



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

“Detección de reacciones adversas medicamentosas hepáticas en pacientes hospitalizados en los servicios médicos dentro de un Hospital de alta especialidad.”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Licenciada en Farmacia

P R E S E N T A

Merari Nieto Hernández

ASESORA: M en F.C María Eugenia R. Posada Galarza

COASESORA: QFB. Priscila Rubí Sánchez Buenfil

Cuautitlán Izcalli, Estado de México

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Detección de reacciones adversas medicamentosas hepáticas en pacientes hospitalizados en los servicios médicos dentro de un Hospital de alta especialidad.

Que presenta la pasante: Merari Nieto Hernández

Con número de cuenta: 309193960 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Farmacia.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 14 de Septiembre de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M.F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	M.F.C. Ricardo Oropeza Cornejo	
SECRETARIO	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Elisa Pedraza Vázquez	
2do. SUPLENTE	L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez	Trejo Rodríguez Miguel A.

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga*

Dedicatorias

**A mis padres:
Francisco Nieto e Imelda Hernández**

Quienes me han dado todo su amor y su apoyo en cada momento de mi vida. Sé que cada sueño cumplido es por Dios y porque ustedes están ahí, creyendo en mi, dándome la mano y amándome siempre. Agradezco tanto a Dios por ponerlos a ustedes como mis padres. Los amo y admiro infinitamente.

**A mi hermana
Mara Nieto**

Mi mejor amiga, mi constante. No, yo no sé qué haría sin ti. Te amo carita, gracias por estar siempre a mi lado. Llevo tu corazón conmigo, lo llevo en mi corazón.

**A mi abuelita
Enriqueta Osorio**

Abue, tu amor siempre da fuerzas. No hay nada como escuchar tu voz por el teléfono o abrazarte después de mucho tiempo. Te amo.

**A mi prima Arisaí, a mis abues Juanito, Pancho y Amalia, y a mi tía Martha
(Q.E.P.D)**

Siempre están en mi corazón

Agradecimientos

A **Dios** creador del Universo, mi fortaleza, mi guía, y mi refugio. Gracias por amarme tanto y bendecirme tanto.

Ebenezer

A mi **Familia Nieto** y a mi **Familia Hernández**, cada uno de ustedes forma parte especial e importante en mi vida.

A mi asesora, la **M en F.C María Eugenia R. Posada Galarza**, gracias por todo su apoyo y conocimientos compartidos. La admiro grandemente como profesionalista y persona.

A mi coasesora la **Q.F.B Priscila Rubí Sánchez Buenfil**, quien me brindó su apoyo y amistad durante la realización de mi servicio social y tesis.

A mis compañeros de la carrera, por cada momento vivido durante esta etapa. Y en especial a **Lesly**, de quien no me separé desde la primera clase del primer semestre ¡Te quiero amiguita!

A mi cuñado **Josué** por todo su apoyo.

A todos los miembros del jurado. Por tener el tiempo de revisar mi trabajo de tesis.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS	7
2.1 OBJETIVO GENERAL	7
2.2 OBJETIVOS PARTICULARES	7
3. GENERALIDADES	9
3.1 FARMACIA HOSPITALARIA	9
3.2 FARMACOVIGILANCIA	10
3.2.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA FARMACOVIGILANCIA	11
3.2.2 FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO	12
3.3 PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS	15
3.4 REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS	16
3.4.1 CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS	17
3.5 ALGORITMO DE NARANJO	25
3.6 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	26
3.6.1 CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	27
3.7 ERRORES DE MEDICACIÓN	30
3.8 PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO	32
3.9 ENTREVISTA FARMACÉUTICA	33
3.10 IDONEIDAD DE PRESCRIPCIÓN	33
3.11 ANATOMÍA DEL HÍGADO	34
3.11.1 FUNCIONAMIENTO DEL HÍGADO	35
3.11.2 HEPATOTOXICIDAD OCASIONADA POR FÁRMACOS	37
3.11.3 MECANISMOS DE HEPATOTOXICIDAD OCASIONADA POR FÁRMACOS	38
3.12 PRUEBAS DE LABORATORIO	38
3.12.1 QUÍMICA SANGUÍNEA	39
3.12.2 PRUEBAS DE LABORATORIO INDICADORAS DEL FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO.....	39

3.12.3 HEPATOPATÍAS PROVOCADAS POR EL USO DE MEDICAMENTOS Y ALTERACIONES OCASIONADAS EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO	40
3.13 ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS	43
4. METODOLOGÍA	45
4.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y ELABORACIÓN DE TABLA DE VALORES DE REFERENCIA.	45
4.2 SELECCIÓN DE PACIENTES	46
4.3 REVISIÓN DE CARPETAS DE PACIENTES SELECCIONADOS	47
4.4 ENTREVISTA FARMACÉUTICA	50
4.5 LLENADO DE PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO	51
4.6 ANÁLISIS DE PRESCRIPCIÓN, DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	52
4.7 APLICACIÓN DE ALGORITMO DE NARANJO Y CLASIFICACIÓN DE RAM´S	53
4.8 REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA EN FORMATO DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA	54
4.9 INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA	55
5. RESULTADOS	56
6. ANÁLISIS DE RESULTADOS	70
7. CONCLUSIONES	91
8. REFERENCIAS	92
9. ANEXOS	96

1. Introducción

Una de las estrategias para luchar contra las enfermedades, es el empleo de los medicamentos, los cuales mejoran la calidad de vida de los pacientes, ya que alivian, controlan o disminuyen los síntomas de las enfermedades. Sin embargo pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas que las reacciones adversas de los medicamentos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad e incluso muerte. Es por esta razón que se ha convertido en una prioridad el mantener una estrecha vigilancia del uso de los medicamentos.

La Farmacovigilancia es una actividad destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos en humanos, esta tuvo sus inicios a nivel mundial en la década de los sesentas, cuando la OMS creó el Programa Internacional de Monitoreo de medicamentos el cual cuenta actualmente con más de 124 países miembros, entre ellos México, quien comenzó oficialmente las actividades de Farmacovigilancia en el año de 1989.

En México, el programa de notificación voluntaria de Reacciones Adversas Medicamentosas inició en el año de 1989 con la notificación de los laboratorios farmacéuticos productores de medicamentos. Posteriormente la Secretaría de Salud instituyó la Farmacovigilancia dentro de las Reformas de Sector Salud 1995-2000, y consecuentemente la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud (COFEPRIS, 2017)

En el año 2002, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) emitió la “NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia”, documento con el cual se regula el proceso de Farmacovigilancia dentro de nuestro país.

Los últimos datos arrojados por el Centro Nacional de Farmacovigilancia, nos indican que al año se reciben arriba de 35,000 notificaciones de sospechas de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM'S) de las cuales alrededor del 90% son aceptadas como RAM'S y el otro 10% se descartan.

Si consideramos que la Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que deben reportarse de 100 a 200 notificaciones por millón de habitantes, en México aproximadamente hay 100 millones de habitantes entonces anualmente se deben recibir entre 10,000 y 20,000 notificaciones anuales una meta que se ha cumplido a partir del 2006, gracias a la colaboración de las unidades de Farmacovigilancia que existen en la República Mexicana.

Por otro lado, dentro de los boletines informativos de Farmacovigilancia difundidos por la COFEPRIS, se puede encontrar que ciertos grupos terapéuticos son los que tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas reportadas durante el año, siendo el grupo de antibióticos el principal con un 11.70% seguido por anticonceptivos 10.9% y los antihipertensivos con el 9% del total de las reacciones notificadas (COFEPRIS, 2010)

Después de la implementación de la Farmacovigilancia en México, el uso de medicamentos dentro del país ha sufrido algunos cambios. Uno de los principales ha sido la regulación del uso de antibióticos, ya que a partir del año 2010, estos solo son surtidos si existe una prescripción médica. También se han realizado cambios en el empleo de ciertos antiinflamatorios no esteroideos, como son ibuprofeno y acetaminofén, ya que en los últimos años, se han reportado a nivel mundial efectos adversos graves por la utilización de grandes dosis de estos fármacos. Por último, cabe mencionar que en el año 2009, se suspendió la comercialización de efalizumab, por razones de seguridad, ya que se recibieron y confirmaron tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Como se puede ver, la Farmacovigilancia juega un papel muy importante dentro de la seguridad de los pacientes, es por esta razón que en este trabajo se realizó el monitoreo del uso de medicamentos en pacientes hospitalizados dentro de una Unidad Médica de Alta Especialidad, con el fin de poder detectar las posibles reacciones adversas que pudieran ser ocasionadas por la farmacoterapia.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Detectar Reacciones Adversas Medicamentosas hepáticas, mediante la revisión de parámetros de laboratorio que sean indicadores de funcionamiento hepático y en colaboración con médicos y enfermeras, con el fin de aumentar la seguridad de la farmacoterapia de los pacientes hospitalizados de los servicios médicos dentro de un Hospital de Alta especialidad.

2.2 Objetivos Particulares

- Realizar un seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes internados dentro de los servicios médicos del Hospital, que se le detecte posible hepatotoxicidad ocasionada por el uso de los medicamentos administrados durante su hospitalización, con el fin de detectar la manifestación de alguna Reacción Adversa Medicamentosa.
- Realizar entrevistas farmacéuticas a los pacientes, con el fin de obtener la información necesaria para llevar a cabo una detección de reacciones adversas a medicamentos más acertada.
- Efectuar la clasificación de las sospechas de Reacciones Adversas Medicamentosas halladas con base a su causalidad mediante la aplicación del algoritmo de naranjo, para que de esta forma se logre conocer la relación que tiene la sospecha de RAM con la administración de medicamentos.
- Realizar la notificación de sospechas de Reacciones Adversas Medicamentosas encontradas al Centro institucional de Farmacovigilancia, mediante el llenado adecuado del formato de notificación emitido por

COFEPRIS, con el fin de llevar un adecuado control de las Reacciones Adversas Medicamentosas presentadas en pacientes del Hospital.

- Realizar la validación de la prescripción de cada paciente, haciendo uso de bases de datos como Micromedex o Lexicomp para conocer si existe alguna interacción medicamentosa y poder monitorear oportunamente la evolución de los pacientes con riesgo de presentar alguna.
- Fomentar la comunicación activa entre médicos, enfermeras y farmacéuticos, esto con el propósito de buscar el bienestar del paciente.
- Dar a conocer la importancia que tiene el trabajo del farmacéutico dentro del ambiente hospitalario, llevando a cabo actividades de Farmacovigilancia para así aumentar la seguridad de la farmacoterapia del paciente.

3. Generalidades

3.1 Farmacia Hospitalaria

La Farmacia Hospitalaria surge en la primera mitad del siglo XX, esta se basaba principalmente en la preparación de fórmulas magistrales, normalizadas o preparados oficinales. Para la segunda mitad del siglo XX, sus actividades se expandieron a la implantación del sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias, establecimiento del Sistema de Formulario, y el Centro de Información de Medicamentos. Finalmente, en los comienzos del siglo XXI, se orienta su ejercicio profesional hacia la terapéutica medicamentosa, estableciendo al paciente, como eje de toda su actividad, a través del concepto acuñado y desarrollado inicialmente como Farmacia Clínica y en la actualidad Atención Farmacéutica, entendiendo ésta como el compromiso y responsabilidad que adquiere el profesional farmacéutico en el tratamiento y cuidado del paciente (Napal, et al 1997).

El objetivo del servicio de Farmacia Hospitalaria es el de establecer un sistema eficaz y seguro de distribución de medicamentos y tomar medidas para su correcta administración, ayudando al médico a prescribir de la manera más adecuada, instruyendo a la enfermera en el proceso de administración y procurando que el paciente obtenga el mayor beneficio del tratamiento.

Los servicios de Farmacia Hospitalaria se pueden dividir en dos importantes áreas:

- **Gestión de adquisiciones:** Es el área que garantiza la disponibilidad de los medicamentos necesarios para tratar a los pacientes que dependen del hospital al menor coste posible.
- **Gestión clínica de la farmacoterapia:** Es el servicio de Farmacia encargado de promover el uso racional de medicamentos. (Napal et al, 1997)

Es en el área de Gestión clínica de la farmacoterapia, donde entra la Farmacovigilancia, los estudios de utilización de medicamentos y la farmacocinética, es aquí donde se debe establecer un servicio de información de medicamentos intrahospitalario. Se pretende que los servicios de farmacia sirvan de cauce para la comunicación de las Reacciones Adversas Medicamentosas detectadas en el hospital, y que el sistema de información proporcione datos objetivos que sean una acción preventiva y de promoción de la salud. (Borrás, 2008)

En los últimos años, se ha visto la importancia de tener un área de Farmacia Hospitalaria dentro de las unidades médicas, ya que de esta forma, se pueden reducir los costos que implican un mal manejo de medicamentos, reducir tiempos de hospitalización ocasionados debido a una mala prescripción y ofrecer un mejor servicio a los pacientes, vigilando la seguridad y eficacia de sus tratamientos farmacológicos.

3.2 Farmacovigilancia

Los medicamentos han sido utilizados para curar enfermedades, aliviar molestias o controlar padecimientos crónicos, todo esto ha ayudado a mejorar la calidad de vida del ser humano e incluso a aumentar la esperanza de vida. Sin embargo, se ha encontrado que debido a la importancia de la patología producida por fármacos, es decir las reacciones adversas a medicamentos, es necesario evaluar científicamente las mismas.

Diversos aspectos como son la innumerable cantidad de fármacos que han aparecido en los últimos años, la limitada información por parte de la industria farmacéutica acerca del correcto uso de los medicamentos y la falta de un análisis crítico de los pacientes al momento de ingerirlos, ha llevado a situaciones, a veces graves, relacionadas con el manejo de los medicamentos, es por eso que se ha considerado importante evaluar científicamente las reacciones adversas ocasionadas por los mismos, creándose así la “Farmacovigilancia”.

Según la OMS, la Farmacovigilancia es la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

Los objetivos principales de la Farmacovigilancia son:

- Detección temprana de las Reacciones Adversas Medicamentosas e interacciones farmacológicas desconocidas hasta ese momento.
- Detección de aumentos en la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
- Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
- Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos. (Roldán,2016)

3.2.1 Antecedentes Históricos de la Farmacovigilancia

El primer sistema rudimentario de Farmacovigilancia por medio de reporte de sospechas de posibles Reacciones Adversas Medicamentosas, tuvo lugar en el año de 1848 en Inglaterra, cuando una mujer de nombre Hannah Greener murió debido a un episodio de fibrilación ventricular, ocasionado por la anestesia con cloroformo.

A raíz de esto, The Lancet (publicación científica de la época vigente en la actualidad) brindó un comunicado en el cual invitaba a los médicos en Gran Bretaña a reportar las muertes relacionadas con los anestésicos. Años más tarde, se conocieron 109 casos de muerte súbita asociadas al uso de cloroformo.

