

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



IDENTIFICACIÓN DE POSIBLE SEÑAL RELACIONADA AL USO DE
VERAPAMILO ASOCIADO A LESIÓN RENAL AGUDA HACIENDO USO DE
VIGIBASE

INFORME FINAL DEL TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DE
DIPLOMADO DE ESPECIALIZACIÓN

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADA EN QUIMICA Y FARMACIA

PRESENTADO POR:

GABRIELA ANDREA HERNANDEZ AGUILAR

KARLA ELIZABETH QUELE URIAS

MAYO 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO FRANCISCO ANTONIO SANDOVAL

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCIÓN DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

TRIBUNAL EVALUADOR

Lic. Alexis Antonio Guadrón Melendez

Lic. Alvin Tedis Cruz Salmeron

TUTOR DE CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

PhD. David Francisco Torres Romero

INDICE

Pág. N°

RESUMEN	
CAPITULO I	
1.0 INTRODUCCION	xi
CAPITULO II	
2.0 OBJETIVOS	
CAPITULO III	
3.0 MARCO TEORICO	16
3.1 Reacciones Adversas	16
3.2 Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos	16
3.3 Hipertensión arterial	17
3.3.1 Terapia Antihipertensiva	19
3.3.2 Tratamiento	19
3.4 Bloqueadores de los canales de calcio	20
3.5 Verapamilo	21
3.5.1 Indicación	21
3.5.2 Contraindicaciones	22
3.5.3 Reacciones adversas del verapamilo	22
3.6 Lesión renal aguda	23
3.6.1 Etiología	23
3.6.2 Signos y síntomas	24
3.6.3 Diagnóstico	25
3.7 Métodos de identificación de señales de FV	26
3.8 Métodos cuantitativos.	27
CAPITULO IV	
4.0 DISEÑO METODOLOGICO	30
CAPITULO V	
5.0 RESULTADO Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	34
5.1 Análisis de las variables sociodemográficas consideradas.	34

5.2 Resultados y discusión del binomio verapamilo-lesión renal aguda	40
5.3 Método de identificación de señales	43
5.4 Lista de los resultados más importantes de la posible señal lesión renal aguda.	46
CAPITULO VI	
6.0 CONCLUSIONES	49
CAPITULO VII	
7.0 RECOMENDACIONES	51
BIBLIOGRAFIA	

INDICE DE FIGURAS

Figuras N.º	Pág.
1 Gráfica de grupo etario afectado por LRA	35
2 Gráfica de Sexo de la población afectada por LRA	36
3 Gráfica de países con mayor número de reportes de LRA	37
4 Gráfica del efecto de LRA sobre otras enfermedades	38
5 Gráfica de criterios de gravedad por LRA	39
6 Gráfica de la fatalidad de la LRA	39

INDICE DE TABLAS

Tabla N.º	Pág.
1 Criterios de la Asociación Americana del corazón para la hipertensión en adultos.	18
2 Clases de medicamentos antihipertensivos	20
3 Representación de una tabla 2x2 de los cálculos del binomio verapamilo - LRA	32
4 Datos del binomio verapamilo-lesión renal aguda.	43
5 Datos para estudio de desproporcionalidad	44
6 Tabla de riesgo-beneficio de la posible señal	46

ABREVIATURAS

RAM: Reacción Adversa a Medicamento

LRA: Lesión renal aguda

ROR: Reporting Odds Ratio

PRR: Razón de Notificación Proporcional

OMS: Organización Mundial para la Salud

MINSAL: Ministerio de Salud de El Salvador

LIME: Listado Institucional de Medicamentos Esenciales

mm Hg: Milímetro de mercurio

NTA: Necrosis Tubular Aguda

FV: Farmacovigilancia

EA: Evento Adverso

NTA: Necrosis tubular aguda

TFG: Tasa de filtración glomerular

LLT: Termino del nivel más bajo según MeDra.

RESUMEN

La farmacovigilancia es la disciplina que se encarga de la detección, evaluación, comprensión y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos. En este contexto, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son eventos indeseados que pueden ocurrir tras la administración de un medicamento.

Para identificar y analizar las RAM, se utilizan diversas bases de datos que contienen información relevante sobre los medicamentos y las RAM asociadas a su uso.

El datamining o minería de datos, es una técnica que permite identificar patrones y tendencias a partir del análisis de grandes volúmenes de datos. De esta manera, se pueden identificar señales de seguridad de farmacovigilancia, es decir, indicios que sugieren la existencia de una RAM previamente desconocida o no esperada.

En el presente estudio se analiza la posible asociación del binomio verapamilo - lesión renal aguda (LRA), para ello se llevó a cabo una extracción de las notificaciones reportadas de la base mundial de datos Vigibase, en la cual se encontró 211 notificaciones de un total de 22,890 casos de combinación a dosis fija de verapamilo, contrastándose con las notificaciones de LRA de los demás medicamentos, aplicando el método de desproporcionalidad se obtuvo, un valor del Reporting Odds Ratio (ROR) del 2.1, el cual indica que existe una posible asociación entre el uso de verapamilo y la LRA, así también mediante el análisis de las variables sociodemográficas, pudimos observar que el grupo etario mayormente afectado por el efecto adverso son los adultos mayores.

Se recomienda continuar con el proceso de gestión de seguridad, para mejorar la información relacionada con los efectos adversos presentados. Además, es esencial que el Centro Nacional de Farmacovigilancia brinde capacitación continua a los profesionales de la salud que trabajan en el entorno hospitalario en cuanto a la notificación de dichos efectos adversos.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

Los medicamentos se utilizan como herramienta terapéutica y pese a los grandes beneficios que pueden traer, incluso cuando sea de manera adecuada y responsable estos a su vez tienen el potencial de causar efectos secundarios o perjudiciales en las personas que los consumen.

El verapamilo es un bloqueador de los canales de calcio de tipo fenilalquilamina, que se usa en el tratamiento de la presión arterial alta, las arritmias cardíacas y la angina de pecho. Fue el primer antagonista de los canales de calcio que se introdujo en la terapia a principios de la década de 1960.

En los últimos años son numerosos los avances realizados en el conocimiento de mecanismos fisiopatológicos de diferentes formas de LRA a pesar de ello, son muchas las incógnitas que persisten en su patogenia.

El presente trabajo de investigación se desarrolló con la finalidad de estudiar la LRA como uno de los posibles efectos adversos provocados por el uso del fármaco verapamilo, el cual es utilizado para tratar a pacientes con problemas de hipertensión arterial.

El estudio de la LRA como posible efecto adverso del verapamilo es relevante para mejorar la calidad de vida de los pacientes, al permitir una detección temprana y una gestión adecuada de esta complicación.

Por esta razón, se considera de gran importancia e interés estudiar la LRA como un posible efecto adverso ocasionado por verapamilo, llevando a cabo una recopilación de información que nos ayudó a facilitar la identificación de posibles señales entre el fármaco antes mencionado y el efecto adverso en estudio. La recolección de los datos se llevó a cabo haciendo uso de la base de datos mundial Vigibase en la cual se extrajo todas las notificaciones reportadas desde el año 1976 que fue cuando surgió la primera notificación de LRA a causa del

verapamilo hasta noviembre del año 2022, a los datos obtenidos se les aplicó el método de desproporcionalidad para establecer la posible asociación causal entre verapamilo - lesión renal aguda.

De este modo al finalizar la investigación se realizó una propuesta en donde se evalúe una posible señal asociada, sobre la LRA causada por verapamilo de acuerdo con su validación y análisis respectivo.

CAPITULO II

OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Identificar posible señal relacionada al uso de verapamilo asociado a lesión renal aguda haciendo uso de Vigibase.

2.2 Objetivos Específicos

- 2.2.1 Extraer de las notificaciones reportadas de la base de datos mundial Vigibase, una posible asociación de verapamilo y el efecto adverso lesión renal aguda, las variables espectro etario, frecuencia y tipo de evento adverso.
- 2.2.2 Aplicar el método de desproporcionalidad para establecer la posible asociación causal entre el uso de verapamilo y el posible efecto adverso lesión renal aguda en el período de investigación de agosto a noviembre de 2022.
- 2.2.3 Enlistar los resultados más importantes de la priorización de la posible señal asociada, de acuerdo con su validación y análisis respectivo.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 Reacciones Adversas

La importancia de una reacción adversa depende en gran manera de su frecuencia y gravedad con la que ocurre. Estas reacciones adversas en muchas ocasiones pueden aparecer de manera inmediata o tras algunos años al estar en tratamiento con algún medicamento, cabe mencionar que algunas de estas reacciones pueden ser reversibles al momento de retirar el fármaco, pero existen otros casos donde el daño que ocasionan es irreversible.

