa. Los pacientes con compromiso leve suelen ser asintomáticos y difíciles de identificar, su detección depende del factor de riesgo y conocer si la población es susceptible a esta enfermedad. La insuficiencia renal genera compromiso de diferentes sistemas, dentro de los cuales tenemos el aparato cardiovascular, sistema hematológico, endocrino, gastrointestinal, entre otros (Torres. R & Ruiz. M, 2012)

La IRC es una enfermedad progresiva y se piensa que una vez que se inicia es inevitable detenerla, aunque se utilice un tratamiento fuerte; esta llega hasta su etapa final. Depende de muchos factores de riesgo, pero el más importante es la proteinuria que es la presencia de proteína en la orina y la hipertensión. La diferencia principal de la IRC de adultos y niños es, la edad, la etiología, anomalías genéticas de nacimiento y factores adquiridos de los padres (Restrepo J, 2007)

Otro mecanismo que se ve afectado cuando una persona presenta insuficiencia renal es la depuración urinaria que se genera cuando la concentración de un fármaco aumenta en función inversa a la reducción del filtrado glomerular; si la filtración glomerular está muy disminuida, la repetición de las dosis originará en el organismo un aumento de la concentración del medicamento, generando reacciones adversas que ello conlleva. En el momento de administrar un medicamento que puede generar daño en el paciente, es necesario tener en cuenta que la tasa de filtración glomerular del organismo no sea menor a 50 mL/minuto (Valsecia. M& Malgor. L ,2008)

Los factores que influyen en la aparición de las enfermedades renales son muy variados; algunos son como la edad, sexo, otros relacionados con los hábitos o comportamientos que se ven reflejados en el estilo de vida que lleva el paciente o exposición al medio ambiente y en algunos casos se puede generar por herencia familiar ( Gamarra. G& Díaz. F, 2012).

### 3.2.2 NEFROTOXICIDAD

Son alteraciones funcionales y estructurales del riñón generadas por sustancias químicas, farmacológicas o biológicas. Cuando se presenta insuficiencia renal por medicamentos potencialmente nefrotóxicos se afecta la eliminación de los productos de desecho, pues el sistema renal es la principal vía de eliminación de muchos fármacos y metabolitos.

La nefrotoxicidad se puede presentar por la administración oral, intravenosa o absorción de un fármaco, una sustancia química o un agente biológico que puede llegar hacer daño en el organismo (Lopera. JM, 2009).

La nefrotoxicidad generada por medicamentos es una causa común de lesión aguda del riñón, siendo, en la mayoría de los casos, producida por la administración de una dosis determinada que en un momento puede ser previsible y evitable (Perazella. M. 2009).

Por esta razón, es necesario conocer la función renal del niño antes de la prescripción de un fármaco nefrotóxico. En el momento de la administración es importante tener acceso a la información sobre las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos que se encuentran en el sistema de salud, teniendo siempre presente las medidas preventivas para el paciente.

El comportamiento de un fármaco en los pacientes con insuficiencia renal tiende a tener concentraciones plasmáticas más elevadas que en personas con función renal normal a dosis similares, también se prolonga la vida media de del fármaco y acumulación de este en el organismo, por lo tanto es necesario ajustar la dosis y controlar los niveles plasmáticos (Valsecia. M& Malgor. L ,2008).

### 3.2.3 USO DE FÁRMACOS EN NIÑOS

La insuficiencia renal aguda (IRA), es un síndrome clínico que se presenta con mayor frecuencia en pacientes pediátricos, esta patología consiste en el deterioro imprevisto de la función renal a corto plazo; es una complicación de muchas enfermedades en la edad pediátrica, por lo que su incidencia se presenta a más del 30 % de pacientes que se encuentren en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Su morbilidad y mortalidad representa el 5 % de los ingresos hospitalarios y el 30 % de los casos que requieren ingreso a la UCI. (Espino Hernández. M, Antón Gomero M, García J, Rey Galán C. & Medina Villanueva A. 2000)

Muchos medicamentos pueden causar lesiones renales agudas en niños, algunos factores como la edad por sus características farmacocinéticas, la farmacogenética, la dosis y la interacción de medicamentos pueden influir o determinar la gravedad nefrotóxica (Patezer L, 2008).

La enfermedad renal y el grado de afectación funcional del riñón puede ser afectado por la prescripción de fármacos nefrotóxicos a estos pacientes, cuyo daño se debería tener en cuenta antes de su administración y conocer si los fármacos se eliminan por la vía renal, pues la cantidad de este fármaco puede aumentar en la sangre si el paciente presenta falla renal, teniendo presente que el organismo de un niño se encuentra menos desarrollado que el de un adulto.

La administración de medicamentos en niños es diferente a la de un adulto debido a los cambios fisiológicos del riñón que depende de la farmacocinética y farmacodinamia del organismo. Cuando se habla de Farmacocinética se relaciona a la capacidad hepática y renal de eliminación del fármaco, disminución en la capacidad de unión del fármaco a proteínas plasmáticas, volumen de distribución, inmadurez enzimática y variación en las rutas metabólicas.

La mayoría de los fármacos se eliminan por vía renal. La maduración de la función renal se inicia en el embarazo y termina en la primera infancia. Durante el crecimiento del niño se presenta cambios importantes en la eliminación renal de los fármacos. Este proceso va madurando cuando se inicia el aumento del gasto cardíaco, la reducción de la resistencia vascular, que se presenta rápidamente en la primera semana de vida y lentamente hasta alcanzar los valores del adulto, en 3 a 6 meses (Saavedra I, Quiñones I, Saavedra M, Sasso J, León J & Roco A. 2008)

Muchos fármacos antimicrobianos se eliminan por filtración glomerular por lo que en los primeros meses de la vida se afecta de forma importante su farmacocinética. Esto es especialmente significativo para los fármacos que tienen márgenes terapéuticos estrechos, como el caso de los glucopéptidos y los aminoglucósidos que tienden a acumularse en el organismo. La función tubular en el momento del nacimiento es más inmadura que la filtración glomerular y su maduración algo más

lenta. De esta forma, en el neonato puede estar reducida la secreción activa de algunos antibióticos como las penicilinas y las cefalosporinas. (Saavedra I, Quiñones I, Saavedra M, Sasso J, León J & Roco A. 2008)

Por lo anterior, es importante conocer y vigilar la función renal en el momento de administrar un fármaco, pues la dosificación a emplear puede ser diferente si la función renal está alterada por no haber alcanzado aun su suficiente maduración.

En la farmacodinamia se presentan posibles alteraciones del crecimiento, desarrollo y maduración sexual, con mayor sensibilidad a la acción de algunos fármacos. Por lo anterior, es necesario tener en cuenta que estos cambios en el organismo de un niño hacen que el pediatra realice ajuste de dosis en fármacos potencialmente nefrotóxicos y en algunos casos limitar su uso.

Cuando un paciente presenta falla renal por la administración de un fármaco puede contribuir de manera directa a producir cambios farmacocinéticos, como una menor eliminación, debido a que procesos de absorción, distribución o biotransformación se alteran.

En pacientes con enfermedades renales no solo se debe tener en cuenta la disminución de la filtración glomerular, sino también el incremento de la sensibilidad a ciertos fármacos, su efectividad, absorción y la mala toleración que puede generar reacciones adversas.

La vida media de los fármacos que se eliminan principalmente por el riñón, es inversamente proporcional a la filtración glomerular. Por ello, el paciente que presente insuficiencia renal debe realizar en primer lugar la valoración de su función renal, midiendo la capacidad de filtración del glomérulo y determinando la creatinina plasmática (Valsecia. M& Malgor. L ,2008), pues conocer la concentración de creatinina en el organismo permite monitorizar el funcionamiento de los riñones.

#### 3.2.4 FARMACOS NEFROTOXICOS

Para reconocer y prevenir el daño renal provocado por medicamentos es necesario tener conocimiento sobre que fármacos son potencialmente nefrotóxicos y los factores de riesgo que presenten los pacientes pediátricos.

Los principales mecanismos nefrotóxicos que se pueden presentar por la administración de estos fármacos son la toxicidad sobre las células tubulares, la alteración de la hemodinámica intrarrenal, la obstrucción tubular y el desarrollo de una respuesta inmune. (Paraíso. P, Fernández F, Martín. A & García. J, 2007) Los fármacos que presentan estas alteraciones se encuentran en la tabla 12 (Anexo 1), explican el mecanismo de acción y nefrotóxico de cada medicamento.

La Nefrotoxicidad se genera por la acción de un medicamento en cualquier estructura del riñón. En este grupo se encuentran los AINE, los antibióticos particularmente los aminoglucósidos y anfotericina, medicamentos antineoplásicos, analgésicos, los inhibidores de la Calcineurina(ciclosporina y tacrolimus) que pueden poner en peligro la vida del paciente, si se utiliza altas dosis y por un tiempo prolongado( Mejía. G, 2012).