Posteriormente, entre los años 1930 y 1940, En EE.UU, se comercializó un jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol que originó más de 100 muertes debido a cuadros de insuficiencia renal, efecto tóxico del excipiente utilizado y no del principio activo. Esto ocasionó modificaciones legislativas en cuanto al registro de medicamentos en dicho país.

Sin embargo, el acontecimiento que fue clave para que diera inicio la práctica de la Farmacovigilancia a nivel mundial, se presentó en la década de los 60`s cuando en Alemania ocurrió una epidemia de malformaciones congénitas denominada focomelia, caracterizada por la aplasia de los huesos largos de las extremidades de los recién nacidos, de tal modo que tanto las manos como los pies de los bebés emergían directamente de la cintura escapular y pelviana. La presencia de malformaciones no parecía confinada a Alemania y empezaron a describirse casos en Gran Bretaña y Australia. Inicialmente se pensó en factores hereditarios, pero su carácter epidémico indujo a pensar en la intervención de factores externos: infecciones virales, radiaciones, alimentos. En noviembre de 1961, W. Lenz, sugirió la asociación entre la malformación y el uso de un medicamento durante el embarazo: la talidomida, motivo por el cual se inició el retiro del medicamento del mercado a nivel global.

A raíz del desastre de la talidomida, los gobiernos comenzaron a pedir a las compañías farmacéuticas pruebas exhaustivas de toxicidad en animales, se implementaron los ensayos clínicos para demostrar que los medicamentos eran efectivos y seguros y propusieron diversas estrategias para evitar accidentes similares, que tomaron cuerpo en lo que hoy se conoce como Farmacovigilancia

En 1968, la OMS creó el Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, localizado en Uppsala Suecia, el cual cuenta con 124 países miembros a los que le brinda apoyo y capacitación en materia de Farmacovigilancia.

3.2.2 Farmacovigilancia en México

La inclusión de la Farmacovigilancia en México se dio en el año 1989, cuando los laboratorios farmacéuticos productores comenzaron a realizar la notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos.

En el año 1995, fue cuando se creó el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), y así es que se instituyó la Farmacovigilancia dentro de las Reformas de Sector Salud 1995-2000. El CNFV forma parte de la Comisión de Evidencia y

Manejo de Riesgos (CEMAR) dentro de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el 2001 y tiene como finalidad recibir información de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los integrantes de la Farmacovigilancia en el país, así como la evaluación, el análisis y la retroalimentación de la información (COFEPRIS, 2017)

En 1999, México se integra al Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos, convirtiéndose en el país número 54 en ser miembro.

En el año 2002, entra en vigor la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 “Instalación y operación de la Farmacovigilancia”, la cual rige las actividades de Farmacovigilancia dentro del país y es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las Instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos.

A raíz de la implementación de la NOM-220, se han ido incrementando el número de notificaciones que se reportan al Centro Nacional de Farmacovigilancia, las cuales son ingresadas en una base de datos para su posterior evaluación.

En México la cultura de la Farmacovigilancia y de la notificación de efectos adversos es de suma importancia para fortalecer las acciones que ejerce la autoridad sanitaria respecto a los medicamentos. El desarrollo y crecimiento de esta cultura está a cargo de diversos participantes como son los Centros Estatales, Centros Institucionales, Unidades Hospitalarias de Farmacovigilancia, industria farmacéutica, Profesionales de la Salud y Pacientes. De esta forma es como se puede ofrecer a la población mexicana el acceso a medicamentos más seguros y eficaces.

3.2.2.1 Notificación espontánea

En México se ha implementado el programa de “notificación espontánea” con el fin de favorecer la Farmacovigilancia dentro del país.

La notificación espontánea son datos de un informe concerniente a un paciente que ha desarrollado una manifestación clínica que se sospecha fue causada por la administración de un medicamento, para ello se utiliza el “Formato de Sospecha de reacción adversa de los medicamentos” (Figura 1), en donde se anotan los datos más importantes del paciente, del medicamento, de la reacción adversa y del notificador, esto para que sea realizada la valoración de la RAM por la COFEPRIS.

El Formato de sospecha de Reacción Adversa de los Medicamentos, es para uso exclusivo de profesionales de la salud los cuales son: médicos, enfermeras, odontólogos y farmacéuticos.

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COFEPRIS-04-017 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS




NO. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)		NO. RUPA	
ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS. LLENAR CON LETRA DE NEGRO, LOSIBES O BROSIGRA			
1.- AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS			
No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)		No. DE NOTIFICACIÓN (general)	
		No. DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)	
2.- DATOS DEL PACIENTE			
INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO	EDAD	SEXO
	AÑO MES DIA	AÑOS MESES	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
		ESTADURA (cm)	PESO (kg)
3.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA			
FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN			
DIA MES AÑO			
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)			
CONSECUENCIAS DEL EVENTO			
<input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SEQUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA	<input type="checkbox"/> NO SE DABE	
<input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SEQUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO		
<input type="checkbox"/> NO RECUPERADO	<input type="checkbox"/> MUERTE-NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO		
4.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO			
NOMBRE GENÉRICO	DENOMINACIÓN DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR	
NÚMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSIS	
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN	
	INICIO TERMINO		
	DIA MES AÑO DIA MES AÑO		
¿SE RETIRO EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO DABE	
¿DESAPARECIO LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO DABE	
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO DABE	
¿CUÁNTO?			
¿SE CAMBIO LA FARMACOTERAPIA?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
¿CUAL?			
¿REAPARECIO LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO DABE	
¿SI NO DE RETIRO EL MEDICAMENTO, ¿PERDIDIÓ LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO DABE	
5.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE			
MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS
			INICIO TERMINO
			DIA MES AÑO DIA MES AÑO
			MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN

Fuente: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios | Gobierno | gob.mx, 2016

Figura 1. Formato de sospecha de Reacción Adversa de los Medicamentos

3.3 Problemas Relacionados con los medicamentos

El uso de medicamentos, se considera un arma terapéutica accesible y rápida, sin embargo, esta práctica no está exenta de riesgos, debido tanto a la iatrogenia inherente al medicamento como a la secuencia de decisiones y acciones tomadas durante el proceso de su utilización. (Gorgas, Odena & Pastor, 2003)

Como consecuencia de la prevalencia de los problemas derivados del uso de medicamentos, en 1990 se estableció el concepto de Problema Relacionado con Medicamentos (PRM). Se considera un PRM, a cualquier circunstancia relacionada con el tratamiento farmacológico, que interfiera con el resultado óptimo del cuidado del paciente.

Dentro de los PRM, no solo son consideradas las Reacciones Adversas Medicamentosas, sino también los Errores de Medicación, sobredosis, interacciones, utilización de medicamentos inapropiados o de dosis inadecuadas e incumplimiento. Debido a su magnitud y trascendencia, constituyen un gran problema de salud pública con una importante repercusión económica. (Gorgas, Odena & Pastor, 2003)

Los PRM, han sido clasificados de acuerdo a lo establecido en los Consensos de Granada, teniendo su última actualización en el año 2007, cuando se llevó a cabo el Tercer Consenso de Granada.

La siguiente tabla muestra la clasificación de los Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) con base al Tercer Consenso de Granada 2007.

Tabla 1. Clasificación de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM). Tercer Consenso de Granada. 2007

<p>NECESIDAD</p> <p>Problema de Salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.</p> <p>Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.</p>
<p>EFFECTIVIDAD</p> <p>Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.</p> <p>Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.</p>
<p>SEGURIDAD</p> <p>Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.</p> <p>Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.</p>

Fuente: Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM). Universidad de Granada, España. Ars Pharm 2007; 48 (1): 5-17.

3.4 Reacciones Adversas Medicamentosas

Según la definición de la Organización Mundial de la Salud, “Reacción Adversa Medicamentosa” es “cualquier respuesta a un medicamento que sea perjudicial e involuntaria, y que se presente a las dosis utilizadas normalmente en el ser humano como profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica.

Al especificar la dosis como “normalmente utilizada en seres humanos”, la definición de la OMS incluye los efectos adversos que se presentan por condiciones que disminuyen la eliminación del fármaco o alteran su metabolización, sean estos fisiológicos (embarazo), patológicos (insuficiencia renal o hepática) o iatrogénicos (interacciones).

Se considera que la presencia de RAM'S puede ser una causa significativa de morbilidad, ingreso hospitalario, muerte, prolongación de la hospitalización y, por consiguiente, aumento de gasto monetario (Guemes, Sanz & García, 2000).

Las Reacciones Adversas Medicamentosas pueden ser producidas por el principio activo o por otras sustancias presentes en un producto medicinal, como excipientes, adulterantes o contaminantes.

3.4.1 Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas

A lo largo del tiempo, han sido propuestas distintas clasificaciones para las Reacciones Adversas Medicamentosas, esto ha sido con el fin de saber si la reacción adversa que se está observando es prevenible o no, y como evitarla en lo sucesivo.

A continuación, se describirán las clasificaciones más importantes:

3.4.1.1 Clasificación AB de Rawlins y Thompson (1977)

Esta clasificación divide las reacciones adversas en dos grupos:

- Reacciones adversas del tipo "A" (de aumentado), estas reacciones son frecuentes y directamente dependientes de la dosis lo cual quiere decir que a mayor dosis mayor efecto adverso y a menor dosis menor efecto y, por lo tanto son predecibles y evitables.
- Reacciones adversa del tipo "B" (de bizarro o raro) representan una respuesta nueva no directamente relacionadas con la dosis y pueden producirse a dosis baja. Estas reacciones son poco frecuentes y no

predecibles, al no estar relacionadas con las propiedades farmacológicas conocidas.

Tanto los efectos adversos tipo A como los de tipo B pueden tener tres causas: farmacéuticas, farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Tabla 2. Causas de reacciones adversas Tipo A y B

Causas	Tipo A	Tipo B
Farmacéuticas	Diferencias en cantidad	Diferentes sustancias
Farmacocinéticas	Diferencias individuales en absorción, distribución y eliminación (biodisponibilidad)	Formación de nuevos metabolitos
Farmacodinámicas	Sensibilidad orgánica alterada, especialmente en número de receptores	Respuestas orgánicas alteradas, especialmente (pero no solamente) inmunes

Fuente: Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. http://www.inhrr.gob.ve/clasificacion_reaccion_adversa_ce.php

Esta clasificación presenta la ventaja de ser simple y por tal motivo es utilizada en los procesos de regulación de fármacos.

3.4.1.2 Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas según su gravedad

Esta clasificación divide a las reacciones adversas en cuatro grupos según su gravedad.

- Reacciones adversas **LEVES**, las cuales tienen signos y síntomas fácilmente tolerados, no requieren de tratamiento y no interfieren con las actividades habituales del paciente

- Reacciones adversas **MODERADAS**, requieren tratamiento farmacológico y pueden o no recurrirse a la suspensión del medicamento causante. Interfiere en las actividades habituales sin amenazar directamente la vida del paciente.
- Reacciones adversas **SEVERAS**, constituyen una amenaza para la vida del paciente, requiere la suspensión del medicamento causante de la reacción. Precisa también la administración de un tratamiento específico para tratar la reacción adversa.
- Reacciones adversas **GRAVES** contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

3.4.1.3 Clasificación de RAM'S de acuerdo a su causalidad

Con el fin de evaluar si la reacción presentada puede ser atribuible al medicamento, la OMS creó la clasificación de RAM'S con base a su causalidad, en la cual se dividen las reacciones en seis grupos.

Las categorías de causalidad descritas por la Organización Mundial de la Salud y el Centro de Monitoreo Mundial de Uppsala son las siguientes:

- **Definitiva:** Un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias.
- **Probable:** un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se

atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable.

- **Posible:** un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- **Improbable:** un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- **Condicional/ no clasificada:** un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- **No evaluable/ inclasificable:** una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

3.4.1.4 Clasificación de RAM'S de Plutarco Naranjo

Plutarco Naranjo, profesor principal de farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Ecuador, establece en su libro "Manual de Farmacología" que las reacciones adversas o indeseables, pueden ser de carácter tóxico o alérgico. Las reacciones de tipo tóxico dependerán del fármaco y

de la dosis mas no del paciente, en cambio las reacciones del tipo alérgico dependerán totalmente del paciente.

Con base a lo anterior, el profesor, propuso que las reacciones podrían agruparse en siete grupos:

GRUPO I: Reacciones de tipo tóxico

1. Reacciones por intoxicación
2. Reacciones idiosincráticas

GRUPO II: Efectos colaterales o secundarios

1. Un mismo efecto producido por distintas drogas
2. Efectos producidos por un mismo grupo farmacodinámico

GRUPO III: Reacciones por distorsión del metabolismo normal

1. Por alteraciones enzimáticas
2. Por deficiencias inducidas

GRUPO IV: Reacciones por acostumbramiento

1. Hábito (dependencia psíquica)
2. Adicción (dependencia física)

GRUPO V: Reacciones por sensibilización

1. Reacciones alérgicas
 - a) Reacciones de tipo inmediato
 - b) Reacciones de tipo tardío
2. Reacciones anafilácticas
3. Trastornos alergosímiles por liberación de histamina

GRUPO VI: Reacciones fotoinducidas

1. Fenómenos fototóxicos
2. Fotosensibilización

GRUPO VII: Reacciones teratógenas y embriotóxicas

1. Efectos teratógenos
2. Toxicidad embriotrópica
3. Toxicidad neonatal
4. Toxicidad selectiva en el recién nacido

A continuación se dará una breve descripción de cada uno de los grupos antes mencionados:

Grupo I: Reacciones por intoxicación

Estas reacciones son provocadas por dosis grandes de un fármaco y provocan cambios bioquímicos o tisulares que interfieren en el funcionamiento normal de un tejido, órgano o sistema o bien, del organismo en su conjunto.

Las reacciones por intoxicación se consideran fenómenos naturales y previsibles producidos por dosis más altas que las terapéuticas o por la administración frecuente de pequeñas dosis. Sin embargo, las reacciones de tipo tóxico pueden ser producidas también en forma aguda por dosis terapéuticas debido a la susceptibilidad de ciertos individuos. Estas reacciones han sido nombradas como "*reacciones idiosincráticas*".

Grupo II: Efectos colaterales o secundarios

Los efectos colaterales, son aquellos resultados inconvenientes o nocivos que resultan tras la administración de un fármaco. La mayoría de los efectos colaterales dependen de las propiedades farmacodinámicas del fármaco.