Las reacciones adversas a los medicamentos representan un importante problema sanitario, ya que se estima que un 41% de los pacientes hospitalizados que reciben tratamiento farmacológico sufren alguna de estas reacciones. Además, un estudio que utilizó un sistema informático de notificación espontánea encontró que un 12% de los pacientes hospitalizados experimentaron reacciones adversas, lo que prolongó su estancia hospitalaria en 3,5 días por cada reacción. Por tanto, es fundamental mejorar la identificación y gestión de estas reacciones para optimizar la atención sanitaria y reducir la carga clínica y económica asociada a las mismas. (1)

3.2 Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos

Las reacciones adversas según su seriedad (o desenlace) se clasifican en:

-Serias (Graves): son aquellas manifestaciones negativas que se presentan tras la administración de un medicamento y que ponen en riesgo la vida del paciente o pueden causar su fallecimiento. Asimismo, estas reacciones pueden requerir hospitalización o prolongar la estancia hospitalaria del paciente. También puede ocasionar discapacidad persistente o significativa, así como también provocar alteraciones o malformaciones en el recién nacido. (2)

-No serias (No graves): se refiere a cualquier evento, sospecha o reacción adversa que no cumpla con los criterios previamente establecidos para ser considerado como un evento grave o serio. (2)

3.3 Hipertensión arterial

Hoy en día, las enfermedades crónicas son un problema de suma importancia en la salud pública de todo el mundo. En el 2005 la Organización Mundial para la Salud (OMS) calculó que el 61% de todas las muertes (35 millones) y el 49% de la carga mundial de morbilidad eran atribuibles a enfermedades crónicas, debido a esto se estima que en 2030 la proporción del total mundial de defunciones debidas a enfermedades crónicas llegará al 70% y la carga mundial de morbilidad al 56%. Se espera que el mayor incremento se producirá en las regiones de África y del Mediterráneo Oriental. (3)

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica conocida como la enemiga silenciosa esto debido a que las personas pueden tenerla y sin saber que están padeciendo dicha enfermedad ya que en la mayoría de los casos no presentan síntomas y esta a su vez puede llegar a ocasionar la muerte. Cabe señalar que el diagnóstico de hipertensión depende de la medición de la presión arterial y no de los síntomas informados por el paciente. En realidad, la hipertensión suele ser asintomática, lo que significa que no presenta síntomas evidentes hasta que el daño a los órganos terminales es inminente o ya ha ocurrido.

La presión arterial elevada causa hipertrofia del ventrículo izquierdo y cambios patológicos en la vasculatura. Como consecuencia, la hipertensión es la causa principal del accidente cerebrovascular; un importante factor de riesgo para la enfermedad de la arteria coronaria y sus complicaciones concomitantes, infarto de miocardio y muerte súbita cardíaca y un importante contribuyente a la insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y el aneurisma disecante de la aorta. La prevalencia de hipertensión aumenta con la edad; por ejemplo, alrededor del 50%

de las personas entre 60 y 69 años padecen hipertensión y la prevalencia aumenta más luego de los 70 años. (4)

El diagnóstico de hipertensión se basa en mediciones repetidas y reproducibles de presión arterial elevada.

La hipertensión se define, como un aumento sostenido de la presión arterial de 140/90 mm Hg o más, un criterio que caracteriza a un grupo de pacientes cuyo riesgo de enfermedad cardiovascular relacionada con la hipertensión es lo suficientemente alto como para merecer atención médica. En realidad, el riesgo de enfermedad cardiovascular tanto mortal como no mortal en adultos es más bajo con presiones sistólicas menores de 120 mm Hg y presiones arteriales diastólicas menores de 80 mm Hg; estos riesgos aumentan gradualmente a medida que aumentan las presiones arteriales sistólica y diastólica. (4)

Los estudios epidemiológicos indican que los riesgos de daño al riñón, corazón y cerebro están directamente relacionados con el grado de elevación de la presión arterial.

Tabla N°1. Criterios de la Asociación Americana del Corazón para la hipertensión en adultos. (4)

Criterios de la Asociación Americana del corazón para la hipertensión en adultos		
Clasificación	PRESION ARTERIAL (mm Hg)	
	SISTÓLICA	DIASTÓLICA
Normal	<120	y < 80
Prehipertensión	120-139	o 80-89
Hipertensión, etapa 1	140-159	o 90-99
Hipertensión, etapa 2	≥ 160	o ≥ 100
Crisis hipertensiva	>180	o > 110

3.3.1 Terapia Antihipertensiva

Existen dos tipos de terapia para tratar la hipertensión: la terapia no farmacológica y la terapia farmacológica.

Terapia no farmacológica, está asociada a cambios relacionados con el estilo de vida de las personas; en algunos hipertensos de grado 1, la presión arterial puede controlarse adecuadamente mediante una combinación de pérdida de peso (en individuos con sobrepeso), restringir la ingesta de sodio (a 5-6 g/d), aumentar el ejercicio aeróbico (>30 min/d), moderando el consumo de alcohol, dejar de fumar, aumentar el consumo de frutas, vegetales y productos lácteos bajos en grasa.

Terapia farmacológica, es donde la mayoría de los pacientes requieren terapia con medicamentos para un control adecuado de la presión arterial. (4)

Hay diferentes tipos de medicamentos para tratar la hipertensión arterial hoy en día, pero es importante que las personas tengan en cuenta que llevar un estilo de vida saludable (dieta bajo en sodio) junto con una terapia farmacológica es de gran ayuda.

3.3.2 Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la hipertensión es disminuir el riesgo cardiovascular; por tanto, pueden requerirse otras intervenciones dietéticas y farmacológicas para tratar estos factores de riesgo adicionales. El tratamiento farmacológico eficaz para los hipertensos disminuye la morbilidad y la mortalidad por enfermedad cardiovascular, reduciendo el riesgo de accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y enfermedad de la arteria coronaria.

Los fármacos antihipertensivos se pueden clasificar según sus lugares o mecanismos de acción, como se muestra en la figura 1.

Tabl N° 2. Clases de medicamentos antihipertensivos. (4)

Clases de medicamentos antihipertensivos
Diuréticos
Simpaticolíticos
Bloqueadores de los canales de Ca^{2+}
Antagonistas de la renina-angiotensina
Vasodilatadores

Dentro de esta clase de medicamentos que estamos investigando, es importante mencionar los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} , dado que nuestro fármaco en estudio se clasifica dentro de este grupo farmacológico.

3.4 Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio se encuentran entre los fármacos preferidos para el tratamiento de la hipertensión, tanto en monoterapia como en combinación con otros antihipertensivos, porque tienen un efecto bien documentado sobre los desenlaces cardiovasculares y la mortalidad total.

Los agentes bloqueadores del canal de calcio son un grupo importante de medicamentos para el tratamiento de la hipertensión.

Los bloqueadores de los canales de calcio disminuyen la fuerza contráctil del miocardio, lo que reduce los requerimientos de oxígeno del miocardio. El bloqueo del canal de calcio en el músculo liso arterial disminuye la presión arterial e intraventricular. Algunos de estos medicamentos (ej. verapamilo) también poseen un efecto antiadrenérgico inespecífico, que puede contribuir a la vasodilatación periférica. Los agentes bloqueadores del canal de calcio también alivian y previenen el espasmo focal de la arteria coronaria en la angina variante. El uso

de estos agentes se ha convertido en el tratamiento profiláctico más efectivo para esta forma de angina de pecho. (5)

Además de la angina, los bloqueadores de los canales de calcio tienen una eficacia bien documentada en la hipertensión arterial.