### 3.2.5 ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios retrospectivos en pediatría han demostrado que la incidencia de la disminución repentina de la filtración glomerular en pacientes pediátricos que han estado en la UCI está entre 8%-30% y los recién nacidos tienen mayores tasas de disminución de filtración glomerular sobre todo después de la cirugía cardíaca, asfisia severa o nacimiento prematuro (Patezer L, 2008). Aunque autores mediante análisis concluyeron que los fármacos nefrotóxicos se utilizan más a menudo en niños con lesión renal aguda y también en pacientes que aun no presentan la falla renal, pero por tener un tratamiento prolongado con este tipo de fármacos pueden llegar a presentar insuficiencia renal.

Estudios realizados en el Hospital infantil Norte en Santiago de Cuba indica que los pacientes que se ven afectados con mayor frecuencia son del sexo masculino(58,3%) y menores de 1 año (41,7%) y la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal presentaron una estadía hospitalaria más de 8 días (67%). (Mancebo. Y, Quiñones M & Lebeque M, 2013)

La investigación realizada en una Unidad de Cuidados Intensivos de Ciudad de la Habana se observó, al igual que en el hospital infantil, que los pacientes con falla renal aguda, la mayoría son de sexo masculino (63,0 %) y algunos nefrólogos plantean que las causas prerrenales son los desencadenantes más frecuentes de la insuficiencia renal aguda en recién nacidos y lactantes (85,0 %). (Mancebo. Y, Quiñones M & Lebeque M, 2013)

La Tabla 13 (ANEXO 1) realiza una clasificación de los fármacos que generan insuficiencia renal sobre los mecanismos fisiopatológicos.

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antibióticos, anfotericina B, agentes antivirales, inhibidores de la enzima convertidora (IECA), los inhibidores de la calcineurina, medios de contraste radiológicos y citostáticos son los fármacos que con mayor frecuencia están indicados a generar falla renal como factor de riesgo significativo en los niños. (deBroe ME, Porter GA, Bennett WM & Verpooten GA 2003)

Otros estudios han indicado que la incidencia de la falla renal en niños varía en un amplio rango en distintas series. En unidades de cuidados intensivos oscila entre el

2,5 y el 24% del total de pacientes ingresados. En un trabajo multicéntrico de varias unidades españolas fue del 2,5%(Medina Villanueva A, López-Herce Cid J, López Fernández, Antón Gamero M, Concha Torre A & Rey Galán C 2004). En un estudio conjunto de centros pediátricos de la Comunidad de Madrid, el 0,2% del total de niños hospitalizados presentaron falla renal (Estepa R, Galarón P, Gallego N, Martínez Débora J, Muley R & Peña A., 1995).

Un estudio publicado en el 2005 de Houston, Texas, EE.UU., determino que las causas más comunes de falla renal aguda en niños hospitalizados fueron la isquemia renal (21%), agentes farmacológicos (16%) y sepsis (11%). Pacientes con enfermedad renal primaria representaron sólo el 7% de todos los casos( Hui-Stickle S, Brewer ED & Goldstein SL .2005). La incidencia de falla renal en niños se puede explicar por las distintas características según su nivel y población de referencia y por la falta de uniformidad de criterios en el diagnóstico.

En la tabla 14 (ANEXO 1) se exponen las causas más comunes de falla renal en niños. La frecuencia de esta enfermedad varía con la edad, principalmente en el período neonatal se presentan factores de riesgo como sepsis, malformaciones y cirugía cardíacas, hemorragia neonatal, malformaciones renales y también se puede generar falla renal por la administración de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) con o sin diuréticos Asa, principalmente furosemida (Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR, 1998).

Para evitar las reacciones adversas generadas por la administración de medicamentos nefrotóxicos es necesario que todos los centros de salud cuenten con un programa de farmacovigilancia que permita estudiar y controlar el uso de estos medicamentos. La farmacovigilancia ha contribuido al desarrollo de medidas regulatorias relacionadas con la autorización del uso, comercialización de medicamentos nefrotóxicos y además vigila la aparición de posibles efectos indeseables después de su administración (Machado. J, Giraldo. C & Moncada, JC, 2010)

Todo medicamento considerado nefrotóxico debe seguir un monitoreo de seguridad desde su desarrollo y durante todo su ciclo de vida. El centro de salud debe realizar actividades para la detección, valoración, comprensión y prevención de los eventos adversos que pudieran presentarse con el uso de estos medicamentos. (CIEMPS, 2010).

La farmacovigilancia es una responsabilidad que comparten los médicos, los químicos farmacéuticos, las autoridades sanitarias y los pacientes. Las actividades realizadas por la Farmacovigilancia, favorecen el uso adecuado y seguro de los medicamentos en beneficio de nuestra salud. Por esta razón el manejo de la insuficiencia renal aguda se apoya en 3 pilares fundamentales: prevención, tratamiento conservador y tratamiento sustitutivo de la función renal. Prevenir es

reconocer los pacientes de riesgo y evitar mediante tratamiento rápido, seguro y eficaz la aparición del daño renal y el avance de la enfermedad. (María M, Espino Hernández, Antón Gomero M, García J, Rey Galán C & Medina Villanueva A. 2000).

### **3.3 OBJETIVOS**

#### **2.3.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar con qué frecuencia se presenta la nefrotoxicidad generada por la administración de fármacos en pacientes pediátricos no críticos, hospitalizados en la Fundación Valle de Lili, durante el periodo de junio 2011 y marzo 2012.

#### **2.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 2.3.2.1 Describir la población que presentan insuficiencia renal por la administración de fármacos potencialmente nefrotóxicos.
- 2.3.2.2 Determinar el porcentaje de fármacos nefrotóxicos que se utilizan en la terapia farmacológica de pacientes hospitalizados
- 2.3.2.3 Determinar con qué frecuencia los fármacos generan nefrotoxicidad en pacientes pediátricos.
- 2.3.2.4 Evaluar de forma exploratoria los factores de riesgo que generan nefrotoxicidad en pacientes pediátricos

### 3.4 METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo diseñado para evaluar inicialmente el riesgo de insuficiencia renal aguda (IRA) asociado con la administración de fármacos nefrotóxicos en pacientes pediátricos hospitalizados en Valle de Lili, una clínica de cuarto nivel en Cali, Colombia.

Inicialmente se realizó un listado de medicamentos que generan nefrotoxicidad en un paciente pediátrico (dosis, vía y frecuencia de administración); estos medicamentos se seleccionaron de acuerdo a la búsqueda bibliográfica que se realizó antes de iniciar con el desarrollo del proyecto. Posteriormente el personal encargado de los registros de SAP seleccionó las historias clínicas de pacientes que habían recibido al menos una dosis de un fármaco potencialmente nefrotóxico, que tenga por lo menos un resultado de creatinina suministrado por el laboratorio clínico y hayan sido hospitalizados en la sala de pediatría general (4° piso) durante el periodo de junio 2011 y Marzo 2012.

Este listado fue administrado por el personal del área de farmacia, que seleccionó los pacientes de función renal normal y con insuficiencia renal crónica estadio I, II y III. Este estudio no se realizó en pacientes con insuficiencia renal crónica estadios IV y V.

Luego se realizó un análisis descriptivo de los pacientes entre un mes y 18 años de edad al ingreso al servicio. Después se seleccionaron los pacientes que recibieron al menos una dosis de un medicamento potencialmente nefrotóxico, como: aminoglucósidos, amfotericina B, antibióticos betalactámico, ciclosporina A, cisplatina, ifosfamida, anti-inflamatorios no esteroideos, vancomicina, furosemida y aciclovir.

Los datos clínicos permitieron identificar los principales medicamentos que generan falla renal en pacientes pediátricos en el Hospital Universitario Fundación Valle del Lili durante junio 2011-marzo 2012. Este estudio permitió determinar el riesgo de lesión renal aguda, determinada por un aumento del 50% de la creatinina respecto a los valores basales.

Después se evaluó los resultados de creatinina antes y después de la administración de medicamentos potencialmente nefrotóxicos de los pacientes seleccionados, para poder determinar que niños presentaban falla renal.

Con las historias clínicas de pacientes que cumplían los criterios de selección, se busco la información registrada y se digito en un formato previamente diseñado y probado en el sistema BDClinic (base de datos). El proceso de digitación tuvo como objetivo el reconocimiento de los pacientes y el diligenciamiento de la información requerida.

Las tablas de frecuencias obtenidas se utilizaron para describir la distribución de la población teniendo en cuenta variables como los días de hospitalización, edad del paciente, sexo, antecedentes del paciente antes de presentar la falla renal por la administración de medicamentos por un determinado tiempo, numero de caso por la administración del medicamento y exposición de estos por un determinado tiempo.

Las variables cuantitativas como la edad, días de hospitalización, peso, días totales de administración del fármaco y datos de creatinina, se describen mediante la identificación de la zona de distribución, identificando el numero de episodios que se ve afectado por la administración de medicamentos nefrotóxicos y por medio del vapor p identificar como el sexo, edad, días de hospitalización influyen o no en la aparición de falla renal.