Los efectos colaterales se pueden agrupar en dos categorías:

- 1) *Un mismo efecto colateral producido por distintas drogas:* Ciertos efectos colaterales, trastornos bioquímicos y alteraciones morfológicas pueden ser producidos por una variedad de fármacos, indiferentemente de su distinta estructura química, lo cual significa que se puede producir una misma alteración morfofuncional por más de un mecanismo bioquímico. Los efectos colaterales que entran en esta clasificación podrían ser:

- Alteraciones de la médula ósea y discrasias sanguíneas
- Hepatopatías
- Nefropatías
- Osteopatías
- Trastornos cardiacos
- Trastornos gástricos
- Trastornos electrolíticos y de pH
- Psicopatías
- Trastornos neurológicos
- Otros trastornos

2) *Efectos colaterales producidos por un mismo grupo farmacodinámico:* De acuerdo a un principio general, los fármacos de estructura química semejante, producen también efectos cualitativos semejantes, aunque difieran tales efectos en el orden cuantitativo. Por lo tanto, los fármacos emparentados químicamente, podrían causar efectos colaterales semejantes.

Grupo III: Reacciones por distorsión del metabolismo normal

Este tipo de reacciones, alteran el metabolismo normal del paciente, produciendo trastornos que, en apariencia, no estarían ligados a la estructura química o acción del fármaco.

- Alteraciones de la actividad enzimática: Algunos fármacos pueden actuar como sustratos enzimáticos y “bloquear” enzimas.

Grupo IV: Reacciones por acostumbramiento

Un individuo puede acostumbrarse a ingerir un determinado fármaco. El acostumbramiento consiste en la administración repetida de un fármaco, sin que esto signifique una verdadera necesidad ni la falta de administración ocasione algún trastorno al paciente.

La adicción es un problema médico y social y se calcula que de un 10 al 15% de los adictos, comienzan a usar el fármaco por prescripción facultativa y, a la larga, desarrollan la dependencia.

Grupo V: Reacciones por sensibilización

Estas reacciones son producidas por el organismo ante la presencia o acción de ciertos fármacos y que implican cambios cualitativos de dicho organismo. Los fenómenos de hipersensibilidad se producen solo en determinados pacientes, en la mayoría de los cuales existe una predisposición hereditaria. No se trata de un problema cuantitativo, de magnitud de dosis, sino de la cualidad específica de los individuos.

En muchos de los fenómenos de hipersensibilidad se encuentra un mecanismo antigénico, lo cual quiere decir que el fármaco puede dar lugar a la formación de anticuerpos, con los cuales reacciona en la fase llamada desencadenante y como consecuencia se producen en el organismo trastornos, que a veces son graves y, ocasionalmente, mortales.

Grupo VI: Reacciones fotoinducidas

Debido al efecto fotoquímico de la luz, puede inducir reacciones químicas que pueden determinar efectos tóxicos o sensibilización alérgica.

Por acción de la luz, el fármaco puede convertirse en un producto tóxico actuando como "fotosensibilizador", que acelera y potencializa los efectos nocivos de la luz, especialmente de la zona violeta y ultravioleta del espectro.

La reacción fototóxica depende, entre otros factores, de la localización y concentración de la droga a nivel de las diferentes capas de la piel.

Grupo VII: Reacciones teratógenas y embriotóxicas

Muchos de los fármacos o sus metabolitos, pueden alterar o interferir el proceso embriogénico normal. El caso mejor conocido de farmacoteratogenicidad en la especie humana es el de la talidomida, medicamento que se prescribía para evitar

el vómito y los malestares durante el embarazo pero que ocasionó malformaciones en los bebés de todas las mujeres que se administraron dicho medicamento.

Algunos fármacos, administrados a las madres en dosis terapéuticas, pueden actuar como tóxicos selectivos en los fetos aunque en la madre no provoque ningún efecto tóxico. (Naranjo, 1968)

3.5 Algoritmo de naranjo

Para lograr clasificar las reacciones adversas de acuerdo a su causalidad, se utiliza comúnmente el “algoritmo de naranjo”, propuesto en la década de los 80’s, esta escala realiza un conjunto de preguntas y en función de las respuestas, se establece el grado de probabilidad de que el efecto adverso se deba a la administración del medicamento evaluado.

Esta escala también se utiliza para la evaluación de interacciones medicamentosas debido a que frecuentemente las interacciones generar efectos adversos.

El algoritmo de naranjo consta de 10 cuestiones relacionadas, que según la respuesta generan una puntuación positiva o negativa y en función del valor nominal establece la probabilidad de causalidad de un efecto adverso o interacción farmacológica con la administración del fármaco o de los fármacos. (Tabla 3).

La ventaja que ofrece la utilización del algoritmo de naranjo es que se trata de un cuestionario muy sencillo de resolver, pero por otro lado, presenta el inconveniente de que para determinar la probabilidad de una interacción farmacológica, no considera la presencia de dos fármacos en el evento.

Tabla 3. Algoritmo de Naranjo

Tabla 1. Análisis de causalidad según Algoritmo de Naranjo			
	Sí	No	No Sabe
¿Existen evidencias en la literatura que respalden la reacción observada?	1	0	0
¿Se produjo la reacción adversa después re-administrar el fármaco sospechoso?	2	-1	0
¿Mejóro la situación clínica luego del retiro o tras la administración de un antagonista del fármaco sospechoso?	1	0	0
¿Reaparece la reacción adversa tras la re-administración del fármaco sospechoso?	2	-1	0
¿Existen otras causas que den cuenta de la situación clínica observada? (fisiopatología, otros fármacos, etc.)	-1	2	0
¿Reaparece la situación clínica con la administración de un placebo?	-1	1	0
¿Se detectó el fármaco en sangre u otros fluidos en concentraciones tóxicas?	1	0	0
¿Cambió la intensidad de la reacción al modificar las dosis del fármaco sospechosos?	1	0	0
¿Ha tenido el paciente alguna reacción similar en una exposición anterior al fármaco sospechoso?	1	0	0
¿Se confirmó la reacción adversa con evidencia objetiva?	1	0	0
Puntuación total			
Causalidad de reacción adversa	Puntuación		
Definida	9 o más puntos		
Probable	5-8 puntos		
Posible	1-4 puntos		
Dudosa	0 ó menos		

Fuente: Naranjo C, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharm Ther 1981; 30: 239-45

En muchos casos, es necesaria la administración de varios medicamentos para conseguir una mayor efectividad de la farmacoterapia, aumentándose con ello la aparición de efectos adversos e Interacciones Farmacológicas.

Una Interacción Farmacológica es la modificación cuantitativa o cualitativa del efecto de un fármaco causada por la presencia de otro u otros medicamentos, sustancias fisiológicas o sustancias exógenas no medicamentosas en el organismo que puede traducirse como la aparición de un efecto terapéutico o tóxico de intensidad mayor o menor de lo habitual o previsto producto de la interacción. (Linares, Milán & Jiménez, 2002).

Diversos estudios han arrojado que existen poblaciones más propensas a presentar interacciones farmacológicas, como son:

- Pacientes ancianos con polifarmacia
- Pacientes con enfermedad aguda grave
- Pacientes con enfermedades inestables

- Pacientes con alteración importante de la función renal o hepática
- Pacientes controlados por diferentes clínicos. (Aldaz et al, 2012)

Las interacciones farmacológicas tienen un papel importante en la determinación del éxito o fracaso del tratamiento farmacológico. Una buena parte de los ingresos hospitalarios se relacionan con reacciones adversas a los medicamentos, entre las cuales se incluyen las interacciones farmacológicas.

Las Interacciones pueden ser prevenibles en una buena proporción debido a su conocimiento previo por estudios clínicos, publicaciones de casos o conocimientos farmacológicos.

3.6.1 Clasificación de las Interacciones Farmacológicas

Cuando se detecta una Interacción Farmacológica, se recurre a la evaluación de esta con el fin de clasificarla y de este modo poder realizar las modificaciones necesarias en el tratamiento farmacoterapéutico del paciente.

Existen tres tipos de clasificaciones para las interacciones medicamentosas: de acuerdo a su probabilidad, su relevancia clínica o en función de la evidencia. A continuación se explicarán cada una de estas clasificaciones:

3.6.1.1 Clasificación de acuerdo a la probabilidad de Interacción Farmacológica

Esta clasificación nos permite establecer si el evento está producido o no por una interacción farmacológica. Clasifica las interacciones en 4 grupos: Definitivas, probables, posibles y dudosas.

Para lograr la ubicación de las interacciones dentro de alguno de los grupos que propone esta clasificación, se realizan algoritmos o escalas de probabilidad,

siendo las más usadas el algoritmo de naranjo y la escala de probabilidad de Interacciones Farmacológicas de Horn.

3.6.1.2 Clasificación de acuerdo a la relevancia clínica:

Una vez que se sabe la probabilidad de la interacción, es necesario establecer la relevancia clínica, la cual ayuda a decidir si es necesario un ajuste posológico o bien la no utilización de ciertos fármacos combinados. La relevancia clínica se establece a partir de la probabilidad y evidencia.

Esta clasificación divide a las interacciones en 4 categorías:

1. *Grave*: La interacción puede causar daño o lesión al paciente. La consecuencia puede ser muerte, riesgo para la vida, hospitalización, incapacidad, anomalías congénitas o malformaciones.
2. *Moderada*: La interacción genera la necesidad de realizar un seguimiento del paciente. La consecuencia puede ser un cambio o interrupción de la farmacoterapia, la administración de otro fármaco para tratar el problema que la interacción haya ocasionado, o bien, la prolongación de la estancia hospitalaria del paciente.
3. *Leve*: La interacción no causa daño al paciente. La consecuencia no requiere modificación de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos ni prolonga la estancia hospitalaria.
4. *No determinado*: Se desconoce la gravedad y repercusión clínica de la interacción. (Borgues et al, 2002)

3.6.1.3 Clasificación de Interacciones Farmacológicas en función de la evidencia:

En función de la evidencia, las Interacciones Farmacológicas pueden clasificarse en 3 grupos:

1. Bien documentadas: interacciones que se han referenciado en algún ensayo clínico o publicado en varios casos clínicos documentados.
2. Documentadas: Interacciones documentadas en la ficha técnica del medicamento o en algunos casos clínicos.
3. Escasamente documentadas: Interacciones documentadas solamente en uno o dos casos clínicos.(Borgues et al, 2002)

3.6.1.4 Clasificación de Interacciones Farmacológicas de acuerdo a probabilidad, evidencia y relevancia.

Una nueva clasificación ha sido propuesta por algunos expertos y editores de la fuente de información “Drug interaction facts”, la cual toma en cuenta las tres clasificaciones antes mencionadas (probabilidad, evidencia y relevancia), es por esta razón que esta última clasificación es considerada una de las más completas y definidas. En esta clasificación se dividen las interacciones en 4 niveles:

Nivel I: Riesgo muy alto. Los efectos de la interacción pueden obligar la hospitalización, causar daños irreversibles, fallo del tratamiento y, en casos extremos, la muerte del paciente.

Nivel II: Riesgo alto. Los efectos son graves y se puede generar falta de eficacia. Se debe modificar la posología de los fármacos.

Nivel III: Riesgo medio. Los efectos son moderados o leves y pueden generar falta de eficacia. Se debe modificar la posología de algunos fármacos.

Nivel IV: Riesgo bajo o leve. Los efectos de la interacción se consideran tolerables. No requiere de intervención.

3.6.1.5 Clasificación de Interacciones Farmacológicas con base a su mecanismo de acción

Las interacciones farmacológicas se producen por lo general por dos mecanismos diferentes, con base a esto, se clasifican en interacciones farmacodinámicas o interacciones farmacocinéticas. En ocasiones puede ocurrir que una interacción siga los dos mecanismos.

Interacciones farmacodinámicas

Son aquellas que debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el efecto de otro en los receptores u órganos en los que actúa. Este tipo de interacciones pueden ser sinergias, potenciación, agonismo parcial, antagonismo, hipersensibilización, o desensibilización de receptores.

Interacciones farmacocinéticas

Son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el ciclo de otro en el organismo. Existen alteraciones en la absorción, distribución, metabolización o eliminación del fármaco.

3.7 Errores de medicación

Un error de medicación es cualquier error que se produce en cualquiera de los sistemas de utilización de medicamentos.

. El National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) define los errores de medicación como: “cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción,

comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización” (Otero et al, 2003).

Se considera que los errores de medicación más significantes ocurren al momento de la prescripción, y la administración, los errores de medicación se han clasificado de acuerdo a su gravedad en cuatro grupos con 9 categorías.

Tabla 4. Categorías de gravedad de los errores de medicación

Categoría		Definición
Error potencial o no error	Categoría A	Circunstancias o incidentes con capacidad de causar error
Error sin daño	Categoría B	El error se produjo pero no alcanzó al paciente
	Categoría C	El error alcanzó al paciente, pero no le causó daño
	Categoría D	El error alcanzó al paciente y no le causó daño, pero precisó monitorización y/o intervención para comprobar que no había sufrido daño
Error con daño	Categoría E	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó intervención
	Categoría F	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó o

		prolongó la hospitalización
	Categoría G	El error contribuyó o causó daño permanente al paciente
	Categoría H	El error comprometió la vida del paciente y se precisó intervención para mantener su vida
Error mortal	Categoría I	El error contribuyó o causó la muerte del paciente

Fuente: Otero M., Martín R., & Robles M. (2004). *Errores de Medicación. Farmacia Hospitalaria. Madrid España. SEFH.*

3.8 Perfil farmacoterapéutico

El perfil farmacoterapéutico paciente es un registro de información relativa a la terapia medicamentosa del paciente. El perfil farmacoterapéutico tiene como objetivos principales proporcionar la historia medicamentosa del paciente, proporcionar la información acerca de la manera en que el paciente utiliza su medicamento y proporcionar datos del paciente y hacer más fácil la comunicación entre los distintos profesionales de la salud.

La implementación del uso de este documento ha ido creciendo a lo largo del tiempo y, a su vez, ha ido tomando la importancia que se merece, ya que con base a los datos que arroja dicho formato, es como se logra un mejor seguimiento de la terapia farmacológica que lleva el paciente y de esta manera se pueden evitar malos usos de los medicamentos, interacciones farmacológicas o reacciones adversas.

En la elaboración del Perfil Farmacoterapéutico, el farmacéutico deberá recoger para cada paciente ciertos aspectos de información esencial, esta recogida puede

realizarse por medio de entrevistas personales con el paciente o mediante la distribución de un cuestionario apropiado. (Durango, 2013)

Para emplear este documento es necesaria la intervención de distintos profesionales de la salud, entre los que están el médico, la enfermera y el farmacéutico.

Ya que el formato usado para el llenado de un perfil farmacoterapéutico es muy completo al tener todos los datos necesarios tales como: datos personales (nombre, edad, dirección, teléfono, sexo fecha de nacimiento), alergias medicamentosas, enfermedades, terapias previas no efectivas, fecha de dispensación, nombre del medicamento, posología, dosis, nombre del médico, ha servido para apoyar a la clínica, debido a que la medicación del paciente ahora puede estar controlada por un profesional experto en medicamentos, y de esta manera, el tratamiento del paciente puede ser exitoso.