3.5 Verapamilo

El verapamilo es un bloqueador de los canales de calcio de fenilalquilamina que se usa en el tratamiento de la presión arterial alta, las arritmias cardíacas y la angina de pecho, y fue el primer antagonista de los canales de calcio que se introdujo en la terapia a principios de la década de 1960. Es miembro de la clase de bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, que incluye fármacos como el diltiazem y la flunarizina, pero no tiene relación química con otros medicamentos cardioactivos.

El verapamilo se administra como una mezcla racémica que contiene cantidades iguales de enantiómero S y R, cada uno de los cuales es farmacológicamente distinto: el enantiómero S tiene una potencia aproximadamente 20 veces mayor que el enantiómero R, pero se metaboliza a una mayor velocidad. (6)

3.5.1 Indicación

El verapamilo está indicado en el tratamiento de la angina vasopástica, la angina inestable y la angina estable crónica.

También está indicado para tratar la hipertensión, para la profilaxis de la taquicardia supraventricular paroxística repetitiva y en combinación con digoxina para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación o aleteo auriculares. Administrado por vía intravenosa, está indicado para el tratamiento de diversas taquiarritmias supraventriculares, incluida la conversión rápida a ritmo sinusal en pacientes con taquicardia supraventricular y para el control

temporal de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación o aleteo auriculares. (6)

3.5.2 Contraindicaciones

Según su ficha técnica el verapamilo está contraindicado en los siguientes casos:

- _ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- _ Hipotensión (de menos de 90 mm Hg sistólica).
- _ Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado; síndrome del seno enfermo (excepto en pacientes con un marcapasos artificial en funcionamiento); insuficiencia cardíaca no compensada; bradicardia marcada (menos de 50 latidos/minuto).
- _ La combinación con bloqueadores beta está contraindicada en pacientes con función ventricular deficiente.
- _ Síndrome de Wolff-Parkinson-White.
- _ Está contraindicada la ingestión concomitante de jugo de toronja.
- _ Infarto agudo de miocardio complicado con bradicardia, hipotensión marcada o insuficiencia ventricular izquierda.
- _ Combinación con ivabradina. (7)

3.5.3 Reacciones adversas del verapamilo

El verapamilo puede ocasionar varios efectos indeseados en las personas afectando diferentes sistemas, como, por ejemplo: trastornos en el sistema inmunológico, trastornos en el sistema nervioso, trastornos vasculares, trastornos cardíacos, trastornos gastrointestinales, trastornos renales en un menor porcentaje.

En esta investigación es de nuestro interés estudiar uno de los trastornos renales como lo es la LRA ya que existe poca información acerca que el verapamilo

pueda ocasionar este posible efecto adverso, es por ello que vemos de suma importancia el enfocarnos en él.

3.6 Lesión renal aguda

La LRA (anteriormente conocida como insuficiencia renal aguda) se define por una pérdida repentina de la función renal excretora y se diagnostica típicamente por la acumulación de productos finales del metabolismo del nitrógeno (urea y creatinina), disminución de la producción de orina, o ambos. Es una manifestación clínica de varios trastornos que afectan a los riñones. La LRA es común en pacientes hospitalizados y en pacientes críticamente enfermos. (8)

La manifestación clínica primaria de la LRA se caracteriza además por alteraciones del flujo urinario; cuando es inferior a 400 mL en 24 horas se le denomina insuficiencia renal aguda clásica oligúrica o anúrica, cuando es superior a 400 mL en 24 horas, se le llama no oligúrica, no clásica o de gasto alto, y los volúmenes pueden ser de hasta más de 2,000 mL en 24 horas. (8)

3.6.1 Etiología

Las causas de la LRA se pueden dividir en tres categorías:

LRA prerrenal: la retención de sustancias nitrogenadas es secundaria a una disminución de la función renal fisiológica debido a una disminución de la perfusión renal, como ocurre en deshidratación, hipotensión arterial, hemorragia aguda, insuficiencia cardiaca congestiva, hipoalbuminemia severa, etc. Como no hay necrosis del tejido renal, la retención nitrogenada revierte antes de las 24 horas de haber logrado una adecuada perfusión renal. (9)

LRA intrínseca: si la causa de la hipoperfusión renal es persistente en el tiempo o es muy grave, puede provocar daño hipóxico y oxidativo de las células tubulares, despolarización, necrosis y muerte celular, llegando a la insuficiencia renal comprobada. Las partes más sensibles a estos ataques son las células del túbulo proximal rectilíneo (S3), ricas en peroxisomas, y las células del túbulo colector. Este fracaso puede tardar días o semanas en recuperar la función una vez que se ha restablecido la perfusión renal adecuada. Esta lesión se denomina necrosis tubular aguda (NTA), aunque es un término de origen anatómico-patológico, utilizado con criterio clínico y sustentado en la exclusión de otras causas. Por otra parte, la LRA aguda intrínseca puede verse afectada por otras causas no directamente relacionadas con la hipoperfusión renal, como: causas inmunológicas sistémicas o locales, como vasculitis o nefritis intersticial aguda, alergia inmunoalérgica a fármacos; Problemas de los vasos sanguíneos como enfermedad aterosclerótica, trombosis o trombosis de las arterias o venas renales.

LRA post-renal: inicialmente los riñones hacen un buen trabajo de filtración, reabsorción y excreción, la obstrucción del flujo de orina eventualmente afecta estas funciones y puede resultar, si es bilateral (o una sobre la otra función solamente), causando anuria (definida como orinar menos de 100 ml/día). En este caso, estamos hablando de fracaso renal agudo obstructivo o post-renal. El grado de recuperación es alto y la función renal vuelve rápidamente a la normalidad cuando se corrige la causa o simplemente facilitando la diuresis (por cateterismo o nefrectomía).

3.6.2 Signos y síntomas

Los signos y síntomas de la LRA varían según la causa y pueden incluir: falta de orina que sale del cuerpo, hinchazón en las piernas, los tobillos y alrededor de

los ojos, fatiga, dificultad para respirar, aturdimiento, náuseas, convulsiones o coma en casos severos también puede incluir dolor u opresión en el pecho.

En algunos casos, la LRA puede ser asintomática y solo se puede detectar a través de pruebas adicionales realizadas por el proveedor de atención médica.
(9)

3.6.3 Diagnóstico

Se pueden considerar los siguientes aspectos relevantes para el diagnóstico de una lesión renal aguda:

- Realizar una evaluación clínica exhaustiva, que incluya la revisión de los medicamentos recetados y de venta libre utilizados por el paciente, así como la exposición a contraste IV yodado.
- Medir los niveles de creatinina sérica en sangre para evaluar la función renal.
- Realizar un análisis del sedimento urinario para detectar posibles anomalías.
- Utilizar los índices de diagnóstico urinario para evaluar el daño renal.
- Realizar un análisis de orina y evaluar la cantidad de proteína presente en la misma.
- Medir el volumen residual de orina después de la micción o realizar una ecografía renal en caso de sospecha de una causa postrenal.
- Si el paciente presenta disminución de la producción de orina o un aumento en los niveles de nitrógeno ureico y creatinina en sangre, se puede sospechar una lesión renal aguda.

El nitrógeno ureico puede aumentar en 10 a 20 mg/dL/día (3,6 a 7,1 mmol urea/L/día), pero su determinación en la sangre puede inducir a error, ya que con frecuencia se eleva en respuesta al aumento del catabolismo proteico que se produce debido a cirugía, traumatismo, corticoides, quemaduras, reacciones a la

transfusión, nutrición parenteral o hemorragia digestiva o de otros órganos internos.

En casos en los que la concentración de creatinina en la sangre es elevada, tanto la recolección de orina de 24 horas para el aclaramiento de creatinina, como las distintas fórmulas utilizadas para estimar el valor de la tasa de filtración glomerular (TFG) a partir de la creatinina sérica, pueden resultar imprecisas. Esto se debe a que el aumento de la creatinina sérica es una consecuencia tardía de la disminución de la tasa de filtración glomerular, lo que dificulta su estimación precisa mediante estos métodos.

3.7 Métodos de identificación de señales de FV

Existen diferentes métodos tanto cualitativos como cuantitativos que permiten la identificación de posibles señales de farmacovigilancia. Las señales o alertas pueden originarse de diversas fuentes. Una alerta se produce cuando se sospecha que un medicamento está relacionado con una reacción adversa inesperada que no se describe en la ficha técnica, o cuando puede ser más frecuente o grave de lo que sugieren los datos existentes. En general, se requieren tres o más notificaciones aisladas o dispersas para generar una señal.