Para llevar a cabo la realización del proyecto no solo se tuvo en cuenta la toxicidad que podía generar los medicamentos en pacientes pediátricos, también se tenía presente las siguientes variables (encuesta de nefrotoxicidad) que se ingresó en la BD Clinic para digitar los datos.

## **ENCUESTA NEFROTOXICIDAD 4 PISO PEDIATRIA**

### **I- DATOS GENERALES**

1. Número de episodio
2. Fecha de ingreso
3. Fecha de egreso
4. Edad (meses)
5. Peso (kilogramos)

### **II- ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS**

6. Post trasplante renal
7. Malformación renal y/o vías urinarias
8. Falla renal aguda (hasta 3 meses previos)
9. Falla renal crónica estadios 1 y 2

**III- FACTORES DE RIESGO ACTUALES:** para marcar SI o NO

10. Deshidratación
11. Hipovolemia
12. Trastornos electrolíticos
  - Hipocalcemia < 3.2 SI-NO
  - Hiponatremia <136 SI-NO
  - Hipomagnesemia <1.71 SI-NO
13. Infección urinaria
14. Sepsis
15. Falla renal aguda
16. Cirugía cardíaca reciente
17. Síndrome lisis tumoral
18. Exposición a nefrotóxicos en los últimos 7 días
19. Shock cardiogénico
20. Shock séptico
21. Shock anafiláctico
22. Shock hipovolémico
23. Desnutrición

#### **IV- DIAGNÓSTICOS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN**

Libre, con hipervínculo a CIE 10 para buscar dx

#### **V-FARMACOLÓGICOS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN**

- 24. Exposición a medicamentos
- 25. Total días donde recibió 1 nefrotóxico
- 26. Total días donde recibió 2 nefrotóxicos simultáneamente
- 27. Total días donde recibió 3 nefrotóxicos simultáneamente

#### **VI- FARMACOS NEFROTÓXICOS**

##### **PRIMER MEDICAMENTO**

- 28. Nombre del medicamento
  - 28.1. Días totales de tratamiento
  - 28.2. Dosis por terapia día
  - 28.3. Dosis de medicamento día al inicio del tratamiento
  - 28.4. Dosis de medicamento día al final de tratamiento

##### **SEGUNDO MEDICAMENTO**

- 29. Nombre del medicamento
  - 29.1. Días totales de tratamiento
  - 29.2. Dosis por terapia día
  - 29.3. Dosis de medicamento día al inicio del tratamiento
  - 29.4. Dosis de medicamento día al final de tratamiento

##### **TERCER MEDICAMENTO**

30. Nombre del medicamento

30.1. Días totales de tratamiento

30.2. Dosis por terapia día

30.3. Dosis de medicamento día al inicio del tratamiento

30.4. Dosis de medicamento día al final de tratamiento

#### **CUARTO MEDICAMENTO**

31. Nombre del medicamento

31.1. Días totales de tratamiento

31.2. Dosis por terapia día

31.3. Dosis de medicamento día al inicio del tratamiento

31.4. Dosis de medicamento día al final de tratamiento

#### **VII- PARACLINICOS**

32. Creatinina basal

32.1. Fecha creatinina basal

32. Creatinina más alta durante la hospitalización

32.1. Fecha creatinina basal

33. Creatinina final

33.1. Fecha creatinina final

34. Primera creatinina

34.1. Fecha primera creatinina

35. Segunda creatinina

35.1. Fecha segunda creatinina

36. Tercera creatinina

36.1. Fecha tercera creatinina

37. Cuarta creatinina

37.1. Fecha cuarta creatinina

38. Quinta creatinina

38.1. Fecha quinta creatinina

**DESENLACE:**

**39.** Destino final del paciente:

39.1. Alta

39.2. Traslado a UCI

39.3. Home Care

39.4. Remisión

39.5. Fallecimiento

40. Presencia lesión renal: SI –NO

40.1 Aumento creatinina > 2 veces el valor basal

40.2. Creatinina > 1

Estas variables se tuvieron en cuenta en el momento de determinar el porcentaje de nefrotoxicidad que pueden presentar los medicamentos administrados en los niños. También se tuvo en cuenta los factores de riesgo que generan la falla renal y los antecedentes patológicos y personales.



### 3.5 RESULTADOS

Para obtener la información requerida para el desarrollo del proyecto se solicitó acceso al SAP para identificar las historias clínicas de pacientes que recibieron al menos una dosis de un fármaco considerado nefrotóxico. Luego de acceder a las historias se realizó la revisión correspondiente para obtener la información que se digitó en la una base de datos diseñada específicamente para el estudio.

Se revisaron 570 episodios de hospitalización de los cuales se excluyeron 254 por no presentar en los exámenes tomados por el laboratorio creatinina y 8 por presentar falla renal en estado terminal. De los registros del año 2011, se excluyeron 123 episodios por no presentar creatinina y 2 por presentar falla renal terminal. En el año 2012, 121 no tenían en su historia clínica datos de creatinina y 6 presentaban falla renal.

Para la fase de análisis se incluyeron 323 episodios, de los cuales se excluyeron 34 por presentar antecedentes patológicos relevantes en el momento de la hospitalización. Entre los antecedentes tenemos; post-transplante renal, Malformación renal y/o vías urinarias, falla renal crónica y falla renal aguda. Los pacientes que presentaron estos antecedentes pueden ser propensos a presentar insuficiencia renal en el momento de administrar un medicamento nefrotóxico. Estos episodios están distribuidos de la siguiente manera:

- 29 episodios con Malformaciones renales y/o vías urinarias
- 1 Insuficiencia renal crónica
- 2 post-transplante renal
- 2 Insuficiencia renal aguda

#### 3.5.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN QUE PRESENTA INSUFICIENCIA RENAL POR LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POTENCIALMENTE NEFROTÓXICOS

-Ingreso de Pacientes a la Fundación Valle de Lili (FVL)

| Episodios | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------|------------|------------|
| 1         | 225        | 77.85      |
| 2         | 48         | 16.61      |
| 3         | 12         | 4.15       |
| 4         | 4          | 1.38       |
| Total     | 289        | 100.00     |

**Tabla 1: Ingreso de pacientes a la FDV**

Del total de los episodios incluidos en el análisis 77,8% corresponden a pacientes que ingresaron una sola vez a la Fundación, la tabla anterior muestra la frecuencia de episodios repetidos. Teniendo en cuenta lo anterior para el análisis se tomo como unidad de interés el episodio, ya que existía la probabilidad que cada vez que ingresara un paciente a la unidad de hospitalización recibiera un medicamento potencialmente nefrotóxico (exposición) y presentara insuficiencia renal (evento).

Para describir la población y número de casos que presentaron insuficiencia renal por la administración de fármacos nefrotóxicos es necesario conocer la distribución de episodios según edad, sexo y días de hospitalización. Del total de episodios (289), 147 son de sexo femenino y 142 de sexo masculino que representan el 51% y 49% respectivamente, indicando que no existe diferencia entre el número de mujeres y hombres.

Para representar la distribución de los episodios según edad se realizó de la siguiente manera:

| Edad         | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------|------------|------------|
| 1 - 6 meses  | 36         | 12.46      |
| 6 - 12 meses | 66         | 22.84      |
| 1 - 5 años   | 74         | 25.61      |
| 6 - 10 años  | 50         | 17.30      |
| 11 - 18 años | 63         | 21.80      |
| Total        | 289        | 100.00     |

**Tabla 2 :Edad de los pacientes**

Se dividió en 5 categorías teniendo en cuenta la farmacocinética que pueden presentar los pacientes de 1 mes a 18 meses, donde los más pequeños muestran cambios significativos en la eliminación renal de los fármacos. Por esta razón se debe realizar un mayor control en el momento de prescribir y administrar el medicamento. De acuerdo a la tabla anterior se observa que la mayoría de los pacientes son menores a 6 años

Distribución de los episodios según edad y sexo

| <b>SEXO</b>         |                      |                       |                   |
|---------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|
| <b>Edad</b>         | <b>Femenino(n/%)</b> | <b>Masculino(n/%)</b> | <b>Total(n/%)</b> |
| <b>1 - 6 meses</b>  | 17<br>(11,6)         | 19<br>(13,38)         | 36<br>(12,46)     |
| <b>6 - 12 meses</b> | 40<br>(27,21)        | 26<br>(18,31)         | 66<br>(22,84)     |
| <b>1 - 5 años</b>   | 35                   | 39                    | 74                |

|                     |                        |         |           |
|---------------------|------------------------|---------|-----------|
|                     | (23,81)                | (27,46) | (25,61)   |
| <b>6 - 10 años</b>  | 24                     | 26      | 50        |
|                     | (16,33)                | (18,31) | (17,3)    |
| <b>11 - 18 años</b> | 31                     | 32      | 63        |
|                     | (21,09)                | (22,54) | (21,8)    |
| <b>Total</b>        | 147                    | 142     | 289       |
|                     | (100)                  | (100)   | (100)     |
|                     | Perarson chi2(4)= 3,31 |         | Pr = 0,51 |

**Tabla 3: Distribución de los episodios según edad y sexo**

La tabla anterior muestra la relación que hay entre edad y sexo, demostrando que no hay diferencia estadística entre las dos variables, aunque en la categoría de 6 a 12 meses la mayoría de episodios hacen parte del sexo femenino

Días de tratamiento

| <b>Días de tto</b>  | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Acumulado</b> |
|---------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| <b>1 - 2 días</b>   | 89                | 30,8              | 30,8             |
| <b>3 - 5 días</b>   | 63                | 21,8              | 52,6             |
| <b>6 - 14 días</b>  | 79                | 27,34             | 79,93            |
| <b>15 - 88 días</b> | 58                | 20,07             | 100              |
| <b>Total</b>        | 289               | 100               |                  |

**Tabla 4 Días de tratamiento que recibieron los pacientes**

La mayoría de los pacientes estuvieron en la unidad de hospitalización entre 1 a 2 días y por lo menos un paciente hospitalizado más de 15 días, durante este periodo los pacientes recibieron la administración de medicamentos nefrotóxicos que pueden llegar a general una falla renal, debido a que este problema se puede presentar por la administración de medicamentos por un tiempo prolongado.