3.9 Entrevista farmacéutica

Las entrevistas farmacéuticas con el paciente constituyen la base del Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT). El progreso y los resultados de esta práctica asistencial dependen, en buena medida, de cómo el farmacéutico y el paciente se comuniquen. El objetivo de esta entrevista es el de identificar las necesidades relacionadas con la medicación del paciente y conseguir la información necesaria para poder identificar problemas. (Caelles, Ibañez & Machuca, 2002).

3.10 Idoneidad de prescripción

La idoneidad de prescripción es una actividad realizada por el farmacéutico en la cual se lleva a cabo el análisis de la indicación farmacológica que el paciente estará recibiendo durante su hospitalización. Esto se hace con el fin de asegurar

que la prescripción sea la más correcta tomando en cuenta los factores fisiológicos del paciente.

El proceso para revisar la idoneidad de una prescripción incluye la evaluación de:

- La idoneidad del fármaco, la dosis, la frecuencia y la vía de administración
- La duplicación terapéutica
- Las alergias o sensibilidades
- Las interacciones reales o potenciales entre el medicamento y otros medicamentos o alimentos
- La variación con respecto al criterio del uso del medicamento en el establecimiento
- El peso del paciente y demás información fisiológica
- Otras contraindicaciones.

3.11 Anatomía del hígado

El hígado está situado en la parte superior derecha de la cavidad abdominal, debajo del diafragma y por encima del estómago, el riñón derecho y los intestinos, es uno de los órganos más grandes del ser humano y pesa aproximadamente 1.5 Kg.

El hígado recibe irrigación sanguínea a través de dos fuentes:

- La sangre oxigenada que circula hacia el hígado por la arteria hepática.
- La sangre rica en nutrientes que llega al hígado por la vena porta hepática.

El hígado contiene aproximadamente 13 % de la sangre total del cuerpo en todo momento. Consta de dos lóbulos principales. Estos están formados cada uno por ocho segmentos que contienen 1,000 lóbulos (lobulillos). Estos se conectan con pequeños conductos (tubos) que, a su vez, se conectan con conductos más grandes que forman el conducto hepático común. El conducto hepático común transporta la bilis producida por las células hepáticas hacia la vesícula biliar y el

duodeno (la primera parte del intestino delgado), a través del conducto biliar común.

3.11.1 Funcionamiento del hígado

El hígado es el centro de la homeostasis metabólica; que sirve como el sitio de regulación para el metabolismo energético mediante la coordinación de la captación, procesamiento y distribución de los nutrientes y de sus productos de energía. El hígado también sintetiza un gran número de proteínas, enzimas y vitaminas que participan en una amplia gama de funciones corporales. Por último, el hígado desintoxica y elimina muchas sustancias exógenas y endógenas, que sirve como el principal filtro del cuerpo humano. A continuación se mencionan.

A continuación, se encuentra un resumen de la amplia gama de funciones que cumple el hígado:

-Energía: El hígado es el intermediario entre las fuentes dietéticas de energía y los tejidos extrahepáticos que requieren de esta energía. Este recibe subproductos alimenticios a través de la circulación portal y los almacena, metaboliza y distribuye en la circulación sistémica. Las dos fuentes principales de energía que el hígado libera a la circulación extrahepática, son glucosa y acetoacetato. Además, los lípidos de almacenamiento tales como triacilgliceroles y fosfolípidos se sintetizan y se almacenan como lipoproteínas en el hígado. Estos pueden circular sistémicamente para su absorción por los tejidos periféricos.

Estas funciones complejas y esenciales están reguladas por hormonas, el estado nutricional general del organismo, y los requisitos de los tejidos dependientes de glucosa

-Flujo de sangre: El flujo sanguíneo hepático representa alrededor del 25% del gasto cardíaco, esto demuestra su papel central en el metabolismo de todo el cuerpo. La vena porta proporciona aproximadamente 75% del flujo de sangre hacia el hígado, que es pobre en oxígeno, pero rica en nutrientes. La arteria

hepática proporciona el otro 25% del flujo de sangre, que es rico en oxígeno y representa el flujo de sangre arterial sistémica.

- **Formación de bilis:** Una de las funciones principales del hígado es la producción y secreción de bilis. El papel fisiológico de la bilis es doble. El primero es disponer de sustancias secretadas en la bilis; la segunda es proporcionar sales biliares entéricos para ayudar en la digestión de las grasas.

- **Circulación enterohepática:** La circulación enterohepática es más que un mecanismo único para la reutilización de los ácidos biliares fisiológicamente valiosos. Esta circulación de la bilis constituye el principal mecanismo para eliminar el exceso de colesterol.

- **Metabolismo de la bilirrubina:** En el hígado tiene lugar el metabolismo de la bilirrubina, la cual es el resultado de la descomposición del hemo. La bilirrubina se ha considerado como un compuesto tóxico debido a que puede desacoplar la fosforilación oxidativa, inhibir ATPasas, disminuir el metabolismo de la glucosa, e inhibir un amplio espectro de actividades de la proteína quinasa.

- **Metabolismo de los carbohidratos:** El hígado es el centro del metabolismo de los carbohidratos debido a que es el principal regulador de almacenamiento y distribución de glucosa a los tejidos periféricos y en especial a los tejidos dependientes de glucosa como son el cerebro y los eritrocitos. El hígado descompone el glucógeno para proporcionar glucosa a la circulación sistémica. Los hidratos de carbono que alcanzan el hígado se convierten rápidamente en glucógeno para su almacenamiento. El hígado contiene hasta 65 g de glucógeno por kilogramo de tejido hepático.

- **Metabolismo de los lípidos:** Los ácidos grasos se sintetizan en el hígado durante los estados de exceso de glucosa, cuando se ha excedido la capacidad del hígado para almacenar glucógeno. Durante la lipólisis, los ácidos grasos libres son transportados al hígado, donde se metabolizan. Los ácidos grasos en el hígado se someten a esterificación con glicerol para formar triglicéridos para el almacenamiento o el transporte, o se someten a oxidación- β , produciendo energía en forma de cuerpos de ATP y de cetona. En general, este proceso está regulado

por el estado nutricional; inanición favorece la oxidación, y el estado alimentado favorece esterificación.

-Metabolismo de proteínas: El hígado es un sitio central para el metabolismo y síntesis de las proteínas. El hígado también es el sitio principal de la síntesis de muchas proteínas implicadas en las funciones de las inmensamente y críticos como la coagulación, el transporte, el cobre y de fijación de hierro, y la inhibición de la proteasa.

-Metabolismo de a vitamina: Junto con el intestino, el hígado es responsable del metabolismo de las vitaminas solubles en grasa A, D, E y K. Estas vitaminas se obtienen de manera exógena y se absorben en el intestino.

El hígado también está implicado en la captación, el almacenamiento y metabolismo de una serie de vitaminas solubles en agua, incluyendo tiamina, riboflavina, vitamina B₆, vitamina B₁₂, ácido fólico, biotina, y ácido pantoténico. El hígado es responsable de convertir algunas de estas vitaminas solubles en agua para coenzimas activas, transformando algunos de los metabolitos de almacenamiento, y el uso de algunos para la circulación enterohepática (por ejemplo, vitamina B₁₂).

-Coagulación: El hígado es responsable de la síntesis de casi todos los factores de coagulación ya que es crítico para la absorción de la vitamina K, sintetiza los factores de coagulación dependientes de vitamina K y contiene la enzima que activa los factores.

- Metabolismo de fármacos y toxinas: El hígado juega un papel importante en el manejo de las sustancias químicas extrañas que ingresan al organismo, esto lo hace a través de numerosas enzimas y rutas de acción. (Dudeja & Fong, 2017).

3.11.2 Hepatotoxicidad ocasionada por fármacos

Durante los últimos años, el aumento en el número de nuevos medicamentos ha mejorado la oportunidad de ofrecer mejores terapias farmacológicas, sin embargo,

esto también ha incrementado el riesgo de la presencia de eventos adversos, en especial la hepatotoxicidad. La hepatotoxicidad ocasionada por medicamentos se ve cada vez más en la práctica clínica y conlleva una morbilidad y mortalidad significativa. Estudios en los Estados Unidos han arrojado que aproximadamente el 30% de las insuficiencias hepáticas agudas presentadas en la población son a causa de una hepatotoxicidad producida por el uso de medicamentos. (Bunchorntavakul & Rajender, 2017)

La toxicidad hepática es la causa más común para que un medicamento sea retirado del mercado después de la concesión de licencias. Los fármacos que son hepatotóxicos pueden exhibir señas características, como pueden ser anomalías en las pruebas clínicas o presencia de síntomas.

Se tienen datos de que los grupos de fármacos que con mayor frecuencia llegan a producir hepatotoxicidad son antibióticos, agentes reductores de lípidos, hipoglicémicos orales, psicotrópicos, antirretrovirales, acetaminofén y medicamentos complementarios y alternativos (Pugh et al., 2009).

3.11.3 Mecanismos de hepatotoxicidad ocasionada por fármacos

Existen dos tipos de hepatotoxicidad: intrínseca e idiosincrásica. La hepatotoxicidad intrínseca, o dosis dependiente, es predecible y reproducible y ocurre con una minoría de fármacos. Algunos de los fármacos actúan de forma tóxica directamente sobre el hepatocito, mientras que otros, lo hacen por medio de la producción de un compuesto tóxico que es generado durante su metabolismo, cuyo ejemplo más característico es el paracetamol. (Tejada, 2010)

La hepatotoxicidad idiosincrásica es aquella que va a ocurrir de forma inesperada, no se relaciona con la dosis y no es reproducible en animales de experimentación.

3.12 Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio son herramientas importantes que ayudan a los médicos a diagnosticar, tratar y manejar distintos tipos de problemas de la salud.

Los profesionales médicos usan los resultados de estas pruebas, junto con información del examen físico y su historia clínica detallada para:

- Evaluar su estado de salud
- Ayudar a orientar las decisiones de tratamiento
- Decidir si es necesario administrar pruebas adicionales
- Observar su estado de salud durante el tratamiento y una vez finalizado el mismo.

3.12.1 Química sanguínea

La química sanguínea es la medición y el reporte de los componentes químicos que se encuentran en la sangre. Estas mediciones se hacen mediante la obtención del suero de la sangre, que es donde se encuentran disueltos todos los componentes que analiza la química sanguínea. El examen básico es de 6 elementos: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol y triglicéridos. Sin embargo, puede extenderse hasta 27 o 30 elementos

Esta prueba suministra información al médico acerca de las condiciones del metabolismo del paciente y el funcionamiento de ciertos órganos como el hígado el corazón o el riñón.

3.12.2 Pruebas de laboratorio indicadoras del funcionamiento hepático

Existen pruebas pertenecientes a la química sanguínea que son consideradas indicadores para conocer el funcionamiento hepático, estas pruebas son las siguientes:

- **Albúmina:** Es una proteína que se forma en el hígado y cuyas funciones primordiales son el transporte de diferentes elementos y moléculas y el mantenimiento de la presión oncótica intravascular
- **Fosfatasa alcalina:** Es una proteína que se encuentra en todos los tejidos corporales. Los tejidos con cantidades más altas de Fosfatasa alcalina abarcan el hígado, las vías biliares y los huesos.
- **Alanina aminotransferasa (ALT):** Es una enzima que se encuentra predominantemente en el hígado.
- **Aspartato aminotransferasa: (AST):** Es una enzima que se encuentra en varias partes del organismo. La mayor concentración se encuentra en los músculos, el corazón y el hígado.
- **Gama glutamil transferasa (GGT):** Es una enzima que se encuentra en las células del hígado y que en un estado hepático normal se mantienen allí. Pero cuando se presentan determinados daños en el hígado la GGT se filtra al torrente sanguíneo siendo posible su detección a través de un simple examen de sangre.
- **Bilirrubina:** Producto que resulta de la ruptura de la hemoglobina por la destrucción de los glóbulos rojos. Es removida por el hígado y excretada por la bilis.

3.12.3 Hepatopatías provocadas por el uso de medicamentos y alteraciones ocasionadas en los resultados de las pruebas de laboratorio.

Existen diferentes manifestaciones clínicas relacionadas con un daño hepático ocasionado por el uso de medicamentos. Las principales son las siguientes:

- i. *Ictericia sin inflamación: colestasis.* El flujo de bilis se encuentra detenido, usualmente este tipo de ictericia es precedida por coluria, malestar, anorexia, prurito intenso y a veces fiebre.
- ii. *Hepatitis parecida a la viral.* El cuadro clínico e histopatológico es indistinguible del de la hepatitis infecciosa, con la cual se confunde muchas veces. Las drogas que más característicamente producen este tipo de hepatitis, que es la más grave, son los inhibidores de la monoaminooxidasa.
- iii. *Hepatitis inespecífica.* Puede o no aparecer colestasis. Los síntomas son vagos e inespecíficos: malestar, cansancio, anorexia
- iv. *Disfunción hepática:* Son reacciones de tipo leve, no alcanzan a producir ni necrosis hepática ni ictericia. Estas alteraciones pasan frecuentemente inadvertidas pero pueden manifestarse en cifras anormales en las pruebas de laboratorio.
- v. *Hepatomegalia.* Es poco frecuente, aparece generalmente como reacción a tetraciclina y corticoides. Existe aumento en el contenido graso del hígado. Esta alteración se considera grave.

(Naranjo, 1968)

A continuación se muestra una tabla que nos indica los síntomas y las alteraciones en los resultados en pruebas de laboratorio que ocasionan cada una de las hepatopatías antes mencionadas:

Tabla 5. Síntomas y alteraciones en pruebas de laboratorio de las hepatopatías provocadas por medicamentos.

Hepatopatía	Síntomas	Alteraciones en resultados de pruebas de laboratorio
Ictericia sin inflamación. Colestasis	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Frio • Dolor abdominal • Síntomas parecidos a los de la gripe • Cambios en color de piel • Heces de color pálido • Orina oscura 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Fosfatasa Alcalina (3 a 10 veces los valores normales) • ↑ GGT • ↑ Bilirrubina (mayor del 40%) • ↑ Colesterol
Hepatitis parecida a la viral	<ul style="list-style-type: none"> • Cansancio • Confusión mental • Piel y ojos amarillos • Dolor abdominal • Debilidad muscular • Náuseas y vómito • Orina oscura 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Colesterol • ↑ FA • ↑ ALT , AST y GGT (Con valores que van de 300 a más de 3000 unidades)
Hepatitis inespecífica	<ul style="list-style-type: none"> • Cansancio • Confusión mental • Piel y ojos amarillos • Dolor abdominal • Debilidad muscular • Náuseas y vómito • Orina oscura 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ALT y AST (más de 50 veces por encima)
Disfunción hepática	Carece de síntomas	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ transaminasas (ALT, AST y GGT) • ↑ FA • ↓ Proteínas totales • ↓ Albúmina
Hepatomegalia	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas • Dolor intenso • Distensión abdominal • Ictericia • Cambios en coloración de heces y orina 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Creatinina • ↑ Glucosa • ↑ Colesterol • ↑ Bilirrubina • ↑ FA • ↑ Transaminasas • ↑ Triglicéridos

(Naranjo, 1968) (Fernández & Moreno, 2008)

3.13 Estudios epidemiológicos

Se denomina estudio epidemiológico al conjunto de investigaciones teóricas y experimentales que tienen como finalidad obtener conocimientos acerca de las causas que generan los problemas de salud poblacionales.