El método cuantitativo, de particular interés en este caso, tiene como objetivo detectar posibles desproporciones estadísticas en la incidencia de eventos adversos asociados a un medicamento, en relación con un conjunto de datos obtenidos de la base mundial Vigibase. Esta plataforma recibe notificaciones de sospechas de efectos adversos por parte de médicos, enfermeras, farmacéuticos y otras personas, lo que permite obtener una visión amplia y diversa de la seguridad de los medicamentos.

3.8 Métodos cuantitativos.

El objetivo de los métodos cuantitativos es identificar posibles señales de seguridad en la farmacovigilancia mediante la detección de desproporciones en la incidencia de efectos adversos asociados a un medicamento, en comparación con el conjunto de datos acumulados en una base de datos. Para ello, se aplican técnicas de minería de datos, conocidas como "Data Mining". A diferencia de los métodos cualitativos, los métodos cuantitativos detectan las señales como asociaciones entre medicamentos y eventos adversos, es decir, en forma de binomios fármaco- evento adverso. (10)

A continuación, se describirá el método de desproporcionalidad que emplearemos en nuestro análisis. Se trata del denominado Razón de Notificación Proporcional (PRR, por sus siglas en inglés), el cual permite medir la proporción de notificaciones que contienen una combinación específica de fármaco-evento en una base de datos. Posteriormente, esta proporción se compara con la de las notificaciones del mismo evento, pero con otros fármacos en la misma base de datos. Si la PRR es significativamente elevada para una combinación determinada de fármaco y evento (RAM), y no se trata de una reacción reconocida, podría representar una señal (10).

Así, el cálculo del PRR es:

$$PRR = \frac{\frac{A}{(A+B)}}{\frac{C}{(C+D)}}$$

Fórmula 1 Cálculo de PRR

De igual manera el método, razón de oportunidades Reporting Odds Ratio (ROR), muy similar al PRR, en este otro planteamiento estadístico, la hipótesis nula se describe de forma similar, como la razón entre las posibilidades de que una notificación cualquiera contenga una reacción RAM determinada y de que no

la contenga es la misma independientemente de que contenga o no el fármaco determinado. (10)

Así, el cálculo del ROR es:

$$ROR = \frac{A * D}{B * C}$$

Fórmula 2 Cálculo de ROR

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de Estudio

Analítico: a través de un análisis, se buscó evaluar la relación causal existente entre el uso del verapamilo y la posible asociación de un efecto adverso conocido como lesión renal aguda.

4.2 Transversal: para medir las variables de espectro etario, frecuencia y tipo de evento adverso, se llevó a cabo una única extracción de datos.

4.3 Retrospectivo: los datos utilizados en el estudio fueron recogidos a partir de eventos o sucesos que ocurrieron en el pasado, durante un periodo 1976 a noviembre de 2022.

Esta investigación será desarrollada de la forma siguiente:

Investigación bibliográfica, en esta etapa se realiza una búsqueda general de bibliografía con el fin de encontrar información relacionada con el uso de verapamilo y el efecto adverso lesión renal aguda como fundamento para nuestra investigación, utilizando palabras clave y recopilando la información de fuentes confiables de lugares como:

- _ La Biblioteca Virtual de la Universidad de El Salvador
- _ Google Académico
- _ Drugbank
- _ Dailymed
- _ Pubmed
- _ Elseiver editorial
- _ Scielo
- _ Smpc

4.4 Métodos e Instrumentos de la Recolección de Datos

El instrumento para la obtención de los datos de la investigación se obtuvo mediante la base de datos mundial Vigibase el cual se llevó a cabo durante un periodo de 1976 a noviembre de 2022. El método que se aplicó es de desproporcionalidad para establecer el binomio verapamilo-lesión renal aguda.

4.5 Modelo Matemático

Proporcional (PRR, por sus siglas en inglés), el cual permite medir la proporción de notificaciones que contienen una combinación específica de fármaco-evento en una base de datos. Posteriormente, esta proporción se compara con la de las notificaciones del mismo evento, pero con otros fármacos en la misma base de datos. Si la PRR es significativamente elevada para una combinación determinada de fármaco y evento (RAM), y no se trata de una reacción reconocida, podría representar una señal (10).

Así, el cálculo del PRR es:

$$PRR = \frac{\frac{A}{(A+B)}}{\frac{C}{(C+D)}}$$

Fórmula 1 Cálculo de PRR

ROR: Es una medida de comparación entre las exposiciones a un determinado factor de riesgo en los individuos afectados de una determinada enfermedad (casos) y en los sanos (controles), calculado mediante la razón de Odds de exposición en ambos grupos. El cálculo del ROR requiere la disposición de los datos en una tabla de contingencia de 2x2.

$$ROR: \frac{a \times d}{b \times c}$$

Tabla N° 3. Representación de una tabla 2x2 de los cálculos del binomio verapamilo – LRA. (1)

Factor de riesgo o protección.	CASOS	CONTROLES
Expuestos	A	B
No expuestos	C	D

Razón: es una fracción en la que al menos no todo el numerador está incluido en el denominador. Una razón puede ser dimensional o adimensional.

Proporción: es una fracción en la que todos los elementos del numerador están incluidos en el denominador; es adimensional y su rango va de 0 a 1, aunque también se pueden expresar en relación con 100, 1.000, etc.

CAPITULO V

RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las reacciones adversas a medicamentos se definen como cualquier repuesta nociva y no intencionada a un medicamento. Estos eventos adversos (EA) suelen presentarse de manera inmediata o prolongada en las personas al estar en tratamiento con algún medicamento.

La LRA es un evento adverso grave que puede ser causado por el uso de verapamilo y debe ser monitoreado cuidadosamente. En El Salvador, existen varios fármacos antihipertensivos disponibles para tratar a los pacientes hipertensos, como enalapril que es el fármaco de primera línea, así como amlodipino e irbesartán.

Es importante destacar que, en el país, el verapamilo no es muy prescrito por los médicos debido a su alto costo en comparación con otros medicamentos antihipertensivos disponibles en el mercado. Sin embargo, decidimos investigar la posible relación entre el verapamilo y la lesión renal aguda, ya que esta enfermedad puede provocar una rápida disminución de la función renal en las personas y representar un peligro si no se trata a tiempo.

Es por ello que las variables sociodemográficas de la población que notificaron los EA, son de importancia, puesto que mediante ellas podemos conocer la relación del binomio y como este puede llegar a afectar, aun grupo etario específico.

5.1 Análisis de las variables sociodemográficas consideradas.

Para identificar posibles señales en farmacovigilancia, se lleva a cabo un procesamiento de datos que incluye la evaluación de aspectos que respalden una posible asociación causal entre el uso de verapamilo y la LRA.

5.1.1 Espectro etario

En la figura 1, se puede apreciar que la lesión renal aguda afecta en mayor medida a los adultos mayores de 75 años, representando el 29.4% de los casos. Los pacientes de entre 45 y 64 años constituyen el segundo grupo más afectado, con un 20.9%, seguidos por los pacientes de entre 65 y 74 años, con un 17.5%. La lesión renal aguda también afecta a pacientes de entre 18 y 44 años, con un 15.6% de los casos. Además, un 15.4% de los casos corresponden a pacientes de los cuales no se dispone de información acerca de su edad. En resumen, de la figura 1 podemos decir que los grupos de edad más afectados por la LRA debido al uso de verapamilo son los adultos y los adultos mayores.