La distribución de episodios de acuerdo a los días de tratamiento se presentó de la siguiente manera:

-De los 289 episodios el 50% recibió un tratamiento de 3 a 13 días y el 50% restante recibió un tratamiento de menos de 3 días o más de 13 días.

-De los 147 episodios de pacientes de sexo femenino, el 50% recibió un tratamiento de 3 a 14 días.

- De los 142 episodios que hacen referencia al sexo masculino, el 50% recibió un tratamiento de 3 a 11 días.

### **Exposición a Fármacos por episodio**

Número de medicamentos nefrotóxicos que recibieron durante la hospitalización.

| <b>Fármacos</b> | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
|-----------------|-------------------|-------------------|
| <b>1</b>        | 134               | 46,37             |
| <b>2</b>        | 89                | 30,8              |
| <b>3</b>        | 38                | 13,15             |
| <b>4-7</b>      | 28                | 9,69              |
| <b>Total</b>    | 289               | 100               |

**Tabla 5 Exposición de fármacos**

La tabla 5 representa la mayoría de episodios que recibieron por lo menos un fármaco nefrotóxico representando el 46,4% de los episodios y 28 episodios recibieron entre 4 a 7 fármacos en el tratamiento.

### 3.5.2 PORCENTAJE DE FÁRMACOS NEFROTÓXICOS

| FÁRMACOS NEFROTOXICOS |                        | F1         |            |            | F2         |            |            | F3        |            |            | F4        |            |            | F5       |            |            | F6       |            |            | F7       |            |            |
|-----------------------|------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|------------|------------|----------|------------|------------|----------|------------|------------|----------|------------|------------|
| FÁRMACOS              |                        | 289        |            |            | 155        |            |            | 66        |            |            | 28        |            |            | 9        |            |            | 4        |            |            | 1        |            |            |
| NO EPISODIOS          |                        |            |            |            |            |            |            |           |            |            |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| ANALGESICOS           |                        | n          | % Total    | % F        | n          | % Total    | % F        | n         | % Total    | % F        | n         | % Total    | % F        | n        | % Total    | % F        | n        | % Total    | % F        | n        | % Total    | % F        |
| 1                     | Acido acetilsalicilico | 18         | 6          | 13         | 1          | 1          | 1          |           |            |            |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 2                     | Dipirona               | 105        | 36         | 76         | 37         | 24         | 53         | 5         | 8          | 17         |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 3                     | Ibuprofeno             | 1          | 0          | 1          | 5          | 3          | 7          | 1         | 2          | 3          | 1         | 4          | 14         |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 4                     | Piperacilina           | 14         | 5          | 10         | 27         | 17         | 39         | 24        | 36         | 80         | 6         | 21         | 86         | 5        | 56         | 100        |          |            |            |          |            |            |
|                       | <b>TOTAL</b>           | <b>138</b> | <b>48</b>  | <b>100</b> | <b>70</b>  | <b>45</b>  | <b>100</b> | <b>30</b> | <b>46</b>  | <b>100</b> | <b>7</b>  | <b>25</b>  | <b>100</b> | <b>5</b> | <b>56</b>  | <b>100</b> |          |            |            |          |            |            |
|                       | <b>ANTIMICROBIANO</b>  |            |            |            |            |            |            |           |            |            |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 5                     | Anfoteicina B          |            |            |            |            |            |            | 1         | 2          |            |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 6                     | Aciclovir              | 8          | 3          | 9          |            |            |            |           |            |            |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 7                     | Amikacina              | 25         | 9          | 29         | 2          | 1          | 8          |           |            |            |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 8                     | Cefotaxime             | 9          | 3          | 10         |            |            |            |           |            |            |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 9                     | Ceftriaxona            | 35         | 12         | 41         | 1          | 1          | 4          |           |            |            |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 10                    | Gentamicina            |            |            | 0          | 4          | 3          | 15         |           |            |            |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 11                    | Meropenem              | 6          | 2          | 7          | 10         | 7          | 38         | 9         | 14         | 47         | 5         | 18         | 36         |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 12                    | Vancomicina            | 3          | 1          | 3          | 9          | 6          | 35         | 10        | 15         | 53         | 9         | 32         | 64         | 2        | 22         | 100        | 3        | 75         | 100        | 1        | 100        | 100        |
|                       | <b>TOTAL</b>           | <b>86</b>  | <b>30</b>  | <b>62</b>  | <b>26</b>  | <b>17</b>  | <b>100</b> | <b>19</b> | <b>29</b>  | <b>100</b> | <b>14</b> | <b>50</b>  | <b>100</b> | <b>2</b> | <b>22</b>  | <b>100</b> | <b>3</b> | <b>75</b>  | <b>100</b> | <b>1</b> | <b>100</b> | <b>100</b> |
|                       | <b>DIURETICO</b>       |            |            |            |            |            |            |           |            |            |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 13                    | Furosemida             | 48         | 17         |            | 52         | 34         | 100        | 10        | 15         | 100        | 2         | 7          | 100        |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
|                       | <b>TOTAL</b>           | <b>48</b>  | <b>17</b>  | <b>100</b> | <b>52</b>  | <b>34</b>  | <b>100</b> | <b>10</b> | <b>15</b>  | <b>100</b> | <b>2</b>  | <b>7</b>   | <b>100</b> |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
|                       | <b>INMUNOSUPRESOR</b>  |            |            |            |            |            |            |           |            |            |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 14                    | Ciclosporina           | 2          | 1          | 67         | 1          | 1          | 25         |           |            |            |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 15                    | Tacrolimus             | 1          | 0          | 33         | 3          | 2          | 75         | 6         | 9          | 100        | 4         | 14         | 100        | 2        | 22         | 100        | 1        | 25         | 100        |          |            |            |
|                       | <b>TOTAL</b>           | <b>3</b>   | <b>1</b>   | <b>100</b> | <b>4</b>   | <b>3</b>   | <b>100</b> | <b>6</b>  | <b>9</b>   | <b>100</b> | <b>4</b>  | <b>14</b>  | <b>100</b> | <b>2</b> | <b>22</b>  | <b>100</b> | <b>1</b> | <b>25</b>  | <b>100</b> |          |            |            |
|                       | <b>QUIMIOTERAPIA</b>   |            |            |            |            |            |            |           |            |            |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 16                    | Ciplastino             | 2          | 1          | 14         | 1          | 1          | 33         |           |            |            |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 17                    | Ifosfamida             | 1          | 0          | 7          |            |            |            |           |            |            |           |            |            |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
| 18                    | Metotrexato            | 11         | 4          | 79         | 2          | 1          | 67         |           |            |            | 1         | 4          | 100        |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
|                       | <b>TOTAL FCO</b>       | <b>14</b>  | <b>5</b>   | <b>100</b> | <b>3</b>   | <b>1</b>   | <b>100</b> |           |            |            | <b>1</b>  | <b>4</b>   | <b>100</b> |          |            |            |          |            |            |          |            |            |
|                       | <b>TOTAL</b>           | <b>289</b> | <b>100</b> |            | <b>155</b> | <b>100</b> |            | <b>66</b> | <b>100</b> |            | <b>28</b> | <b>100</b> |            | <b>9</b> | <b>100</b> |            | <b>4</b> | <b>100</b> |            | <b>1</b> | <b>100</b> |            |

**Tabla 6 Fármacos nefrotóxicos administrados en pacientes pediátricos de acuerdo al número de fármacos por episodios**

n = Numero de episodios por fármaco  
 %= porcentaje de episodios por fármaco  
 %F= porcentaje de fármacos por categoría

La tabla anterior representa el número de episodios en los cuales los pacientes recibieron de 1 a 7 fármacos y el tipo de fármaco administrado. La información más relevante se describe a continuación:.