La clasificación de los estudios epidemiológicos está dada por cuatro ejes:

- Finalidad del estudio
 - *Estudios analíticos*: Estudio en el que se realiza un análisis de causa-efecto
 - *Estudios descriptivos*: No van enfocados a buscar relaciones causa-efecto, sino que sus datos son utilizados con un fin puramente descriptivo. Los estudios descriptivos clásicos son los estudios de serie de casos y los estudios de prevalencia.

- Secuencia temporal
 - *Estudios longitudinales*: Es un tipo de estudio que va a investigar a un grupo definido de individuos de manera repetida, durante un tiempo específico.
 - *Estudios transversales*: Es un estudio estadístico en el que los datos de cada unidad de observación representan un momento en el tiempo.

- Control de la asignación de los factores de estudio
 - *Estudios experimentales*: Es el tipo de estudio en el que el equipo investigador asigna el factor de estudio y lo controla de forma deliberada según un plan establecido.
 - *Estudios observacionales*: Tipo de estudio en el que el factor de estudio no es asignado por los investigadores sino que estos se limitan a observar, medir y analizar determinadas variables, sin ejercer un control directo sobre el factor de estudio.

- Inicio del estudio en relación a la cronología de los hechos

- *Estudios prospectivos*: Son aquellos estudios cuyo inicio es anterior a los hechos analizados, de forma que los datos se recogen a medida que van sucediendo.
- *Estudios retrospectivos*: Estudio en el cual el diseño es posterior a los hechos estudiados, de forma que los datos se obtienen de archivos o de información referida por los individuos de estudio.

4. Metodología

Se llevó a cabo la detección y seguimiento de Reacciones Adversas Medicamentosas hepáticas en pacientes hospitalizados en los servicios médicos dentro de un Hospital de Alta Especialidad, mediante un estudio observacional, prospectivo, descriptivo y longitudinal que tuvo una duración de 6 meses. Los pasos que se siguieron para realizar este estudio, fueron los siguientes:

4.1 Revisión bibliográfica y elaboración de tabla de valores de referencia.

Como primera actividad de este proyecto, se realizó una extensa revisión bibliográfica, en la cual se obtuvieron datos acerca de una química sanguínea. Esta revisión se llevó a cabo haciendo uso de recursos tanto electrónicos (libros electrónicos, artículos, páginas web, bases de datos como Micromedex y UpToDate) y físicos (libros).

La información que se recolectó durante esta revisión bibliográfica fue la siguiente:

- Significado de la disminución o aumento en la cuantificación de cada uno de los analitos.
- Valores de analitos en química sanguínea a partir de los cuales puede considerarse que existe en el paciente un padecimiento hepático, renal o cardiaco.

Con los datos obtenidos durante la revisión bibliográfica, se elaboró la “Tabla de valores de referencia de análisis clínico para la distinción de toxicidad o insuficiencia hepática, cardiaca o renal, causada por el uso de medicamentos”. (Tabla 6). Esta tabla se creó con el propósito de utilizarse como apoyo en la detección de RAM's, el cual fue el objetivo principal de este estudio.

4.2 Selección de pacientes

Una vez realizada la revisión bibliográfica y elaborada la tabla, se inició con el estudio. Este estudio se realizó en pacientes adultos hombres y mujeres de edades entre 18 y 80 años. Todos los pacientes que entraron a este estudio, pertenecían a los servicios médicos del Hospital, siendo estos servicios 15 en total (alergia e inmunología, cardiología, dermatología, endocrinología, endoscopía, gastroenterología, hematología, hemodiálisis, infectología, medicina interna, nefrología, medicina preventiva, neurología, psiquiatría y reumatología).

Para la detección de Reacciones Adversas Medicamentosas, la primera actividad a realizar es la selección de pacientes, esta se llevó a cabo de la siguiente manera:

Diariamente se revisaban los resultados de la química sanguínea de todos los pacientes hospitalizados en los servicios médicos dentro del hospital, la revisión de estos resultados se hacía mediante el uso de la base de datos "MODULAB", la cual es una plataforma utilizada por el laboratorio del hospital, en donde se vacían todos los resultados de todas las pruebas de laboratorio realizadas a los pacientes diariamente.

Debido a que la población de pacientes dentro de los servicios médicos era alta, y la revisión de las prescripciones de cada uno de ellos, requería de más farmacéuticos, se implementaron diferentes criterios de selección de pacientes, estos criterios fueron los siguientes:

Criterios de selección para la inclusión de pacientes al estudio:

- ✓ Pacientes que mostraban 5 o más valores de química sanguínea anormales.
- ✓ Pacientes que tuvieran alterados cualquiera de los resultados de química sanguínea representativos del funcionamiento hepático (GGT, fosfatasa

alcalina, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, AST, ALT, deshidrogenasa láctica)

- ✓ Pacientes que tuvieran valores de creatinina sérica por arriba de 2.0 mg/Dl.

*Nota: Para poder realizar una detección de Reacciones Adversas Medicamentosas más certera, se descartaban los pacientes que tuvieran alguna patología o hábito (consumo indiscriminado de alcohol), que ocasionara la alteración de los resultados de su química sanguínea.



[Fotografía de Merari Nieto]. (Cd de México. 2017). Hospital de Alta Especialidad

Figura 2. Selección de pacientes. Los resultados de laboratorio se revisaban a partir de una base de datos interna llamada "MODULAB"

4.3 Revisión de carpetas de pacientes seleccionados

Una vez seleccionados los pacientes del día, se realizaba la revisión de las carpetas de cada uno de los pacientes, durante esta revisión se recolectaban datos importantes y necesarios en la detección de Reacciones Adversas

Medicamentosas. Los datos obtenidos mediante las revisiones a las carpetas eran los siguientes:

- Edad
- Diagnóstico
- Peso y Talla
- Medicamentos prescritos
- Periodicidad de medicamentos
- Fecha de ingreso hospitalario
- Tensión arterial
- Temperatura corporal
- Observaciones realizadas por enfermería. (Estas observaciones se utilizaban de apoyo para detectar si el paciente estaba mostrando algún malestar que pudiera estar relacionado con alguna reacción adversa a medicamentos).



[Fotografía de Merari Nieto]. (Cd de México. 2017). Hospital de Alta Especialidad

Figura 3. Revisión de carpetas de pacientes

Todos los datos recolectados se colocaban en el formato de “Perfil de Sospecha de Reacción adversa a medicamentos”, el cual fue diseñado estratégicamente para que en él se pudiera contener toda la información requerida para el proceso de detección de reacciones adversas medicamentosas. (Figura 4).

El formato de perfil de sospecha de Reacción Adversa Medicamentosa, contenía un espacio en el lado superior izquierdo en donde se recolectaban los datos necesarios del paciente, tales como: nombre, edad, género, número de cama en la que se encontraba, número de seguridad social, alergias, fecha de ingreso al hospital, diagnóstico, peso, talla, comorbilidades, servicio por el cual era atendido, hábitos alimenticios, y presión arterial. En el lado superior derecho, se encontraba un área para que fueran anotados los parámetros de las química sanguínea que se habían encontrado alterados, en este espacio se anotaba el nombre de la determinación que se encontraba fuera de los rangos normales y el valor encontrado en los resultados del paciente.

Debajo de las secciones de datos del paciente y parámetros alterados, era el espacio en donde se recolectaba la medicación del paciente, en esta sección existían 8 columnas, las cuales eran llenadas a lo largo del proceso de detección de RAM'S, estas columnas eran: nombre del medicamento, dosis prescrita, vía de administración, frecuencia de administración, fecha de inicio del tratamiento, motivo de la indicación, reacción adversa atribuible y notas acerca del medicamento.

Por último, al final del perfil, se encontraba un espacio de “nota farmacéutica”, en el cual era anotada la conclusión a la que se llegaba después de haber realizado la revisión de la prescripción.

Al reverso del perfil de sospecha de RAM, se encontraba el algoritmo de naranjo.

El formato se puede encontrar en el Anexo 2.

DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ

Perfil de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos

Camar: H 97 Fecha: 21/09/16
 IMSS

Paciente:		Fecha:		Riesgo de RAM		Parámetros alterados	
HT: Fecha proximo visita						Hb 11.6, Ht 34.0, Hct 31.0, HbA1c 10.0, Creat 1.2, Urea 2.9, Glucosa 180, Colesterol 210, Triglicéridos 150, PT 14.2, PTT 34.0, INR 1.1, APTT 34.0, Fibrinógeno 4.5, Ferritina 1.4, ALP 117, AST 23, ALT 21, Bilirrubina 0.2	
Alergias: Penicilinas		Fecha de Ingreso: 7-09-16		Fecha de Egreso:			
Sexo: F		Peso: 69 Kg		Talla: 1.60			
Edad: 80 años							
Diagnóstico: Síndrome clorético							
Comorbilidades: Diabetes, HTA, Riñón, Diabetes							
PRIM: No							
Hábitos alimenticios: Fumador si / No X, Alcohol si / No X, Ho/café si / No X, Ejercicio si / No X							

Nombre	Dosis	Via de admon	Frecuencia	Inicio de tx	Indicación	Ran atribuible	Acción médica
Nitroglicerina	16 mg/20ml	IV	4ml/hr				
Buprenorfina	450mg/0.5ml	IV	c 24hs				
Midazolam	100mg/20ml	IV	14ml/hr				
Ranitidina	50mg	IV	c 24hs				
Etiopirato de calcio	1g	IV	c 6hs				
Hexoprenem	500mg/10ml	IV	c 24hs	9/14			

Nota farmacéutica:
 Buprenorfina con midazolam → interacción en mayor aumento riesgo de depresión respiratoria
 Hexoprenem-Ranitidina → efecto aumentado de absorción de Hexoprenem

Figura 4. Formato de perfil de sospecha de reacción adversa a medicamentos. Llenado durante la revisión de carpetas de pacientes

4.4 Entrevista farmacéutica

Con el fin de tener mayor cantidad de información que pudiera hacer más confiable la detección de reacciones adversas, después de la revisión de carpetas, se realizaba una entrevista al paciente en la cual se le preguntaban los siguientes datos:

- Alergias a medicamentos
- Comorbilidades
- Uso de medicamentos anteriores a la hospitalización
- Uso de remedios herbolarios o alternativos
- Hábitos alimenticios
- Presencia de malestares tras la administración de algún medicamento durante su tiempo de hospitalización

4.6 Análisis de prescripción, detección de Reacciones Adversas Medicamentosas e interacciones medicamentosas

Una vez vaciados todos los datos del paciente y de la prescripción en el formato de sospecha de reacción adversa a medicamentos, se iniciaba con el análisis de la prescripción:

- i. Como primer paso en el análisis, se llevaba a cabo la verificación de la idoneidad de prescripción. En este punto se examinaba si los medicamentos prescritos concordaban con la o las patologías del paciente, si las dosis y vías de administración eran las adecuadas para el paciente, o bien, si existía alguna duplicidad farmacológica.
- ii. Seguido del análisis de idoneidad de prescripción, se buscaban las reacciones adversas hepáticas que podían ocasionar cada uno de los medicamentos que se le administraban al paciente, esto se hacía por medio de la utilización de la base de datos “MicroMedex”. Para hacer más fácil este punto, a lo largo de los seis meses en los que se realizó este estudio, se fue creando una tabla de riesgo potencial de reacciones adversas medicamentosas hepáticas, en donde se incluyeron las posibles RAM’s Hepáticas que podían ocasionar los medicamentos que con mayor frecuencia eran utilizados dentro del hospital. Una parte de esta tabla se puede ver en el Anexo 1.
- iii. Como último punto en el análisis de las prescripciones, se identificaba si existía algún riesgo de interacción entre los medicamentos administrados. Para conocer las posibles interacciones, se utilizó la base de datos “LEXICOMP”, la cual nos arrojaba todas las posibles Interacciones Farmacológicas que se podrían dar tras la administración de los medicamentos prescritos. Dentro de este estudio se decidió solo tomar en cuenta las Interacciones Farmacológicas que entraban en la clasificación de “graves” o “moderadas”

Todo este análisis también era recolectado en el formato de perfil de sospecha de reacción adversa a medicamentos. (Figura 6)

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"										
Perfil de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos										
Camara:	432	Fecha:	14/04/2016		Riesgo de RAM	Renal	DUDOSA			
NSS	PARAMETROS ALTERADOS									
Paciente:	14/04/2016 14/04/2016 13/04/2016									
SFT fecha proxima visita	Negadas									
Alergias:	Prot tot 4.1 Amilasa 8 Prot tot 4.3									
Fecha de Ingreso:	07/04/2016	Fecha de Egreso:								Glucosa 302
Sexo	69 años	Peso								Fosforo 2.4
Edad	69 años	Talla	1.65m							Glucosa 302
Diagnóstico:	Pb Hemorragia del tubo digestivo alto / infección de tejido blando			Servicio: Medicina interna						
comorbilidades:	Diabetes mellitus tipo 2 / Hipertensión arterial				Sodio	133	FA	372		
PRM:					Calcio	5.7	GGT	126		
Habitos alimenticios	Fumador si	alcohol si	te/café Si/n	ejercicio						
Medicamentos										
Nombre	Dosis	Via de admon	Frecuencia	Inicio de tx	Indicación	Rxn atribuible	Nota farmacéutica			
Ranitidina	50 mg	IV	c/8 hrs	08/04/2016	Antitumoroso	Nefritis	Dosis, frecuencia y vía de administración correcta			
Enoxaparina	60mg	SC	c/24 hrs	08/04/2016	Anticoagulante	Hematuria (<2%)	Se encuentra reportada una dosis máxima de 40 mg al día, se recomienda tener precaución			
Hidrocortisona	100 mg	IV	c/8hrs	12/04/2016	Corticosteroide	Retención de líquidos	Dosis, frecuencia y vía de administración correcta			
Ondansetron	4mg	IV	c/8hrs	13/04/2016	antiemético, náuseas	/	Dosis, frecuencia y vía de administración correcta			
Meropenem	1g	IV	c/8hrs	13/04/2016	Antibiótico	Insuficiencia renal (< 1%)	Dosis, frecuencia y vía de administración correcta			
Vancomicina	1g	IV	c/12 hrs	08/04/2016	Antibiótico	Insuficiencia renal (< 1%)	Dosis, frecuencia y vía de administración correcta			
Vancomicina	125 mg	VO	c/6 hrs	10/04/2016	Antibiótico	Insuficiencia renal (< 1%)	Dosis, frecuencia y vía de administración correcta			
Nota farmacéutica: *primero tenía imipenem desde 8-04-16 posteriormente se cambió a meropenem. Se encuentra reportado que alguna de las enfermedades que pueden provocar hemorragia intestinal es la insuficiencia renal crónica, pudiendo ser esta la causa de que los niveles en las pruebas de laboratorio hayan salido alterados. Se asocia una RAM a los antibióticos que se están manejando en el tratamiento a los cuales se les encuentra reportado insuficiencia renal en un porcentaje de 1%, aumentando la probabilidad de inducción a insuficiencia renal por el uso concomitante de meropenem y vancomicina al ser los dos nefrotóxicos. Al presentarse este tipo de sospecha se recomienda hacer el ajuste posológico de los antibióticos. El paciente presenta diabetes mellitus tipo 2 desde hace 22 años y resultados de laboratorio alterados desde antes de iniciar el tratamiento antibacteriano por lo cual se puede descartar la sospecha de RAM.										