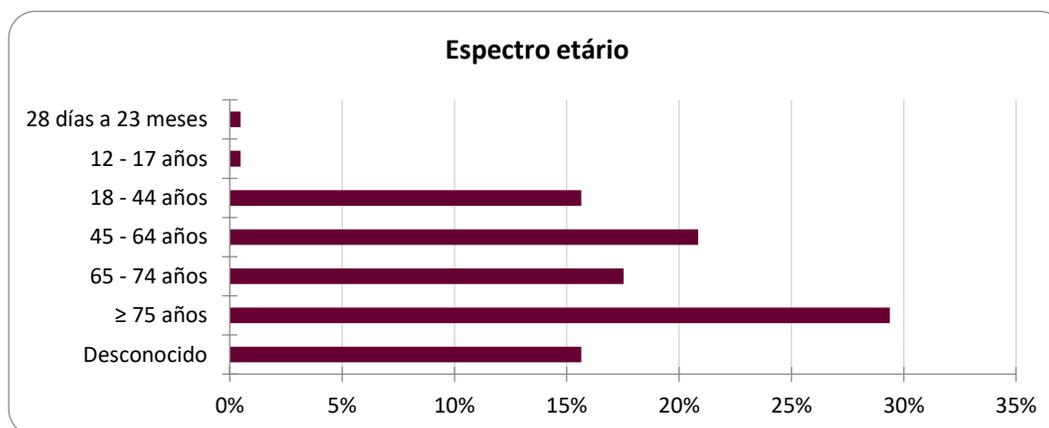


Figura N°1. Gráfica de grupo etario que han presentado la enfermedad lesión renal aguda como efecto adverso a causa del uso del verapamilo. (11)

5.1.2 Sexo biológico

Como se observa en la gráfica en la sección de color azul el sector femenino con un 50% es el que se ve más afectado por la enfermedad lesión renal aguda, siendo las mujeres las más propensas a padecer este efecto adverso al estar en tratamiento con el fármaco verapamilo, un 43% lo representa el sexo masculino siendo la sección de color ocre en el gráfico, ocupando así el segundo sector de la población afectado por el efecto adverso en estudio y un 7% en la sección de color gris lo ocupa un sector desconocido.

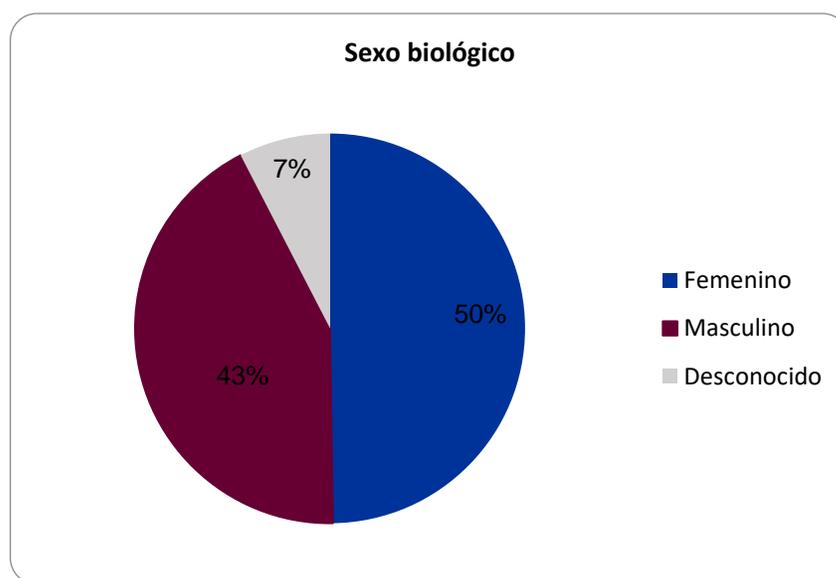


Figura N° 2. Gráfica de sexo de la población afectada por LRA a causa del uso de verapamilo como tratamiento para la hipertensión arterial. (11)

5.1.3 Países con mayor número de reportes de LRA por verapamilo

Estados Unidos lidera con un 46.4% el número de casos de lesión renal aguda relacionados con verapamilo, seguido de Francia con un 21.8%. Australia ocupa el tercer lugar con un 7.6%, mientras que España ocupa el cuarto lugar con un 5.2% de los reportes de efectos adversos de lesión renal aguda debido al tratamiento con verapamilo, los datos se muestran en el siguiente gráfico.

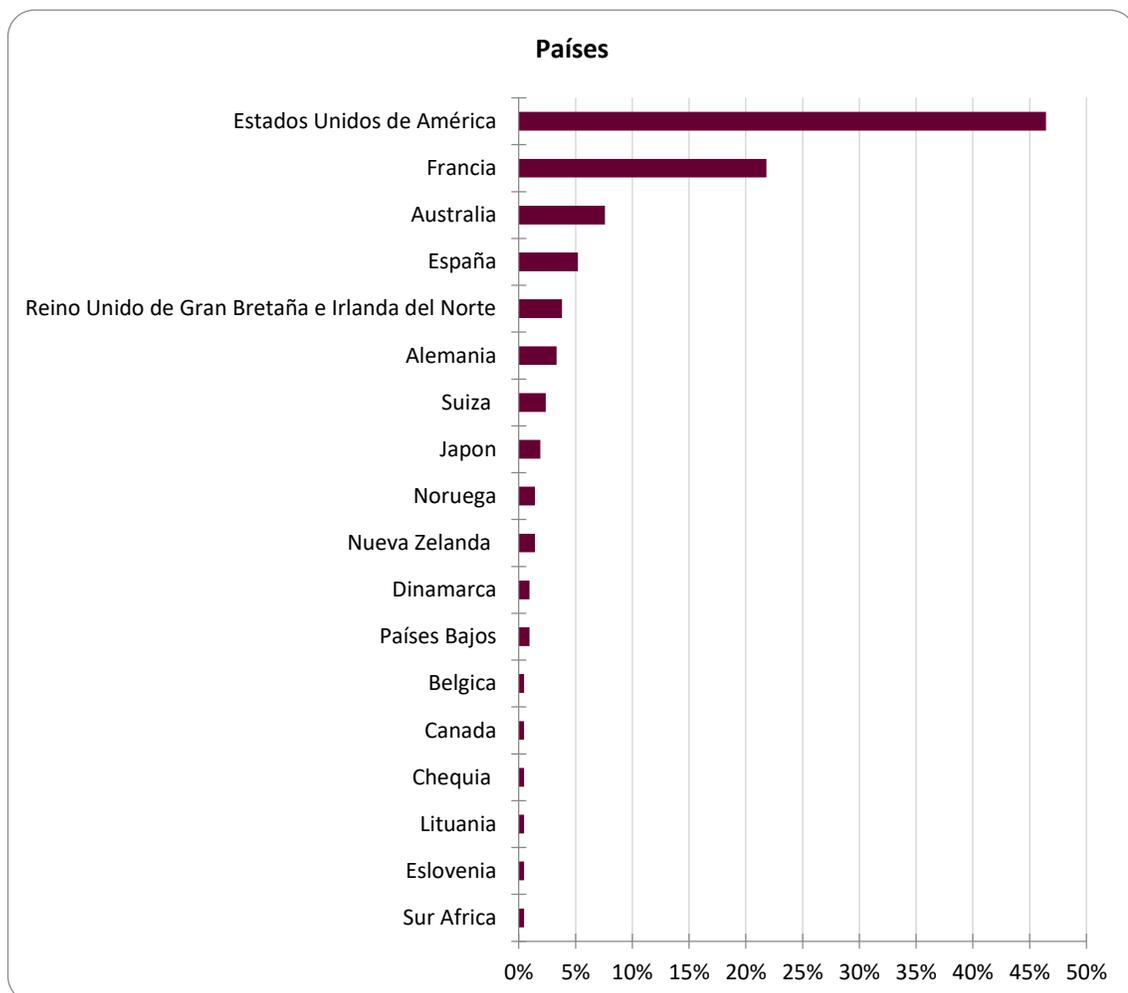


Figura N°3. Gráfica de países en con mayor número de reportes de casos de la enfermedad lesión renal aguda como posible efecto adverso a causa del uso del Verapamilo. (11)

5.1.4 LRA frente a otras enfermedades del sistema urinario

En la gráfica se observa que el fallo renal agudo tiene un 55% en relación con las demás variables, la lesión renal aguda tiene un 22.7% como efecto adverso por el consumo de verapamilo, la reagudización del fallo renal crónico tiene un 2.8%,

el fallo prerrenal agudo tiene un 0.9% y el fallo renal secundario a rabdomiólisis tiene un 0.5%.