- 289 episodios recibieron por lo menos 1 fármaco y el que fue administrado con mayor frecuencia fue la Dipirona en 105 episodios.
- 155 episodios recibieron 2 fármacos, la furosemida fue el fármaco administrado con mayor frecuencia en la terapia farmacológica de 52 episodios
- 66 episodios recibieron 3 fármacos, la furosemida y la vancomicina fueron los fármacos administrados con mayor frecuencia en la terapia farmacológica de 10 episodios
- 28 episodios recibieron 4 fármacos, la vancomicina fue el fármaco administrado con mayor frecuencia en la terapia farmacológica de 9 episodios
- 9 episodios recibieron 5 fármacos, la piperacilina fue el fármaco administrado con mayor frecuencia en la terapia farmacológica de 5 episodios
- 4 episodios recibieron 6 fármacos, la vancomicina fue el fármaco administrado con mayor frecuencia en la terapia farmacológica de 3 episodios
- 1 episodio recibió 7 fármacos

Para efectos de realizar un análisis agregado, se conformaron 5 categorías dependiendo del grupo farmacológico que hace parte cada fármaco considerado nefrotóxico, distribuido de la siguiente manera:

- De 289, 163(44%) episodios se les administró un analgésico en su terapia farmacológica y a 126(56%) episodios se les administró otro fármaco diferente a un analgésico.
- De 289, 159(55%) episodios se les administró un antimicrobiano en su terapia farmacológica y a 130 (45%) episodios se les administró otro fármaco diferente a un antimicrobiano
- De 289, 112(39%) episodios se les administró un diurético en su terapia farmacológica por episodio y a 177 (61%) episodios se les administró otro fármaco diferente a un diurético
- De 289, 20(7%) episodios se les administro un inmunosupresor en su terapia farmacológica y a 269 (93%) episodios se les administró otro fármaco diferente a un inmunosupresor
- De 289, 18(6%) episodios se les administro un fármaco de quimioterapia en su terapia farmacológica por episodio y a 271 (94%) episodios se les administro otro fármaco diferente a un fármaco de quimioterapia

De acuerdo a lo anterior el grupo farmacológico administrado con mayor frecuencia en los pacientes pediátricos fue el de los analgésicos y los que se utilizaron con menor frecuencia fueron los fármacos para quimioterapia

### 3.5.3 NEFROTOXICIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS (AKI)

| AKI          |          |          |       |
|--------------|----------|----------|-------|
| SEXO         | NO (n/%) | SI (n/%) | Total |
| <b>F</b>     | 79       | 7        | 86    |
|              | (91,86)  | (8,14)   | (100) |
| <b>M</b>     | 78       | 7        | 85    |
|              | (91,76)  | (8,24)   | (100) |
| <b>Total</b> | 157      | 14       | 171   |
|              | (91,81)  | (8,19)   | (100) |

Pearson  $\chi^2(1)=0,0005$  Pr = 0,982

**Tabla 7 Relación del sexo con el AKI**

De 289 episodios 14 episodios presentaron falla renal, de los cuales 7 son del sexo femenino y 7 del sexo masculino, según el valor p el AKI no depende si son mujeres u hombres

| AKI                 |          |         |       |
|---------------------|----------|---------|-------|
| Días tto            | NO (n/%) | SI(n/%) | Total |
| <b>1 - 2 días</b>   | 41       | 1       | 42    |
|                     | (97,62)  | (2,38)  | (100) |
| <b>3 - 5 días</b>   | 35       | 0       | 35    |
|                     | (100,00) | (0,00)  | (100) |
| <b>6 - 14 días</b>  | 44       | 6       | 50    |
|                     | (88,00)  | (12,00) | (100) |
| <b>15 - 88 días</b> | 37       | 7       | 44    |
|                     | (84,09)  | (15,91) | (100) |
| <b>Total</b>        | 157      | 14      | 171   |
|                     | (91,81)  | (8,19)  | (100) |

Pearson  $\chi^2(3) = 9,4620$  Pr = 0,024

**Tabla 8 Relación de los días del tratamiento con el AKI**

De acuerdo a la tabla anterior se puede decir que de 14 episodios que presentaron falla renal 7 recibieron fármacos nefrotóxicos entre 15 a 88 días

| <b>AKI</b>              |                 |                |              |
|-------------------------|-----------------|----------------|--------------|
| <b>Fármacos</b>         | <b>NO (n/%)</b> | <b>SI(n/%)</b> | <b>Total</b> |
| <b>Un fármaco</b>       | 51<br>(92,73)   | 4<br>(7,27)    | 55<br>(100)  |
| <b>Más de 1 fármaco</b> | 106<br>(91,38)  | 10<br>(8,62)   | 116<br>(100) |
| <b>Total</b>            | 157<br>(91,81)  | 14<br>(8,19)   | 171<br>(100) |

Pearson  $\chi^2(1) = 0,0902$  Pr= 0,764

**Tabla 9 Relación Aquí con el número de fármacos administrados**

La tabla anterior demuestra que la mayoría de los episodios que presentaban falla renal recibían más de 1 fármaco que representa 10 episodios

### Fármacos nefrotóxicos

#### PACIENTES CON AKI

| <b>Analgésicos</b>    |                       |                      |                 |            |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------|------------|
|                       | <b>Analgésicos</b>    | <b>otro fármacos</b> |                 |            |
| AKI                   | 7                     | 10                   | Odds ratio      | 1.71       |
| No AKI                | 66                    | 91                   | interval<br>95% | 0.48-6.00  |
|                       |                       |                      | Valor p         | 0.33       |
| <b>Antimicrobiano</b> |                       |                      |                 |            |
|                       | <b>Antimicrobiano</b> | <b>otro fármacos</b> |                 |            |
| AKI                   | 4                     | 10                   | Odds ratio      | 0.55       |
| No AKI                | 66                    | 91                   | interval<br>95% | 0.12-2.024 |
|                       |                       |                      | Valor p         | 0.33       |
| <b>Diurético</b>      |                       |                      |                 |            |
|                       | <b>Diurético</b>      | <b>otro fármacos</b> |                 |            |
| AKI                   | 6                     | 8                    | Odds ratio      | 0.72       |
| No AKI                | 80                    | 77                   | interval<br>95% | 0.20-2.50  |
|                       |                       |                      | Valor p         | 0.56       |

| Inmunosupresor |                |               |              |            |
|----------------|----------------|---------------|--------------|------------|
|                | Inmunosupresor | otro fármacos |              |            |
| AKI            | 11             | 3             | Odds ratio   | 0.33       |
| No AKI         | 144            | 13            | interval 95% | 0.07-2.096 |
|                |                |               | Valor p      | 0.10       |
| Quimioterapico |                |               |              |            |
|                | Quimioterapico | otro fármacos |              |            |
| AKI            | 13             | 1             | Odds ratio   | 0.79       |
| No AKI         | 148            | 9             | interval 95% | 0.95-37.28 |
|                |                |               | Valor p      | 0.83       |

**Tabla 10 Pacientes con AKI por la administración de fármacos neurotóxicos**

La tabla 10 representa el número de episodios por cada categoría de grupo farmacológico que se les administró a los pacientes pediátricos de la fundación valle de Lili. Las 5 categorías se dividen en analgésicos, antimicrobianos, diuréticos, inmunosupresores y quimioterapicos, fármacos seleccionados de acuerdo a la nefrotoxicidad que pueden llegar a generar en los niños.

La tabla anterior indica el número de episodios que presentan falla renal (AKI) por la administración de un determinado fármaco, que hace referencia a 171 episodios independiente al fármaco que se le administro, distribuido de la siguiente manera:

- De 171, en 7 episodios se presentó AKI por la administración de analgésicos y 58 no presentaron AKI por la administración de estos. Teniendo en cuenta lo anterior el OR es 1,71, indicando que la administración de este fármaco puede considerarse como riesgo, puesto que aumenta en 71% la oportunidad de de presentar AKI.(OR obtenido son resultados crudos y no los finales)
- De 171, en 4 episodios se presentó AKI por la administración de antimicrobianos y 66 no presentaron AKI por la administración de estos. Teniendo en cuenta lo anterior el OR es 0,55, indicando que la administración de este fármaco no generó un riesgo importante en estos pacientes.
- De 171, en 6 episodios se presentó AKI por la administración de diuréticos y 80 no presentaron AKI por la administración de estos. Teniendo en cuenta lo anterior el OR es 0,72, indicando que la administración de este fármaco no generó un riesgo importante en estos pacientes.
- De 171, en 11 episodios se presentó AKI por la administración de inmunosupresores y 144 no presentaron AKI por la administración de estos. Teniendo en cuenta lo anterior el OR es 0,33, indicando que la administración de este fármaco no generó un riesgo importante en estos pacientes.

- De 171, en 13 episodios se presentó AKI por la administración de fármacos para quimioterapia y 144 no presentaron AKI por la administración de estos. Teniendo en cuenta lo anterior el OR es 0,79, indicando que la administración de este fármaco en comparación a los inmunosupresores, los antimicrobianos y diuréticos, el riesgo es mayor pero no mayor a los analgésicos.