Nieto M., Mendoza L. (2016). Formato de Perfil farmacoterapéutico de sospecha de RAM

Figura 6. Formato de perfil de sospecha de reacción adversa a medicamentos completamente llenado

4.7 Aplicación de algoritmo de naranjo y clasificación de RAM'S

Después de haber realizado la revisión de la prescripción médica, se concluía si existía alguna sospecha de reacción adversa ocasionada por algún medicamento, que pudiera ser el responsable de las anomalías en los resultados de laboratorio del paciente.

Para confirmar o descartar la sospecha, se hacía el llenado del "algoritmo de naranjo", el cual evalúa las sospechas de reacciones adversas en cuanto a su

De esta manera se lograba llevar un control de las reacciones presentadas dentro del hospital y realizar un monitoreo que permitiera detectar si algún medicamento estaba ocasionando una alta incidencia en el reporte de reacciones adversas.

4.9 Intervención farmacéutica

Si es que se llegaba a encontrar alguna problema con la medicación, ya fuera reacción adversa, interacción medicamentosa o error de medicación, se notificaba de esto al médico tratante para que él pudiera realizar una modificación en la farmacoterapia del paciente.

Finalmente, en los casos en los que se realizó alguna intervención farmacéutica, se verificaba un día después a esta, si se había aplicado alguna modificación a la farmacoterapia del paciente y si esta había contribuido a la desaparición a disminución del problema relacionado con los medicamentos.

5. Resultados

La primera actividad que se realizó en el estudio fue una revisión bibliográfica con la cual se elaboró una tabla de valores de referencia que fuera de apoyo en la detección de reacciones adversas medicamentosas hepáticas. (Tabla 6)

Tabla 6. "valores de referencia de análisis clínico para la distinción de toxicidad o insuficiencia hepática, cardíaca o renal, causada por el uso de medicamentos".

PRUEBA	CARDIACO		RENAL		HEPÁTICO		REFERENCIA
	Toxicidad	Insuficiencia	Toxicidad	Insuficiencia	Toxicidad	Insuficiencia	
Péptido natriurético plasmático de tipo B (BNP)	100-400 pg/ml	>400 pg/ml	-	-	-	-	< 100 pg/ml
NT-proBNP	400-2000 pg/ml	>2000 pg/ml	-	-	-	-	< 300 pg/ml
Urea	>50 mg/dL	> 60 mg/dL	50mg/ dL	>50 mg/dL	>50 mg/dL	<10 mg/ dL	10 - 50mg/ dL
Albúmina	4.5 g/dL	>4.5 g/dL	2.8-3.4g/dL	< 2.8 g/dL	2.8- 3.4 g/dL	< 2.8 g/dL	3.5 g/dL
Glucosa	>110 mg/dL	>200 mg/dL	>126 mg/dL	>200 mg/dL	> 110 mg/dL	<50 mg/dL	65-110 mg/dL
Creatinina	1.290-1.697 mg/dL	>1.697 mg/dL	1.290-1.697 mg/dL	>1.697 mg/dL	< 0.792 mg/dL	< 0.7 mg/dL	Hombres 0.792-1.290 mg/dL Mujeres 0.6- 0.995 mg/dL
International Normalized Ratio (INR)	2 - 2.5	>2.5	-	-	-	-	1
Proteínas totales	-	-	> 8.7 g/dL	>9.5 g/dL	>8.7 g/dL	< 6.6 g/dL	6.6 – 8. 7g/dL
Potasio	>7 mEq/ L	>11 mEq/ L	>5 mEq/ L	>7.5 mEq/L	>4 mEq/L	>5 mEq/L	3.5 mEq/L

PRUEBA	CARDIACO		RENAL		HEPÁTICO		REFERENCIA
	Toxicidad	Insuficiencia	Toxicidad	Insuficiencia	Toxicidad	Insuficiencia	
Deshidrogenasa láctica	>480 U/L	>550 U/L	>480 U/L	>550 U/L	>480 U/L	>550 U/L	240- 480 U/L
Gammaglutamil tranferasa (GGT)	>71 U/L	>90 U/L	>71 U/L	>90 U/L	>71 U/L	>90 U/L	10 – 71 U/L
NITROGENO UREICO	25 mg/dL	>25 mg/dL	25 mg/dL	>25 mg/dL	5 mg/ dL	< 5 mg/dL	5- 23 mg/ dL
Bilirrubina total	2-3 mg/dL	>3 mg/dL	2-3 mg/dL	>3 mg/dL	2-3 mg/dL	>3 mg/dL	0 - 1.10 mg/dL
Bilirrubina directa	-	-	-	-	>0.3 mg/dL	>1mg/dL	0 – 0.3 mg/dL
Tiempo de protrombina	4-6 seg	7 seg	-	-	4-6 seg	7 seg	1-3 seg
Fosfatasa alcalina	>129 UI/L	180 UI/L	>129 UI/L	>150 UI/L	>129 UI/L	190 UI/L	40-129 UI/L
Alaninaminotransferasa (ALT)	40 UI/L	50 UI/L	-	-	>41 UI/L	>120 UI/L	2 - 41 UI/L
Espartatoaminotransferasa (AST)	>34 UI/L	>80 UI/L	-	-	>34 UI/L	>100 UI/L	10 a 34 UI/L.
Calcio	-	-	< 8.4 mg/dl	<7 mg/dl	-	-	8.4-10.2 mg/dl
Fosforo	-	-	>5 mg/dl	> 7 mg/dl	-	-	2.7 – 4.5 mg/dl
Magnesio	<1.6 mg/Dl	<1 mg/dL	>2.6 mg/dL	>3.6 mg/dL	<1.6 mg/dL	<1 mg/dL	1.6 – 2.6 mg/dL
Cloro	-	-	>110 mEq/L	>120 mEq/L	-	-	95 – 110 mEq/L
Sodio	>145 mEq/L	>150 mEq/L	<136 mEq/L	<130 mEq/L	<136 mEq/L	<130 mEq/L	136 – 145 mEq/L
Colesterol total	>200 mg/dL	>240 mg/dL	>200mg/ dl	>300 mg/ dl	< 50 mg/dL	<40 mg/dL	50- 200 mg/ dl
Colesterol de alta densidad (HDL)	>65 mg/dL	>65 mg/dL	<40 mg/dl	<30 mg/dl	-	-	35 – 65 mg/dl
Colesterol de baja densidad (LDL)	>160 mg/dL	>190 mg/dL	>130 mg /dl	>200 mg/dl	-	-	50 – 130 mg/ dl

PRUEBA	CARDIACO		RENAL		HEPÁTICO		REFERENCIA
	Toxicidad	Insuficiencia	Toxicidad	Insuficiencia	Toxicidad	Insuficiencia	
Trigliceridos	>200 mg/dL	>300mg/dL	>200 mg/dl	>300 mg / dl	-	-	50 – 200 mg/ dl
Hematocrito	-	-	<40%	<30%	-	-	42 – 53.6 %
Hemoglobina	-	-	>18 g/ dl	>25 g/ dl	-	-	13- 18 g/ dl
Ácido úrico	>6 mg/dL	> 7mg/dL	>7 mg /dL	>9.5 mg/dL	-	-	2.4 – 7 mg/dL
Amilasa	-	-	>100 U/L	>150 U/L	< 28 U/L	<20 U/L	28 – 100 U/L
Creatin. Fosfoquinasa (CK)	<170 U/L	>190 U/L	-	-	-	-	26 – 170 U/L
Creatin. Fosfoquinasa fracción (CK-MB)	>25 U/L	<30 U/L	-	-	-	-	0 – 24 U/L
GLOBULINA	-	-	-	-	>3.8 g/dL	>5.5 g/dL	2.7-3.8 g/dL
Velocidad de filtración glomerular (VFG)	-	-	28 - 70 (20 -50%)	< 15 (11%)	-	-	90-140 (64%-100%)
Microalbumina	-	-	30 mg/dL	>50 mg/dL	-	-	3 -30 mg/dL
Hormona tiroideo estimulante (TSH) *			>4.200 μUI/dL	>4.500 μUI/dL			0.270-4.200 I/dL

*Aumentada en hipotiroidismo, aumentos leves durante la fase de recuperación de las enfermedades agudas y disminuida en hipertiroidismo, enfermedades agudas o quirúrgicas, hipotiroidismo hipofisario y fármacos dopamina, corticosteroides.

Durante los seis meses en los que fue realizado el estudio, hubo un total de 2943 resultados de química sanguínea pertenecientes a los pacientes de los servicios médicos dentro del Hospital, de estos resultados sólo 304 (lo que equivale al 10% de la población) arrojaban valores anormales en las pruebas indicadoras de función hepática, lo cual indica que 2639 (90%) resultados se encontraban dentro de los rangos normales.

De los 304 casos en los cuales se encontraron valores anormales en las pruebas de función hepática dentro de una química sanguínea (bilirrubina, AST, ALT, deshidrogenasa láctica, GGT Y fosfatasa alcalina), se revisaron un total de 47 casos, lo cual equivale a un 15% de la población que mostró alteraciones en sus resultados de laboratorio.

*Nota: Se debe tomar en cuenta que de los 304 casos que se encontraron alterados, no todos pudieron ser revisados debido a distintas circunstancias:

- Gran cantidad de estos casos, pertenecían a pacientes con patologías que causaban normalmente la alteración de los resultados de su química sanguínea y, como se mencionó en el punto de la metodología “selección de pacientes”, dichos pacientes eran descartados.

- Varios de estos casos pertenecían al mismo paciente, ya que había ocasiones en que un paciente permanecía hospitalizado durante semanas o meses y se le realizaban pruebas de laboratorio continuamente, por lo tanto sus resultados nos aparecían durante todo el periodo de su hospitalización y, para el estudio solo eran tomados en cuenta en la primera aparición.

De los 47 casos que fueron revisados, 19 correspondían a pacientes del género masculino (40%), y 28 a pacientes del género femenino (60%). (Gráfico 1)

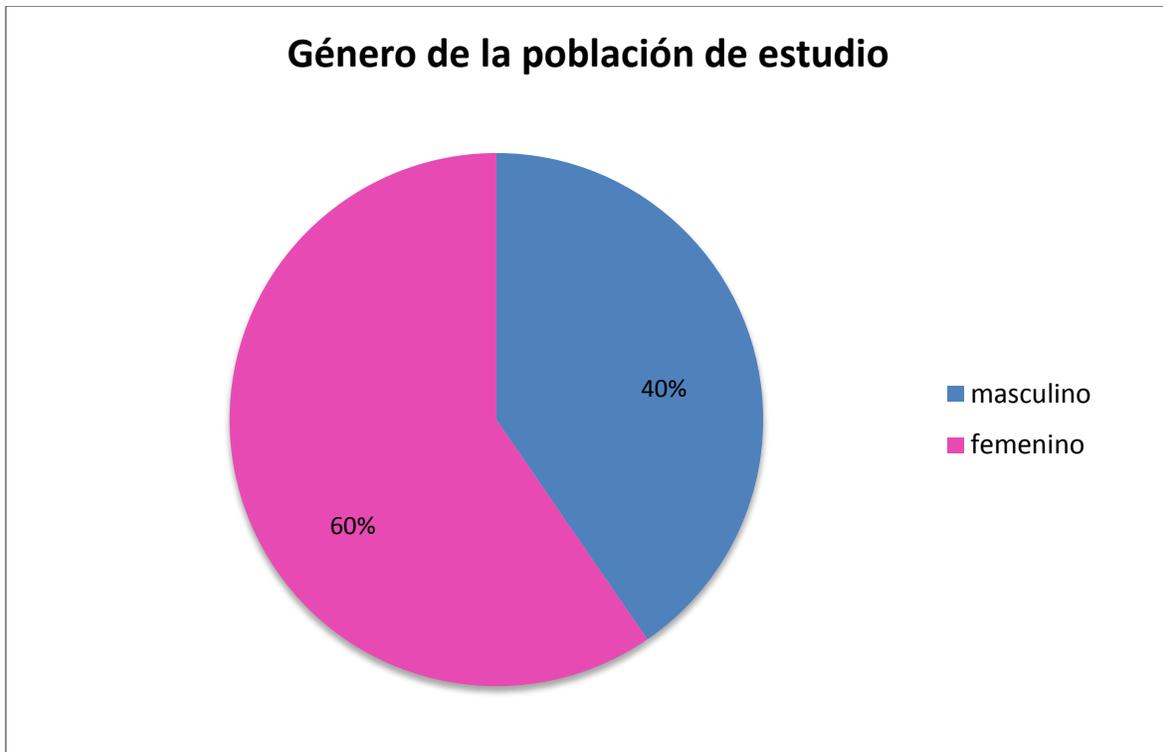


Gráfico 1. Distribución de género de los 47 casos que fueron revisados en el estudio.