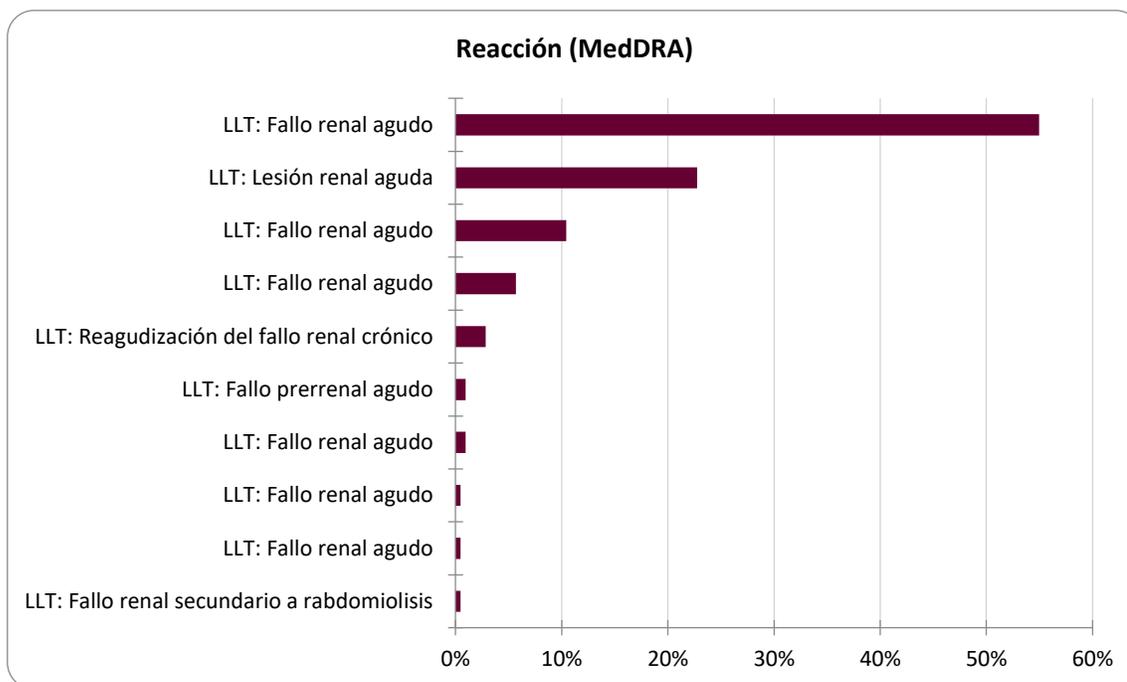


Figura N°4. Gráfica del efecto LRA frente a otras enfermedades del sistema urinario, basado según MedDRA con el termino clasificación de órganos. (11)

5.1.5 Gravedad por LRA por la administración de verapamilo.

La hospitalización prolongada al consumir verapamilo afecta al 55.9% de los pacientes debido a la lesión renal aguda, que es una complicación común en los pacientes hospitalizados en cuidados intensivos. En la figura 5, se muestra el riesgo de muerte y otras complicaciones médicamente importantes es del 20.4% debido a la asociación con otras enfermedades y cuadros médicos. La muerte representa el 15.2%, ya que esta enfermedad puede provocar la pérdida de la función renal. Además, la lesión renal aguda puede provocar discapacidad en el

1.4% de los pacientes y el 0.5% puede ser una anomalía congénita/defecto de nacimiento hereditario. (11)

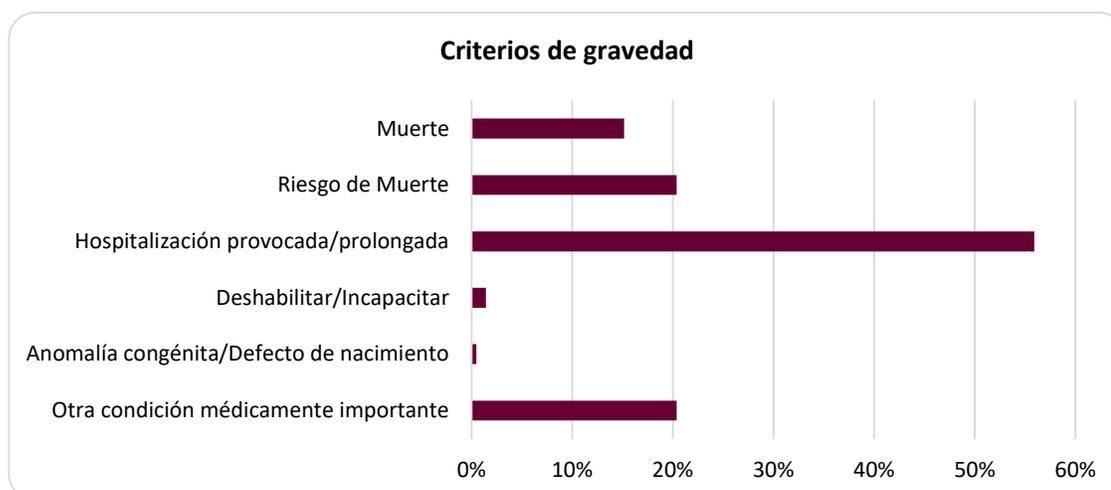


Figura N°5. Criterios de gravedad causada por la lesión renal aguda por el consumo de verapamilo. (11)

5.1.6 Fatalidad de LRA reportada en pacientes prescritos con verapamilo

El 79.6% de los casos de lesión renal aguda asociados con el verapamilo no se describen como un posible efecto adverso fatal. En contraste, el 20.4% de los casos sí son fatales, según lo reportado en la base de datos mundial Vigibase

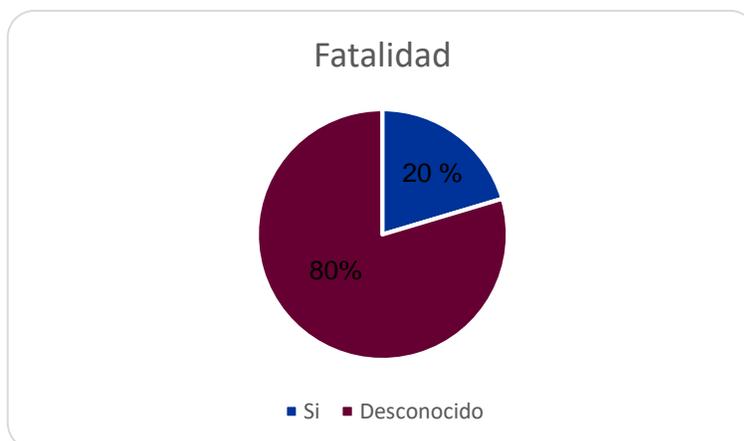


Figura N°6. Gráfica de la fatalidad que puede ser lesión renal aguda como efecto adverso del verapamilo. (11)

5.2 Resultados y discusión del binomio verapamilo-lesión renal aguda

Reacción adversa a medicamentos

Como primer paso, se seleccionó el medicamento verapamilo en el Listado Institucional de Medicamentos Esenciales (LIME) del MINSAL el cual está dividido en diferentes categorías, el grupo C es el que contiene el Sistema Cardiovascular dentro del cual se encuentran los diferentes medicamentos para tratar la Hipertensión arterial.

Luego de escoger el medicamento, se realizó una búsqueda en la base mundial de datos Vigibase de las RAM notificadas en relación con el verapamilo. Se seleccionó la LRA como evento adverso, dado que se encontraron 211 notificaciones de este efecto, siendo así de sumo interés por el impacto de esta enfermedad en la salud de los pacientes hipertensos y al no estar descrito en las fichas técnicas del medicamento, se espera que este estudio pueda servir como base para futuras investigaciones sobre un nuevo posible efecto adverso, como la LRA, en relación al uso de este medicamento.

La asociación entre el verapamilo y la enfermedad lesión renal aguda no está descrita según literatura, sin embargo, es de suma importancia en el proceso de identificación de señales en farmacovigilancia describir el posible binomio.