De acuerdo a la medida de asociación cruda el fármaco que presenta mayor riesgo significativo según el OR son los analgésicos, seguido los de quimioterapia y los que generan menos riesgo de presentar AKI son los inmunosupresores determinado por el número de episodios afectados

### 3.5.4 FACTORES DE RIESGO QUE GENERAN NEFROTOXICIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

- Análisis múltiple (OR ajustado)

| AKI                 | Odds Ratio | Std. Err. | z     | P> z | [95% Conf. | Interval] |
|---------------------|------------|-----------|-------|------|------------|-----------|
| Edad                | 1.92       | 2.22      | 0.57  | 0.57 | 0.20       | 18.54     |
| Días de tratamiento | 11.95      | 13.32     | 2.23  | 0.03 | 1.34       | 106.18    |
| Numero de farmacos  | 0.94       | 1.04      | -0.06 | 0.95 | 0.11       | 8.25      |
| Analgésicos         | 2.25       | 1.77      | 1.03  | 0.30 | 0.48       | 10.55     |
| Antimicrobianos     | 0.91       | 0.94      | -0.09 | 0.93 | 0.12       | 6.82      |
| Diuréticos          | 0.51       | 0.35      | -0.98 | 0.33 | 0.013      | 1.95      |
| Inmunosupresor      | 0.48       | 0.37      | -0.95 | 0.34 | 0.10       | 8.17      |
| Quimioterapia       | 0.79       | 0.95      | -0.20 | 0.84 | 0.075      | 8.25      |

**Tabla 11 Factores de riesgo que generan nefrotoxicidad en pacientes pediátricos**

- Luego de incluir todas las variables presentadas en la tabla anterior sólo se obtuvo significancia estadística para la variable generada a partir del conteo de días en los que recibió el tratamiento. De esta forma la oportunidad de que se presente insuficiencia renal aguda en un episodio de hospitalización cuando el paciente ha recibido más de 7 días de tratamiento con un fármaco potencialmente nefrotóxico es 11.9 veces la de aquellos que completaron menos de siete días de tratamiento. Esta diferencia en el riesgo es independiente de la edad, el número y tipo de fármacos.
- La edad re-expresada de forma dicotómica teniendo en cuenta el punto de corte en 6 meses y haber recibido al menos un analgésico se observaron como

factores que aumentan el riesgo de AKI, mientras que los otros tipos de fármacos se identificaron como factores que disminuyen la oportunidad de presentar AKI. Sin embargo para ninguna de estas variables hay evidencia estadística puesto que los valores de p son mayores de 0,05 y los intervalos de confianza son amplio y contienen el valor nulo.

### **3.6 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

Los resultados mostrados en el anterior apartado, indican aspectos generales de datos clínicos y sociodemográficos, almacenados en los registros médicos electrónicos de SAP, de pacientes pediátricos de 1 mes a 18 años de edad que reciben medicamentos nefrotóxicos, que permitieron conocer la frecuencia con que se presenta la insuficiencia renal asociada a la administración de estos fármacos

Los episodios de hospitalización pediátrica (n = 570) fueron registrados durante el período de estudio (junio 2011 a marzo 2012). Doscientos sesenta y dos (n = 262) episodios de hospitalización fueron excluidos del análisis debido a la inexistencia de creatinina registrados durante el período de hospitalización (n = 254) y la etapa final de enfermedad renal (n = 8). Por esta razón no se incluyeron en el estudio, ya que la creatina es una característica fundamental para determinar si el paciente presenta falla renal por la administración de un medicamento y cuando el paciente ya presenta una falla renal terminal, no permite conocer si esta fue generada por la administración de un medicamento o por una patología.

En algunos casos los pacientes que presentan falla renal por la administración de medicamentos pueden tener antecedentes médicos relevantes, entre estos encontramos, pos-transplante renal, malformación renal y/o vías urinarias, falla renal crónica (Estadios 1 y 2) y Falla renal aguda (hasta 3 meses), estos antecedentes son factores de riesgos que pueden promover con mayor facilidad la aparición de insuficiencia renal en pacientes pediátricos por la administración de medicamentos nefrotóxicos. Estos antecedentes no solo son médicos sino también por patologías que presento el paciente lo que conlleva a la aparición de estos factores de riesgo y antecedentes personales por una mala alimentación y problemas de medicación.

Para el desarrollo del proyecto se inició con 323 episodios, de los cuales se excluyeron 34 por presentar antecedentes médicos relevantes en el momento de la hospitalización. Entre los antecedentes tenemos que el 0,62% correspondía a pacientes que presentaron un post-transplante renal, que incluye 2 episodios con este antecedente. El 9% correspondía a pacientes con malformación renal y/o

urinaria que presentaron 29 episodios, un 0,31 % a pacientes con falla renal crónica que representa 1 episodio y el 0,62 % a pacientes con falla renal aguda que presentaron 2 episodios. Teniendo en cuenta lo anterior el antecedente médico relevante es la Malformación renal y/o vía urinaria, que se puede presentar cuando el riñón o la vía urinaria no realiza un buen desarrollo del tejido renal que le permite realizar la función excretora del organismo, filtración de la sangre del sistema circulatorio y eliminar los desechos mediante la orina. Los pacientes que presentan estos antecedentes pueden ser propensos a presentar insuficiencia renal en el momento de administrar un medicamento nefrotóxico, ya que estos fármacos se acumulan dentro del organismo.

A la Fundación Valle de Lili ingresaron pacientes más de una vez, como se demuestra en la tabla 1, de acuerdo a esto se encontró que la mayoría de los pacientes ingresaron por lo menos una vez a la fundación y estuvieron expuestos a presentar una falla renal y solo 4 pacientes ingresaron 4 veces de las cuales en alguna de esos ingresos estuvieron probablemente expuesto a presentar insuficiencia renal, por lo anterior se decidió realizar las estadísticas teniendo en cuenta el número de episodios por el riesgo que puede presentar el paciente cada vez que ingresa a la fundación, por lo tanto 289 episodios tenían en sus historias clínicas un fármacos considerado nefrotóxico.

De los 289 episodios el 49% eran del sexo masculino (142) y el 51% eran del sexo femenino (147), indicando que no existe diferencia en el número de mujeres y hombres. De acuerdo a lo anterior en este proyecto no se puede determinar si el sexo es un factor de riesgo a presentar falla renal, ya que se tiene casi el mismo número de pacientes de sexo masculino o femenino, y el valor p demuestra que no hay variabilidad significativa.

La edad de los pacientes está comprendida entre 1 mes a 18 años, de los cuales la mayoría son menores a 6 años. Estudios realizados en Cuba demuestran que la mayoría de los pacientes que presentan falla renal son de sexo masculino (58%) y menores a 1 año (41%) por las condiciones farmacocinéticas que presentan los pacientes de esa edad por falta de maduración del sistema renal. Según lo anterior el indicador de sexo no se puede determinar por la similitud de episodios de acuerdo a este, pero si se puede comparar con la edad, la mayoría de los pacientes de la FDV son menores a 1 año.

El número de episodios se dividió en 5 categorías teniendo en cuenta la edad, que se realizó dependiendo de las características farmacocinéticas que presentan los niños, ya que el riñón es el órgano excretor de fármacos que inicia su maduración durante el embarazo y termina durante la primera infancia. De acuerdo a la tabla 2 se observa que 176 (61%) de 289 episodios son menores a 6 años, pacientes más susceptibles a presentar una falla renal por administración de estos fármacos.

La tabla 3 representa la relación que existe entre la edad y el sexo, demostrando que no hay diferencia entre las dos variables según estadística, el valor p que es igual a 0,508 representa una pequeña variación entre estas variables. Aunque en la categoría de 6 a 12 meses la mayoría de episodios hacen parte del sexo femenino, las demás categorías presentan muy poca variación

Los días de hospitalización en la FVL es una variable que puede llegar a afectar la salud de los niños por el deterioro progresivo que puede presentar los riñones por el uso de fármacos más de 7 días. Teniendo en cuenta lo anterior 152 (53%) de 289 de los episodios estuvieron en la unidad de hospitalización entre 1 a 5 días y 137 (47%) de 289 episodios hospitalizados más de 15 días, durante este tiempo los pacientes recibieron la administración de medicamentos nefrotóxicos que pueden llegar a generar una falla renal, debido a que este problema se puede presentar por la administración de medicamentos por un tiempo prolongado.

Estudios realizados en Cuba, demuestran que la mayoría de los pacientes que presentan insuficiencia renal estuvieron hospitalizados más de 8 días que representan un 67 % (Mancebo. Y, Quiñones M & Lebeque M, 2013). Teniendo en cuenta los pacientes de la FVL, la mayoría de los episodios que presentan insuficiencia renal estuvieron hospitalizados más de 7 días.