El rango de edades en el que se encontraban todos los pacientes fue de 18 a 79 años, se tuvo una edad promedio de 46 años. La mayor cantidad de sospechas de reacciones adversas medicamentosas se observó en los pacientes de 41 a 50 años (21%), en los pacientes con edades de entre 31 a 40 y 51 a 60 años hubo la misma cantidad de sospechas de RAM'S, siendo un 19% para cada rango, un 17% del total de las sospechas fueron de pacientes con edades de 21 a 30 años, los pacientes de 71 a 80 años arrojaron un 11% de las sospechas. Los rangos de edades en los que se encontró menor cantidad de sospechas de RAM'S fue en las de 61 a 70, con un 9 % de estas y finalmente de 18 a 20 con un 4% del total de los casos. (Gráfico 2)

Edades de los pacientes que presentaron sospechas de RAM'S

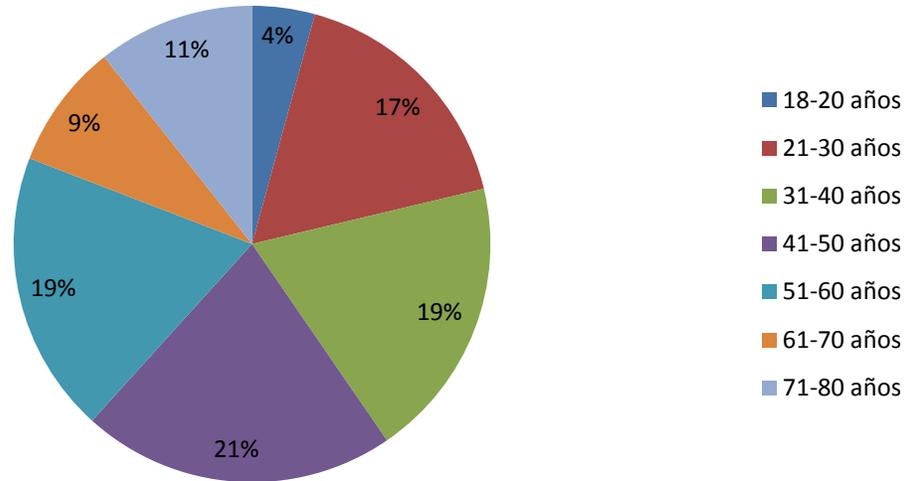


Gráfico 2. Distribución etaria de la población estudiada

Como ya se mencionó, el estudio fue realizado en los pacientes pertenecientes a los servicios médicos del hospital. El área de servicios médicos incluye 15 especialidades las cuales son: alergia e inmunología, cardiología, dermatología, endocrinología, endoscopía, gastroenterología, hematología, hemodiálisis, infectología, medicina interna, nefrología, medicina preventiva, neurología, psiquiatría y reumatología.

Las especialidades en donde se encontraron mayor sospecha de reacciones adversas medicamentosas fueron hematología, donde hubo 19 casos (40%) y medicina interna con 12 casos (26%), mientras que en los servicios de alergia e inmunología, cardiología, dermatología, endoscopía, hemodiálisis, infectología, medicina preventiva y psiquiatría, no se encontró ninguna sospecha de reacción adversa (Gráfico 3).

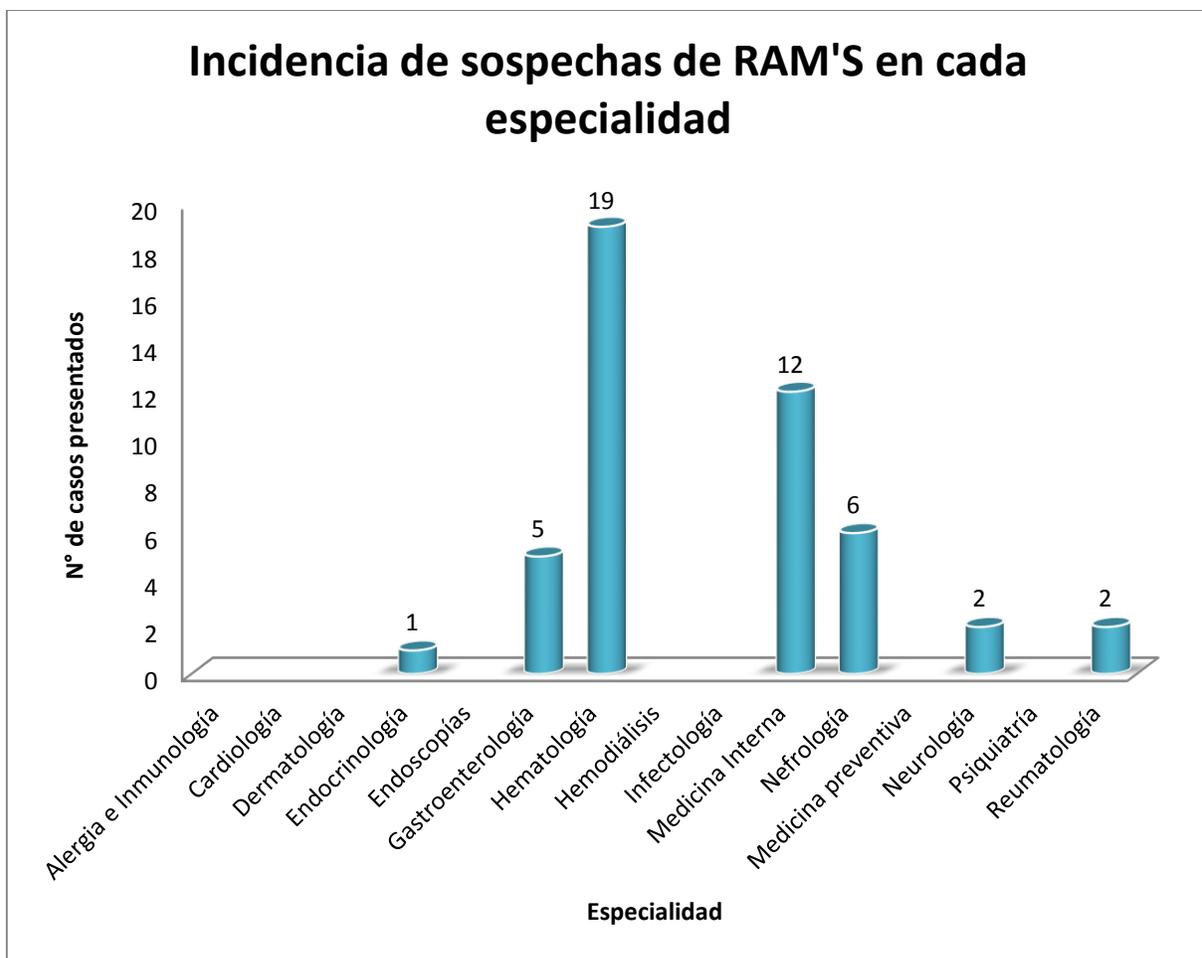


Gráfico 3. Incidencia de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en cada especialidad perteneciente a los servicios médicos

Al realizar el análisis de las prescripciones de los casos que fueron revisados se encontraron sospechas de Reacciones adversas a medicamentos en 38 (81%) de los 47 pacientes. De los 9 casos restantes, 6 sospechas de RAM'S fueron descartadas (13%) debido a que al momento de la entrevista y la revisión de la prescripción se encontraban factores distintos al uso de medicamentos que ocasionaban las alteraciones en los resultados de laboratorio y, se hallaron 3 prescripciones idóneas (6%) en las cuales no se encontró que algún medicamento o interacción medicamentosa que se encontrara reportado que pudiera estar ocasionando un daño hepático el cual se reflejara en los valores anormales

de las pruebas sanguíneas de funcionamiento hepático del paciente.
(Gráfico 4)

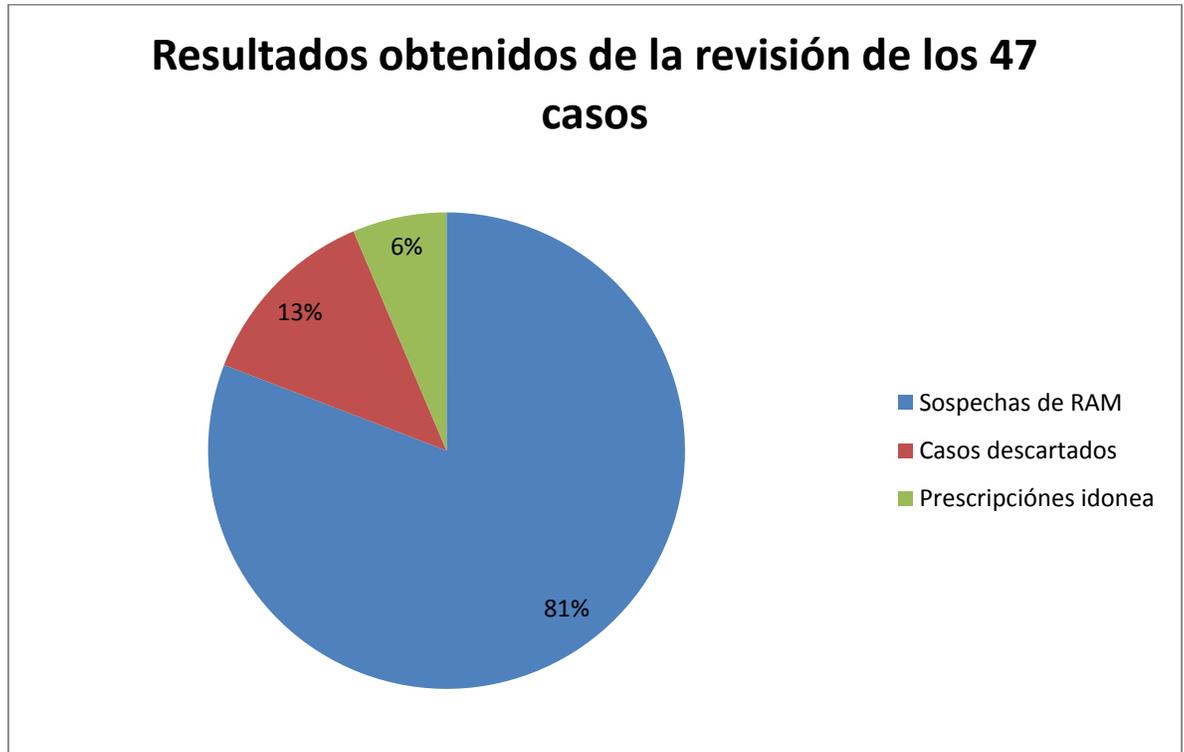


Gráfico 4. Resultados obtenidos de la revisión de las 47 prescripciones

Se hallaron 39 sospechas de RAM'S en 38 pacientes debido a que una paciente presentó dos RAM'S. Las 38 sospechas de RAM'S que fueron halladas, se clasificaron de acuerdo a su causalidad haciendo uso del algoritmo de naranjo. Los resultados de esta clasificación fueron los siguientes:

- 15 sospechas de RAM "Probables" (37%)
- 22 sospechas de RAM "Posibles" (58%)
- 2 sospechas de RAM "Dudosas" (5%)

(Gráfico 5)

Clasificación de RAM'S por causalidad

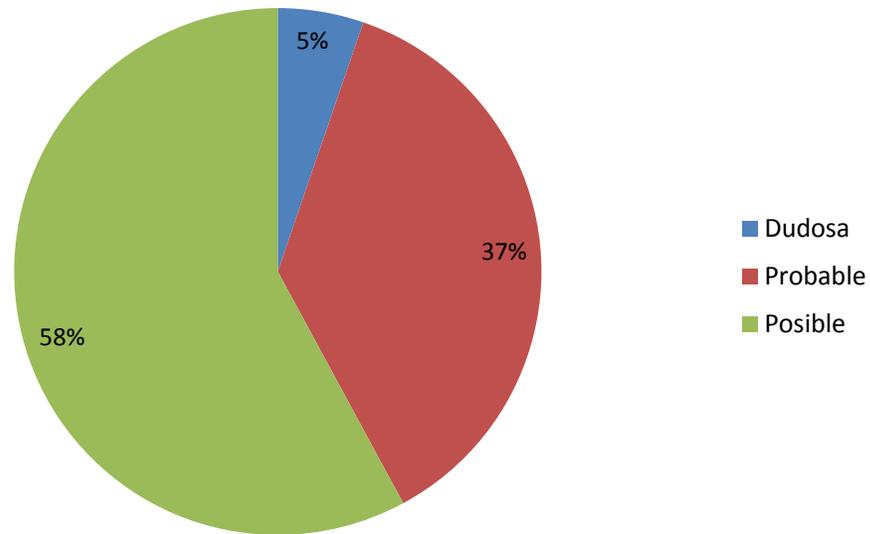


Gráfico 5. Clasificación de RAM'S de acuerdo a su causalidad, utilizando el algoritmo de naranjo
De las 39 sospechas de reacción adversa halladas, 28 fueron leves (72%), 10 severas (26%) y 1 grave (3%). (Gráfico 6)

Clasificación de RAM'S por gravedad

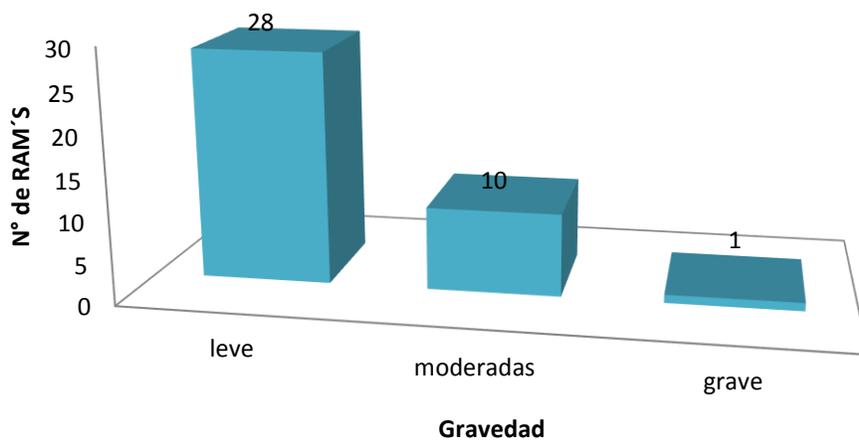


Gráfico 6. Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas halladas con base a su gravedad.

La siguiente tabla nos muestra la descripción de cada una de las reacciones adversas encontradas, el medicamento el cual se sospecha que la ocasionó y la clasificación obtenida de cada RAM de acuerdo a su causalidad y su gravedad.

Tabla 7. Medicamentos que ocasionaron sospecha de RAM, descripción y clasificación de la reacción.