Posteriormente se darán a conocer algunos aspectos que se tomaron en cuenta para la posible identificación de la posible señal entre verapamilo - lesión renal aguda:

5.2.1 Plausibilidad farmacológica

Los pacientes tratados con verapamilo según la aplicación del Formulario terapéutico Nacional El Salvador pueden presentar efectos adversos graves como insuficiencia cardíaca, hipotensión severa, bloqueo AV, bradicardia severa, hepatotoxicidad e íleo paralítico de igual manera puede ocasionar reacciones

adversas comunes de las cuales podemos mencionar constipación, náuseas, hipotensión, dolor de cabeza, edema, fatiga e insuficiencia cardiaca.

Es importante destacar que el efecto adverso LRA no se considera relevante en los estudios clínicos, ya que no es ampliamente conocido y no ha sido suficientemente investigado. Además, no está incluido en las fichas técnicas de los medicamentos. Sin embargo, se logró identificar notificaciones del efecto adverso mediante el uso de la herramienta Vigibase.

5.2.2 Efecto farmacológico conocido

Según la base de datos mundial Vigibase se encontraron estos efectos adversos: bradicardia, hipotensión, mareos, dolor de cabeza entre otros. Según las investigaciones científicas se confirma que estos eventos adversos son los más comunes. Por otra parte, en Vigibase también se encuentra reportada la LRA con un porcentaje más bajo en el cual si nos notifica que es un posible efecto adverso de nuestro fármaco, el cual fue de nuestro interés para nuestro estudio.

5.2.3 Evento comúnmente relacionado con el medicamento

En la literatura investigada hace relevancia que uno de los eventos adversos más comúnmente relacionados con el uso de verapamilo son: dolor de cabeza, mareos, trastornos gastrointestinales, náuseas, así como también bradicardia, taquicardia, palpitaciones entre otros, los cuales desaparecen al suspender el medicamento. En el caso de la LRA no es un efecto adverso conocido del verapamilo esto debido a que no está descrito en las fichas de seguridad, de tal manera que este binomio resulta ambiguo.

5.2.4 Administración de señales

Las señales en farmacovigilancia se pueden identificar de diferentes maneras. Esto incluye el seguimiento de los casos individuales notificados, la revisión de las bases de datos de eventos adversos a medicamentos, la lectura de artículos científicos y la revisión de la información proporcionada por los laboratorios

farmacéuticos responsables de los medicamentos. Estas actividades forman parte de los procedimientos reguladores y de seguimiento constante del equilibrio entre los riesgos y beneficios asociados al uso de los medicamentos. (1)

Para recolectar los datos se seleccionó Vigibase, que es una herramienta importante en la farmacovigilancia y utilizada por diferentes entidades regulatorias. Vigibase recopila información de casos de seguridad de diferentes medicamentos después de su administración en las personas, lo que permite la detección de señales estadísticas de diferentes eventos adversos.

Los reportes de seguridad de verapamilo obtenidos de la base mundial de datos nos proporcionan información actualizada día con día y de forma verídica para evaluar y establecer la seguridad del medicamento.

5.2.5 Detección de la señal

Las señales o alertas pueden provenir de diferentes fuentes y nos indican que un medicamento puede estar relacionado con una reacción adversa inesperada. Estas reacciones no están descritas en la ficha técnica del producto y pueden ser más frecuentes o graves de lo que sugiere por los datos disponibles. (1)

Con el propósito de detectar una posible señal, se emplearon los informes de seguridad de casos individuales de verapamilo como muestra en el estudio de desproporcionalidad, con el fin de explorar una posible asociación con LRA.

5.2.6 Métodos de identificación de señales

En este estudio se utilizó el método cuantitativo, el cual nos permite la búsqueda de señales en farmacovigilancia y así detectar la desproporción estadística de un tipo de evento adverso asociado a un medicamento, como lo es el PRR y ROR para analizar la asociación causal entre el evento adverso LRA y el uso de verapamilo en comparación con los demás datos de Vigibase.

5.3 Método de identificación de señales

Seleccionamos el binomio propuesto porque actualmente en el país no hay estudios acerca de la lesión renal aguda como posible efecto adverso a causa del verapamilo y esperamos que este trabajo tenga un alcance el cual sirva para nuevos estudios y sea de utilidad para otras personas.

5.3.1 Minería de datos

Para el análisis de desproporcionalidad se hizo uso de herramientas estadísticas como lo es el PRR, el ROR y el índice de confianza, el cual nos permitirá comprobar la posible señal asociada al uso del verapamilo y así tomar decisiones respecto al uso del medicamento.

Tabla N°4. Datos del binomio verapamilo-lesión renal aguda. Fuente: Elaboración propia.

Total, de casos en la base mundial	32,991,478 al día 15/11/2022.
Total, de casos de verapamilo	22 890 al día 15/11/2022.
Total, de casos de la combinación a dosis fija	143,137 al día 15/11/2022
Total, de casos de la lesión renal aguda por el uso de verapamilo	211 al día 15/11/2022 (A)
Total, de casos de verapamilo, que no causaron lesión renal aguda	$22,890 - 211 = 22,679$ casos. (B)
Total, de casos de lesión renal aguda que no se relacionan al uso Verapamilo	$143,137 - 211 = 142,926$ casos (C)
Total, de casos asociados a cualquier fármaco y efecto adverso, excluyendo lesión renal aguda y verapamilo	$32,991,478 - A + B + C = 32.991.478 - 165,816 = 32,825,662$ casos (D)

Tabla N°5. Datos para estudio de desproporcionalidad. Fuente: Elaboración propia.

	Lesión renal aguda	No Lesión renal aguda	
Verapamilo	(A)211	(B)22,679	22,890
No Verapamilo	(C)142,926	(D)328,256,62	329,685,88
	143137	32848341	32,991,478

Cálculo del PRR:

$$PRR = \frac{\frac{A}{(A+B)}}{\frac{C}{(C+D)}}$$

$$PRR = \frac{\frac{(211)}{(211 + 22679)}}{\frac{(142,926)}{(142,926 + 328,256,62)}} = 2.1$$

El valor de PRR calculado 2.1, es superior a 1, se interpreta que la proporción de notificaciones entre el verapamilo y la lesión renal aguda es mayor de la esperada en relación con la proporción existente.

Cálculo del ROR:

$$ROR = \frac{AxD}{CxB}$$

$$ROR = \frac{(211)(32825662)}{(142926)(22679)} = 2.1$$

Al obtener un valor de ROR 2.1, superior a 1 podemos decir que la asociación del binomio es positiva, es decir que la presencia del factor se asocia a la mayor ocurrencia del evento.

Cálculo del Intervalo de confianza al 95% IC:

Para el PRR y ROR

$$IC_{95\%} = e^{(Ln ROR \pm \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}})}$$

Límite superior:

$$IC_{95\%} = e^{(Ln 2.1 + \sqrt{\frac{1}{211} + \frac{1}{22679} + \frac{1}{142926} + \frac{1}{32825662}})} = 2.24$$

Límite inferior:

$$IC_{95\%} = e^{(Ln 2.1 - \sqrt{\frac{1}{211} + \frac{1}{22679} + \frac{1}{142926} + \frac{1}{32825662}})} = -2.24$$

PRR y ROR (IC_{95%}) = 2.1 (2.24, 2.24)

Criterios de evaluación del ROR:

Si ROR = 1, no hay asociación

Si ROR > 1, es significativa (factor de riesgo)

Si ROR < 1, es significativa (factor de protección)

El cálculo de PRR es de 2.1 al igual que el ROR y su intervalo de confianza es estrecho, por lo se puede afirmar que la administración de verapamilo en pacientes hipertensos incrementa el riesgo de desarrollar LRA, lo que a su vez puede afectar negativamente su sistema renal y urinario, complicando así el cuadro clínico del paciente.

Con estos resultados se cumple uno de los principios de la farmacovigilancia utilizado estas señales de seguridad como alertas para indicar una posible relación entre un medicamento y un evento adverso que no se ha mencionado en la ficha técnica del producto o que puede ser más común o grave de lo que se ha informado. Estas señales son indicadores que requieren la generación de una

hipótesis causal para explicar la posible relación entre el medicamento y el evento adverso.

5.4 Lista de los resultados más importantes de la posible señal lesión renal aguda.

La Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2016 cuenta con diversos factores para priorizar una nueva señal, para destacar el riesgo-beneficio del binomio en estudio.

En la tabla que a continuación se presenta, contiene una comparación con los datos obtenidos de la lesión renal aguda.