De los 289 episodios el 50% recibieron un tratamiento de 3 a 13 días y 50% restantes recibieron un tratamiento menos de 3 días o más de 13 días. Teniendo en cuenta el sexo femenino (147 episodios) el 50% recibieron un tratamiento de 3 a 14 días y el restante recibió un tratamiento de menos de 3 días o más de 14 días y del sexo masculino (142 episodios) el 50% recibieron un tratamiento de 3 a 11 días y el restante recibió un tratamiento de menos de 3 días o más de 11 días. La distribución de los episodios de acuerdo al sexo, no presentó variación estadística en los días de tratamiento. La estadía de los pacientes pediátricos de la FVL de acuerdo al sexo, no es representativa, es decir los pacientes con falla renal no depende de que sea hombre o mujer.

Durante los días de tratamiento 134 (46,4%) de 289 episodios recibió por lo menos un fármaco nefrotóxico, 89 episodios (31%) 2 fármacos, 38 (13%) episodios 3 fármacos y 28(7%) episodios recibieron entre 4 a 7 fármacos en el tratamiento.

La tabla 6 representa las 5 categorías farmacológicas y de acuerdo a esto los fármacos que se administran con mayor frecuencia son los analgésicos, la administración de estos fármacos por un tiempo prolongado disminuye la concentración de prostaglandinas que disminuye la tasa de filtración por la deficiente vasodilatación, lo que conlleva a los pacientes a presentar una falla renal por la administración de estos fármacos, de acuerdo a lo anterior el fármaco que se administra con mayor frecuencia es la Dipirona

## Relación de las variables con la Insuficiencia renal

De 289 episodios 14 presentan falla renal, de los cuales 7 son del sexo femenino y 7 del sexo masculino, según el valor p el AKI no depende si son mujeres u hombres

En los días de tratamiento los 289 episodios recibieron por lo menos 1 fármaco, siendo la Dipirona un analgésico administrado con mayor frecuencia en 105 episodios, 155 recibieron 2 fármacos, 66 3 fármacos, 28 4 fármacos, 9 5 fármacos, 4 6 fármacos y 1 7 fármacos. Teniendo en cuenta la tabla 5 la mayoría de los episodios que presentaban falla renal recibían más de 1 fármaco y según la tabla 4 los episodios que presentaban falla renal permanecían más tiempo en la FDV, de acuerdo a esto los días de tratamiento y el número de fármacos son factores importantes que inciden en la aparición de insuficiencia renal y el sexo no es un factor determinante en este estudio para generar falla renal.

La administración más de 1 fármaco aumenta el riesgo de presentar AKI, pero según la estadística no es significativo. Algún paciente estaba expuesto a presentar polifarmacia por la administración de más de 4 fármacos en la terapia farmacológica que puede generar reacciones adversas si no se realiza un control en el momento de prescribir y administrar los medicamentos. De 289, 28 episodios se le administro más de 4 fármacos; en pacientes que tenían probabilidad de presentar AKI.

Los fármacos potencialmente nefrotóxicos fueron clasificados en 5 categorías de acuerdo al grupo farmacológico. Las categorías eran, analgésicos, antimicrobianos, diuréticos, inmunosupresores y quimioterapicos. Se realizó un estudio de casos y controles, donde los casos son episodios con AKI y controles los que no presentaron AKI por la administración de un determinado fármaco.

Para realizar el estudio se analizaron 171 episodios que presentaron AKI por la administración de un fármaco nefrotóxico, se determinó que el fármaco que genera con mayor frecuencia AKI son los analgésico, estos fármacos aumentan el riesgo de presentar AKI Según las estadísticas, este factor se determinó con la ayuda del odds ration (OR).

Los analgésicos presentan un 70 % de riesgo. Cuando la OR tiene un valor superior a 1, el factor se considera riesgo. El OR de los analgésicos fue de 1,707 Entre los demás fármacos el que presenta un menor riesgo son los inmunosupresores con OR 0,331.

Los factores de riesgo que generan nefrotoxicidad en los pacientes pediátricos, son el número de días de tratamiento, la edad, el número de fármacos por episodio y el tipo de fármaco.

La administración de fármacos mayor a 7 días aumenta el riesgo de presentar AKI, los neonatos son los pacientes más expuestos a presentar insuficiencia renal por la administración de fármacos, son pacientes que presentan cambios

farmacocinéticos y farmacodinámico durante el desarrollo del riñón en los primeros meses de vida.

El número de fármacos es un factor de riesgo que depende de la cantidad de fármacos administrados por episodio, debido a que la mayoría de los pacientes presentan falla renal cuando en su tratamiento tiene más de un fármaco. Entre los episodios estudiados se determinó que los analgésicos son los fármacos que generan mayor riesgo de presentar AKI.

Los días de hospitalización es la variable que más se ve afectada por la administración de medicamentos nefrotóxicos, ya que los episodios que no presentaron AKI permanecieron menos tiempo en la unidad de hospitalización en comparación a los pacientes que tienen AKI y estuvieron más días en la FDV.

La terapia de reemplazo renal debe realizarse inicialmente antes de la administración de un fármaco nefrotóxico o administrar el medicamento pero realizar un control de creatinina antes y después de su administración. También es importante llevar una buena alimentación y condiciones de vida adecuadas para estos pacientes por la sensibilidad a presentar falla renal.

Por lo tanto, la labor de enfermería consiste en orientar a los pacientes y familiares con una dieta adecuada para este tipo de pacientes, cumplir con las normas de higiene para la enfermedad, orientar sobre el cumplimiento del tratamiento, brindar apoyo físico y psicológico a los niños con AKI, pues de ello depende el éxito del tratamiento y la calidad de vida.

También es importante evaluar cada 24 horas la filtración de los riñones, lo cual permitirá dar un criterio de su evolución clínica y tomar una conducta adecuada en el tratamiento farmacológico y no administrar medicamentos más de 7 días.

En estudios realizados en otras clínicas se plantea la importancia de mantener el peso ideal en estos pacientes para que no presenten síntomas, puesto que un aumento o disminución del peso en 2 kilogramos contribuye a la aparición de manifestaciones clínicas, debido a que la dosis del fármaco depende del peso del paciente, que puede aumentar y posteriormente generar acumulación en el organismo y reacciones adversas.

La administración de medicamentos constituye una de las responsabilidades de mayor importancia asignadas al personal de enfermería, para llevar a cabo esta labor es necesario que conozcan las reacciones secundarias, contraindicaciones, dosis terapéutica y los factores que la modifican, con el fin de ayudar a la más rápida recuperación del paciente. En esta investigación todos los pacientes fueron medicados correctamente.

Este proyecto permitió realizar un estudio retrospectivo preliminar para evaluar el riesgo de lesión renal aguda asociada al uso de fármacos nefrotóxicos en un hospital de nivel universitario cuarto. El más importante factor de riesgo asociado a la nefrotoxicidad fue el número de días de exposición a los fármacos durante la hospitalización.

Esta investigación tiene un sesgo de selección y de observación. El paso a seguir es realizar un estudio prospectivo en la Fundación Valle de Lili para evaluar el riesgo de nefrotoxicidad en el servicio de pediatría en FVL, Cali que se planificará en el próximo año.

### **3.7 CONCLUSIONES**

- La falla en la función renal se presenta por el uso prolongado del fármaco nefrotóxico y la administración de una alta dosis del fármaco
- El estudio retrospectivo realizado en la Fundación Valle de Lili permitió evaluar inicialmente el riesgo de insuficiencia renal aguda asociado con la administración de fármacos nefrotóxicos en pacientes Pediátricos.
- De los 289 episodios el 49% eran del sexo masculino (142) y el 51% eran del sexo femenino (147). La edad de los pacientes está comprendida entre 1 mes a 18 años, de los cuales la mayoría son menores a 6 años.
- Los factores de riesgo que generan nefrotoxicidad en los pacientes pediátricos, son el número de días de tratamiento, la edad, el número de fármacos por episodio y el tipo de fármaco.
- La administración de fármacos mayor a 7 días aumenta el riesgo de presentar AKI, los neonatos son los pacientes más expuestos a presentar insuficiencia renal por la administración de fármacos, son pacientes que presentan cambios farmacocinéticos y farmacodinámico
- El numero fármacos es un factor de riesgo que depende de la cantidad de fármacos administrados por episodio, debido a que la mayoría de los pacientes presentan falla renal cuando en su tratamiento tiene más de un fármaco.
- Los días de hospitalización es la variable que más se ve afectada por la administración de medicamentos nefrotóxicos, ya que los episodios que no presentaron AKI permanecieron menos tiempo en la unidad de hospitalización en comparación a los pacientes que tiene AKI y estuvieron más días en la FDV

### **3.8 DISPOSICIONES VIGENTES**

Según la normativa colombiana (Resolución 8430, Artículo 11), los estudios retrospectivos son de riesgo menor. No se solicitó consentimiento informado, solamente el permiso respectivo al comité de ética para la revisión de las historias clínicas y base de datos. Se garantizó que se guardó la debida confidencialidad y privacidad de los pacientes por medio de la codificación de la identidad de los pacientes en la base de datos y acceso restringido a la base con login y password para los perfiles de digitación y análisis. Los investigadores firmaron un acuerdo de confidencialidad donde se comprometieron a mantener la reserva de la información a lo largo de la investigación.

#### 4. ANEXO 1

**Tabla 12 Medicamentos potencialmente nefrotóxicos (Lopera. JM 2009) & (Paraíso. P, Fernández F, Martín. A & García. J, 2007**

**Tabla 13 Clasificación de fármacos potencialmente nefrotóxicos (deBroe ME, Porter GA, Bennett WM& Verpooten GA 2003)**

---

**Table 2.** Classification of various drugs based on pathophysiologic categories of acute renal failure.

---

*1. Prerenal failure*

NSAIDs, ACE-inhibitors, cyclosporine, norepinephrine, angiotensin receptor blockers, diuretics, interleukins, cocaine, mitomycin C, Tacrolimus, Estrogen, quinine.

---

*2. Acute tubular necrosis*

Antibiotics: aminoglycosides, cephaloridine, cephalothin, amphotericin B, rifampicin, vancomycin, foscarnet, pentamidine.

NSAIDs, glafenin, contrast media, acetaminophen, cyclosporine, cisplatin, IV immune globulin, dextran, maltose, sucrose, mannitol, heavy metals.

---

*3. Acute interstitial nephritis*

Antibiotics: ciprofloxacin, methicillin, penicillin G, ampicillin, cephalothin, oxacillin, rifampicin.

NSAIDs, glafenin, ASA, fenoprofen, naproxen, phenylbutazone, piroxam, tolemetin, zomepirac, contrast media, sulfonamides, thiazides, phenytoin, furosemide, allopurinol, cimetidine, omeprazole, phenindione.

---

*4. Tubular obstruction*

Sulfonamides, methotrexate, methoxyflurane, glafenin, triamterene, ticrynafen, acyclovir, ethylene glycol, protease inhibitors.

---

*5. Hypersensitivity angitis*

Penicillin G, ampicillin, sulfonamides.

---

*6. Thrombotic microangiopathy*

Mitomycin C, cyclosporine, oral contraceptives.

---

**Tabla 14 Causas de insuficiencia renal en niños (Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR, 1998).**

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Prerenal</b></p> <p><b>Disminución de flujo plasmático renal por hipovolemia</b><br/> Deshidratación<br/> Hemorragia fetal o neonatal<br/> Quemaduras<br/> Paso de líquidos al tercer espacio<br/> Hipoalbuminemia</p> <p><b>Disminución de flujo plasmático renal sin hipovolemia</b><br/> Hipoxemia<br/>     Asfixia perinatal<br/>     Distrés respiratorio<br/>     Síndrome de circulación fetal persistente</p> <p>Insuficiencia cardíaca<br/>     Malformaciones cardíacas<br/>     Cirugía cardíaca</p> <p>Shock séptico<br/> Shock traumático<br/> Agentes vasoactivos<br/>     Inhibidores de las prostaglandinas<br/>     Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)<br/>     Fármacos adrenérgicos (tolazolina)<br/>     Dopamina</p> | <p><b>Alteraciones vasculares</b><br/> Trombosis bilateral de venas renales<br/> Trombosis bilateral de arterias renales<br/> Estenosis bilateral de arterias renales<br/> Necrosis cortical</p> <p><b>Nefritis intersticial aguda</b><br/> Idiopática<br/> Inducida por fármacos<br/> Infiltración tumoral</p> <p><b>Infecciones</b><br/> Pielonefritis aguda<br/> Infecciones congénitas</p> <p><b>Fármacos nefrotóxicos</b><br/> Aminoglucósidos<br/> Cefalosporinas<br/> Vancomicina<br/> Contrastes radiográficos<br/> Furosemida</p> <p><b>Obstrucción tubular</b><br/> Hemoglobinuria<br/> Ácido úrico (síndrome de lisis tumoral)</p> |
| <p><b>Lesión renal intrínseca</b></p> <p>Todas las causas enumeradas en el apartado "prerenal" cuando su acción se mantiene</p> <p><b>Síndrome hemolítico-urémico</b></p> <p><b>Glomerulopatías</b><br/> Glomerulonefritis aguda postinfecciosa<br/> Glomerulonefritis rápidamente progresiva<br/> Glomerulonefritis secundarias<br/> Vasculitis</p> <p><b>Malformaciones renales y anomalías congénitas</b><br/> Agenesia bilateral<br/> Hipoplasia bilateral<br/> Displasia bilateral<br/> Enfermedad poliquística</p>  | <p><b>Posrenal (insuficiencia renal obstructiva)</b></p> <p>Litiasis<br/> Válvulas de la uretra posterior<br/> Estenosis de uretra<br/> Ureterocele<br/> Estenosis pieloureteral bilateral<br/> Megauréter bilateral<br/> Vejiga neurógena<br/> Prepucio imperforado</p>  |

#### 4. REFERENCIAS

- Aristizaba. A, (2007). Nefrotoxicidad por medicamentos y medios contraste. En J. A. Correa V., J. F. Gomez R., & R. Posada, Hematología, oncología, nefrología, oftalmología y genética (págs. 369-380). Medellín: CIB.
- Calderón. C, Guzmán. G, Sarmiento. JC, Gómez. D & Joya. A (2011). Nefrotoxicidad inducida por medicamentos. Colombia: Revista de los estudiantes de medicina de la Universidad industrial de Santander
- CIEMPS, (2010). Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín No 17 Recuperado en: [http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/205777-boletin\\_farmacovigilancia.pdf](http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/205777-boletin_farmacovigilancia.pdf)
- deBroe ME, Porter GA, Bennett WM & Verpooten GA (2003) Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals, 2 edn. Kluwer Academic, Dordrecht, pp. 6
- Ecbavarria E., E. (2007). Enfermedad renal y el Laboratorio. En J. A. Correa V., J. F. Gomez R., & R. Posada, Hematología, oncología, nefrología, oftalmología y genética (págs. 160-162). Medellín: CIB.
- Espino Hernández. M. Antón Gomero M, García J, Rey Galán, C & Medina Villanueva A. (2000) Fallo Renal Agudo. En: Nefrología Pediátrica. Ed. V. García Nieto, F. Santos. Madrid. Aula Médica, pp. 251-61.
- Estepa R, Galarón P, Gallego N, Martínez Débora J, Muley R, Peña A. (1995) Incidencia y características del fracaso renal agudo pediátrico en la Comunidad de Madrid. En: Liaño F, editor. Epidemiología del fracaso renal agudo. Madrid: Comunidad de Madrid Ediciones, pp. 21-8.
- Hui-Stickle S, Brewer ED & Goldstein SL (2005) Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. Am J Kidney Dis 45, pp. 96–101
- Lopera. JM (2009), Nefrotoxicidad y Nefropatía Tóxica, centro de terapia renal. Hospital Pablo Tobón Uribe  
Medina Villanueva A, López-Herce Cid J, López Fernández, Antón Gamero M,
- Concha Torre A & Rey Galán, C. (2004) Insuficiencia renal aguda en niños críticamente enfermos. Estudio preliminar. An Pediatría

Machado. J, Giraldo. C & Moncada, JC. (2010) Farmacovigilancia activa en pacientes afiliados al sistema general de seguridad social en salud Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia. Pag 580 a 589

Mancebo. Y, Quiñones M & Lebeque M, (2013) Principales aspectos clínicos en niños y adolescentes con insuficiencia renal aguda, Hospital Infantil Norte , Santiago de Cuba, Cuba página 642

Mejia, G. (2012). Insuficiencia Renal Aguda. Nefrologia, 215-226.

Moghal NE, Brocklebank, JT & Meadow SR.(1998) A review of acute renal failure in children. Incidence, etiology and outcome. Clin Nephrol. pp.91-5.

Morales. J (2010) Drogas nefrotóxicas Unidad de Nefrología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes pag 623-628

OMS. (2011). Nota descriptiva N° 194. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/index.html>.

Paraíso. P, Fernández F, Martín. A & García. J, (2007), Nefropatías tóxicas: Concepto, clasificación, etiopatogenia y fenotipos clínicos. Medicine, ISSN 0304-5412, serie 9 No 81. pp. 5192-5199.

Patezer L.(2008) Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. Pediatr Nephrol 23(12), pp.2159–2173

Perazella. M. (2009). Renal Vulnerability to Drug Toxicity. Section of Nephrology, Department of Medicine, Yale University, New Haven, Connecticut

Restrepo., J. (2007). Insuficiencia renal cronica. En J. A. Correa V., J. F. Gomez R., & R. Posada, Hematologia, oncologia, nefrologia, oftalmologia y genetica (págs. 212-222). Medellin: CIB.

Saavedra I, Quiñones I, Saavedra M, Sasso J, León J & Roco A (2008) Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual Rev Chil Pediatr (pag: 249-258)

Torres, R., & Ruiz, M. (2012). Insuficiencia Renal cronica. Nefrologia, 249-264.

Valsecia. M & Malgor. L (2008), Utilización de fármacos en insuficiencia renal.  
Capitulo 11