Tabla N°6. Tabla de riesgo-beneficio de la posible señal. Fuente: Elaboración propia.

Factores	Hallazgos
El impacto en los pacientes según su severidad, reversibilidad, prevención potencial, y resultado clínico de la asociación fármaco-RAM.	La lesión renal aguda es un trastorno frecuente en los ancianos, a raíz de la senescencia renal, la menor metabolización de los fármacos y la mayor exposición a la polifarmacia y enfermedades sistémicas que ellos padecen. (12)
El impacto en los pacientes según reversibilidad, hospitalización y severidad	La lesión renal aguda es más común en personas que ya están hospitalizadas, sobre todo, en aquellas personas con enfermedades críticas que necesitan de cuidados intensivos. La lesión renal aguda puede ser fatal y requiere de tratamiento intensivo. Sin embargo, la insuficiencia renal aguda puede ser reversible. Si la persona goza de buena salud, es probable que pueda recuperar una función renal normal o casi normal. (13)
El impacto en Salud Pública, incluyendo el volumen de utilización del medicamento en la población general y en poblaciones especiales.	El verapamilo es un calcio antagonista no dihidropiridinico de elección en pacientes con taquiarritmias supraventriculares, o angina de pecho más hipertensión arterial. Según un estudio realizado en UCSF-I San Rafael de Santa Ana el Verapamilo es usado en un 45% de los pacientes que ahí asisten a consulta. (14)

Tabla N°6. Tabla de riesgo-beneficio de la posible señal (continuación).

Factores	Hallazgos
La fuerza y la consistencia de las pruebas o evidencias que apoyan una asociación.	La veracidad de la base mundial de datos Vigibase, las notificaciones reportadas hasta la fecha acerca del efecto adverso, el cálculo del ROR y el IC95% de 2.1, (mayor a la unidad), nos confirman y determinan una probable asociación entre el fármaco y el efecto adverso.
El aumento de la frecuencia o la severidad de una RAM ya conocida.	En las fichas técnicas en la parte de advertencias o contraindicaciones no está descrita la lesión renal aguda. Dentro de la plataforma Vigibase se observan 211 casos reportados del binomio verapamilo - lesión renal aguda.
La novedad de la sospecha de la RAM	La lesión renal aguda es una posible RAM que no está descrita en la ficha técnica de verapamilo, ni en todos los prospectos disponibles. Además de la asociación encontrada.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. Se observó una desproporción estadísticamente significativa en el binomio verapamilo - lesión renal aguda, el valor obtenido del ROR fue de 2.1 mayor a la unidad, lo que nos permite concluir que la asociación del binomio es positiva, es decir que existe evidencia de una relación causal entre el fármaco y el evento adverso.
2. La lesión renal aguda como efecto adverso del verapamilo afecta a muy pocas personas y no todas las que lo consumen son vulnerables. Es una enfermedad grave pero su incidencia es baja.
3. Es común encontrar un alto nivel de desinformación entre las personas que consumen verapamilo, muchas de ellas desconocen que el uso prolongado de este fármaco puede generar efectos adversos que incluso podrían llevar a la muerte.
4. Tanto los hombres como las mujeres en edad avanzada son vulnerables a la lesión renal aguda, por los cambios histológicos del riñón senil, reduciendo así el metabolismo o el aclaramiento para procesar los medicamentos, de tal manera pueden llegar a presentar un cuadro clínico complicado al ser pacientes hipertensos.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Recomendar a la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) y el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) fortalezcan el seguimiento de las notificaciones reportadas sobre eventos adversos ocasionados por medicamentos antihipertensivos.
2. Sugerir al Centro Nacional de Farmacovigilancia ofrezca una formación continua a los profesionales de la salud sobre cómo notificar efectos adversos. De esta manera, se podría mejorar el monitoreo de los eventos adversos causados por los fármacos en los pacientes y se podría proporcionar una atención oportuna a los efectos secundarios que puedan surgir.
3. Que la DNM realice un conjunto de actividades cuyo objetivo sea promover en la población la acción de reportar a tiempo y masivamente cualquier sospecha de evento adverso de los medicamentos en general.
4. Se recomienda a la DNM y al CNFV que se realicen campañas educativas y de concientización dirigidas a las personas que consumen verapamilo, con el objetivo de informarles sobre los posibles efectos adversos del uso prolongado de este fármaco, incluyendo aquellos que pueden ser potencialmente mortales. Es importante proporcionar información clara y accesible, resaltando la importancia de consultar regularmente con un profesional de la salud y de seguir las indicaciones y precauciones adecuadas al

utilizar este medicamento. De esta manera, se busca reducir el nivel de desinformación y promover un uso seguro y consciente del verapamilo.

5. Como recomendación, es fundamental compartir e intercambiar los datos obtenidos estadísticamente con la DNM y el CNFV. Esta colaboración implica proporcionar información relevante a estas entidades regulatorias ya que, al compartir los datos estadísticos, se brinda a la institución una visión más completa de la situación, lo que les permite tomar decisiones informadas basadas en la evidencia recopilada. Esta colaboración promueve la transparencia y el cumplimiento de las regulaciones establecidas, lo que a su vez garantiza la protección de los intereses públicos y la calidad de los servicios o productos involucrados.
6. Sería recomendable que la DNM y el CNFV diseñe una plataforma digital que sea accesible y fácil de usar para la población salvadoreña, con el objetivo de recolectar información sobre los eventos adversos ocasionados por el uso de medicamentos, de esta manera, se puede fomentar la participación activa de la población en la farmacovigilancia y mejorar la detección temprana de posibles problemas relacionados con el uso de medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

1. Armijo JA, Ruiz-González M. ESTUDIOS DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS: METODOS PARA DETECTAR LAS REACCIONES ADVERSAS Y VALORACION DE LA RELACION CAUSA-EFECTO. Madrid, España, El ensayo clínico en España; (págs. 161-165) 2000. 30. Disponible en http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_1031.pdf
2. LINEAMIENTOS TÉCNICOS PARA ACTIVIDADES DE FARMACOVIGILANCIA [Internet]. El Salvador; 2017 [citado 12 agosto 2022]. Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_tecnicos_actividades_farmacovigilancia.pdf
3. Nations U. Enfermedades relacionadas con el estilo de vida: Una carga económica para los servicios de salud | Naciones Unidas [Internet]. United Nations. United Nations; [citado 28 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.un.org/es/chronicle/article/enfermedades-relacionadascon-el-estilo-de-vida-una-carga-economica-para-los-servicios-de-salud>
4. Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapia, 13 edición, 2019, Capítulo 30.
5. Bertram G. Katzung, Farmacología Básica y Clínica, 14 edición, Capítulo 11 y 12.

6. Verapamil [Internet]. DRUGBANK online. 2005 [citado 23 agosto 2022]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00661>
7. Resumen de las características del producto (SmPC) de verapamilo en tabletas BP 120 mg - (emc) [Internet]. [citado 28 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5967/smpc#CONTRAINDICATIONS>
8. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. The Lancet. 25 de agosto de 2012;380(9843):756-66
9. Insuficiencia Renal Aguda | Nefrología al día [Internet]. [Citado 2 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-insuficiencia-renal-aguda-317>
10. PARDO M. Trabajo de grado Identificación de señales en farmacovigilancia por análisis de desproporcionalidad de reportes en Colombia, 2018 [Internet]. [Citado 13 de marzo]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/1004/Trabajo%20de%20Grado%20%20Identificacion%20Se%C3%B1ales%20en%20Farmacovigilancia.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. Upasala Monitoring Centre. Vigibase Services [Internet]. [Citado 19 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://who-umc.org/vigibase/vigibase-services/>

12. Electron J Biomed 2005;1:83-86 Musso. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN EL ANCIANO. [Internet]. [citado 26 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://biomed.uninet.edu/2005/n1/musso-r-es.html>

13. Insuficiencia renal aguda [Internet]. Middlesex Health. [citado 26 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://middlesexhealth.org/learning-center/espanol/enfermedades-y-afecciones/insuficiencia-renal-aguda>

14. Novoa Claudia, Tesis de Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes hipertensos de la unidad comunitaria de salud familiar intermedia san rafael de Santa Ana, septiembre 2013.