Medicamento	Descripción RAM	Clasificación causalidad	Clasificación gravedad
Levodopa-carvidopa	Urticaria	Probable	Leve
Paracetamol	Aumento de GGT, ALT Y fosfatasa alcalina	Posible	Leve
Ceftriaxona	Aumento de BD, LDH, GGT, FA, PT Y BT	Posible	Leve
Vancomicina	Aumento de GGT, bilirrubina, y fosfatasa alcalina	Posible	Leve
Paracetamol	Aumento de ALT, AST, GGT Y LDH, Disminución de albúmina	Posible	Leve
Paracetamol	Aumento de GGT, ALT Y fosfatasa alcalina	Posible	Leve
Vincristina	Estreñimiento	Probable	Moderada
Levotiroxina	Aumento de AST, ALT y LDH	Posible	Leve
Paracetamol	Aumento de GGT Y FA	Dudosa	Leve
Citarabina	aumento de ALT,AST Y GGT	Posible	Moderada
Paracetamol	Posible hepatotoxicidad. Aumento de ALT, AST, GGT Y bilirrubina directa	Posible	Leve
Talidomida	Posible hepatotoxicidad. Aumento de ALT, AST, GGT Y bilirrubina directa,	Posible	Moderada
Losartan	Posible hepatotoxicidad. Aumento de GGT,	Posible	Leve

	Fosfatasa alcalina y LDH		
Danazol	Posible hepatotoxicidad. Aumento de GGT, Fosfatasa alcalina y bilirrubina directa	Probable	Moderada
Voriconazol	Posible hepatotoxicidad. Aumento de GGT, Fosfatasa alcalina y bilirrubina directa	Posible	Grave
Paracetamol	Posible hepatotoxicidad. Aumento de GGT, Fosfatasa alcalina y bilirrubina directa	Posible	Leve
Paracetamol	Posible hepatotoxicidad. Aumento de GGT y Fosfatasa alcalina	Posible	Leve
Omeprazol	Posible hepatotoxicidad. Aumento de GGT, Fosfatasa alcalina y bilirrubina directa	Posible	Leve
Danazol	Aumento de GGT, ALT,AST Y bilirrubina directa	Posible	Moderada
Ketorolaco	Aumento de transaminasas, BD Y FA	Probable	Leve
Danazol	Aumento de GGT, ALT, AST Y bilirrubina	Probable	Moderada
Danazol	Aumento de GGT, ALT,AST Y bilirrubina directa	Posible	Moderada
Metotrexato	Aumento de AST,ALT,LDH,GGT y FA	Posible	Leve
Danazol	Aumento de GGT, ALT,AST Y bilirrubina directa e indirecta	Probable	Moderada
Danazol	AUMENTO DE AST,GGT Y ALT	Probable	Moderada
Paracetamol	Aumento de GGT	Posible	Leve

Ceftazidima	Aumento de enzimas hepáticas	Probable	Leve
Paracetamol	Aumento de GGT, Fosfatasa alcalina, bilirrubina directa	Posible	Leve
Paracetamol	Posible hepatotoxicidad. Aumento de GGT, Fosfatasa alcalina	Probable	Leve
Fluconazol	Aumento de GGT, ALT,AST Y bilirrubinas	Probable	Leve
Paracetamol	aumento de AST, ALT LDH	Dudosa	Leve
Paracetamol	Aumento de PT, GGT Y FA	Posible	Leve
Imipenem	Aumento de bilirrubina, AST,ALT y GGT	Posible	Leve
Dotbal	Aumento de ALT, AST, GGT Y FA	Probable	Leve
Ondansetron	Aumento de ALT, AST, GGT Y FA	Probable	Leve
Amitriptilina	Aumento de AST, ALT, LDH, GGT Y FA	Probable	Leve
Linezolid	Aumento de bilirrubina, AST, ALT, GGT, y FA. DISMINUCIÓN DE ALBUMINA	Posible	Leve
Citarabina	Aumento de ALT,AST Y GGT	Probable	Moderada
Valproato de Magnesio	Aumento de PT, BD, AST, ALT, LDH, GGT Y FA	Probable	Leve

En la siguiente gráfica se puede observar la frecuencia con la que se hallaron sospechas de RAM'S de cada medicamento. (Gráfico 8)

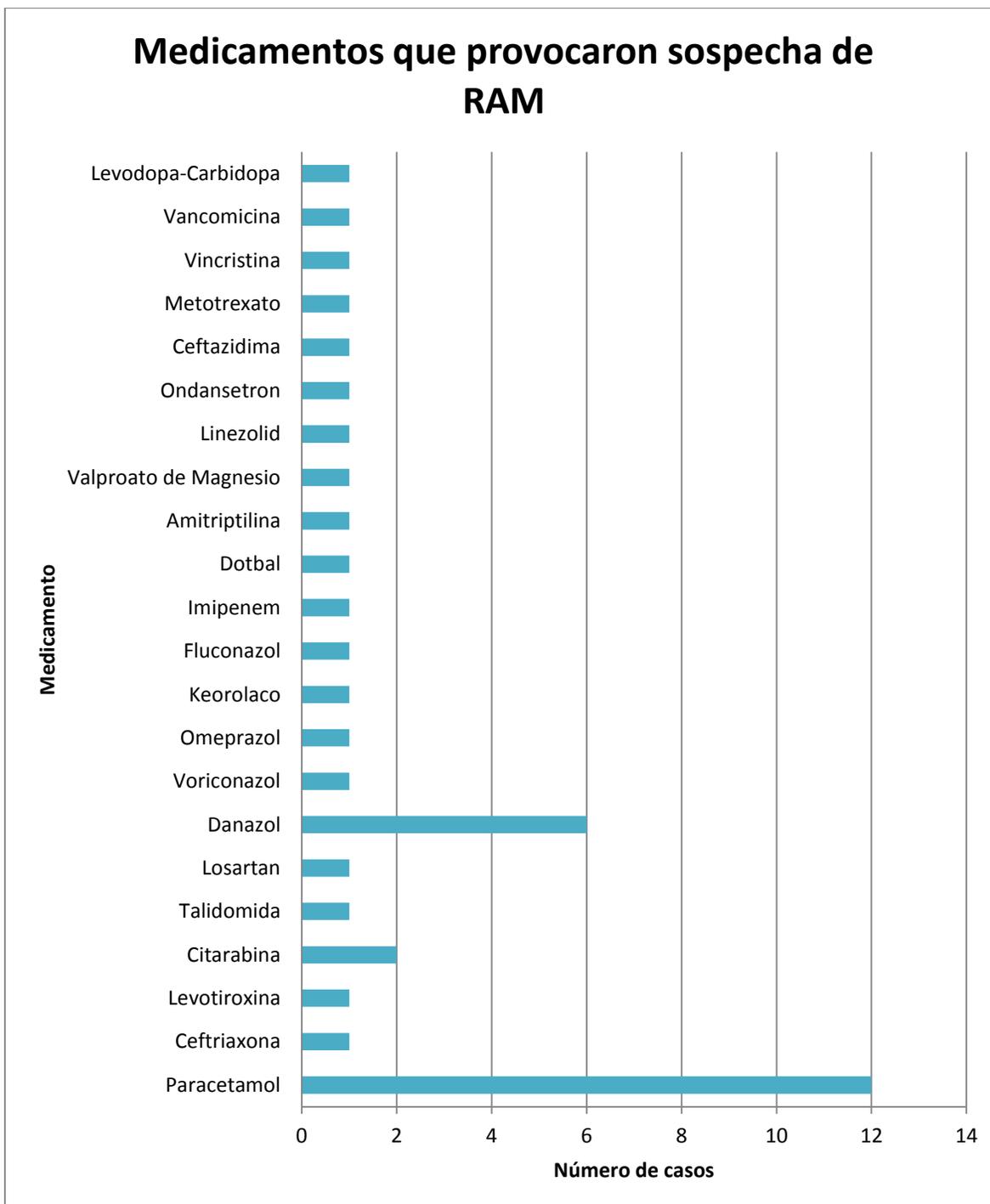


Gráfico 7. Medicamentos relacionados con la manifestación de reacciones adversas medicamentosas en el estudio dentro de un Hospital de Alta Especialidad.

En la revisión de interacciones medicamentosas solo se consideraron las graves y moderadas. Se encontraron 15 interacciones medicamentosas con estas características. (Tabla 8).

Tabla 8. Interacciones medicamentosas encontradas durante el estudio

Medicamentos	Descripción de interacción	Clasificación según gravedad
Omeprazol- Fenitoína	Aumento de toxicidad de fenitoína	Moderada
Fluconazol- Trimetoprim/Sulfametoxazol	Afectación de función cardíaca	Grave
Vincristina-Fluconazol	Aumenta concentración sérica de vincristina, aumentando así su toxicidad	Grave
Levofloxacino-insulina	Aumento de niveles séricos de glucosa	Grave
Levofloxacino- ondansetron	Prolongación del intervalo QT	Grave
Levofloxacino- voriconazol	Prolongación del intervalo QT	Grave
Omeprazol-Fenitoína	Incrementa toxicidad de fenitoína	Moderada
Danazol-hidrocortisona	Riesgo de edema	Moderada
Ketorolaco- enoxaparina	Riesgo de hemorragia	Grave
Trimetoprim-metotrexato	aumentan los efectos tóxicos de metotrexato	Grave
enoxaparina- acenocumarina	Podría aumentar el efecto anticoagulante	Grave
celecoxib-furosemida	Aumenta el efecto nefrotóxico del antiinflamatorio	Grave
Ceftriaxona-amikacina	Aumento de nefrotoxicidad de Amikacina en presencia de ceftriaxona	Moderada
Amitriptilina-Sertralina	Aumento de los efectos tóxicos de amitriptilina en presencia de sertralina	Grave
Metamizol sódico- ketorolaco	Aumento de efectos adversos de metamizol en presencia de ketorolaco	Grave

6. Análisis de Resultados

En el presente trabajo se realizó un estudio de Farmacovigilancia, cuyo principal propósito fue la detección de reacciones adversas hepáticas ocasionadas por el uso de medicamentos en los pacientes pertenecientes a los servicios médicos de un hospital de alta especialidad. Sin embargo, se tomaron en cuenta dos reacciones adversas no hepáticas que presentaron los pacientes que entraron al estudio. Debido a que el estudio fue realizado en una institución pública en donde se atienden cientos de pacientes diariamente, fue necesaria la realización de una selección de pacientes, los cuales cumplieran con los criterios que fueron establecidos en el planteamiento del estudio, es por esta selección que al final resultaron 47 pacientes los que entraron en el estudio.

Como se puede observar en el gráfico n°1, del total de casos de pacientes que fueron revisados, la mayoría se trataba de pacientes femeninos, se puede decir que esto concuerda con los datos poblacionales ofrecidos por el Instituto Nacional de Estadística Y Geografía (INEGI), los cuales indican que en México, por cada 94 hombres hay 100 mujeres, existiendo así, 3.4 millones más de mujeres que de varones (INEGI, 2015)

Los rangos de edad en los que se encontraron mayor cantidad de pacientes fueron de 31 a 40 años y 41 a 50 años, (Gráfico n° 2), dato en el cual también se encontró concordancia con la información brindada por el INEGI, en donde se establece que la mayor parte de la población (40%) se encuentra dentro del rango de edad de 25 a 54 años.

En la gráfica número 4 se observa que el mayor número de pacientes revisados pertenecía al servicio de hematología. Un estudio realizado durante el año 2015, indica que en los últimos años, México ha tenido un incremento significativo en las enfermedades crónicas degenerativas, siendo en la actualidad la leucemia linfoblástica el cáncer más común (Campos, 2015), los resultados empatan con

dicho estudio ya que casi todos los pacientes revisados que eran atendidos por este servicio, tenían este diagnóstico.

Como ya se mencionó antes, en el estudio, se revisaron en total 47 prescripciones, en 38 de estas se encontró alguna sospecha de reacción adversa a medicamentos, 6 de las prescripciones fueron descartadas y 3 calificadas como “prescripción idónea” (Gráfico 4)

Para realizar una detección de reacción adversa medicamentosa acertada, es necesario tomar en cuenta diferentes factores tanto del paciente (diagnóstico, alergias, comorbilidades, etc.) como del medicamento (dosis, vía de administración, frecuencia de administración, margen de seguridad, riesgos potenciales y medicación concomitante) , es por esta razón que al llevar a cabo la revisión de las 47 prescripciones, 6 de estas resultaron descartadas, ya que en los 6 casos se observó que los pacientes ya mostraban alteraciones en sus resultados de química sanguínea desde antes que se iniciara la terapia farmacológica en ellos, por lo tanto las alteraciones eran signos del diagnóstico o bien, consecuencia de sus comorbilidades.

Por otro lado, se menciona que 3 de las prescripciones fueron calificadas como “prescripción idónea”, una prescripción idónea es aquella que contiene los medicamentos adecuados para tratar la patología del paciente, en las dosis, vías de administración y frecuencias adecuadas de acuerdo a las características del paciente y cuidando que no existan duplicidades farmacológicas. Al ser revisadas estas 3 prescripciones no se encontró que la administración de algún medicamento estuviera ocasionando las alteraciones en los resultados de laboratorio. Todas las indicaciones medicamentosas cumplían con las características necesarias para ser una “prescripción idónea”.

En los 38 pacientes en los que se encontraron sospechas de reacciones adversas medicamentosas, se mostraban las alteraciones en los resultados de laboratorio a partir del inicio de su terapia medicamentosa, además de que en algunos casos se encontró que las dosis indicadas no eran adecuadas para las características del

paciente, es por estas razones que se consideró la existencia de una posible reacción adversa a medicamentos.

Como ya se sabe, existen diferentes formas en las que se pueden clasificar las reacciones adversas a medicamentos, una de ellas es la clasificación por causalidad, la cual nos indica la relación entre el medicamento y el evento adverso presentado, esta clasificación fue creada por la OMS debido a la necesidad de reconocer definiciones semánticas de las reacciones adversas con mayor claridad. Esta clasificación divide a las reacciones adversas en reacciones definitivas, probables, posibles o dudosas. En la práctica, pocos Eventos Adversos son “certeros/definidos” o “improbables”; la mayoría de los mismos se encuentran entre esos extremos; por ejemplo “probable” o “posible”. (Scublinsky, 2013)

En el presente estudio se confirmó lo antes expuesto ya que un 58% del total de las sospechas de reacciones adversas halladas, entraron en la clasificación de posibles, un 37% probables y solo un 5% fueron dudosas. Para llevar a cabo esta clasificación, se usó como herramienta el algoritmo de naranjo, el cual es muy útil para conocer la relación que existe entre el medicamento y el efecto adverso, pero tiene como desventaja que utiliza preguntas que en la mayoría de las ocasiones es poco probable que se pueda contar con su respuesta, es por esta razón que en muy pocos casos se puede llegar a obtener una reacción adversa clasificada como definida.

Otra de las clasificaciones de reacciones adversas medicamentosas que es frecuentemente utilizada es la clasificación de acuerdo a la gravedad de la reacción presentada. En la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, en su apartado número 4, menciona esta clasificación y los aspectos que deben de ser tomados en cuenta para poder catalogar a cada reacción presentada dentro de un grupo. En el presente estudio se encontraron 28 reacciones adversas leves, 10 moderadas y 1 grave. (Gráfico 6)

Las reacciones adversas leves se caracterizan por presentar signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requieren de la suspensión del medicamento. (NOM 220,2012)

Las 28 reacciones adversas catalogadas como “leves” dentro del estudio, en su mayoría se trataron de reacciones en las que se observó un ligero aumento en los valores de laboratorio indicadores del funcionamiento hepático, lo cual nos indicaba una posible hepatotoxicidad ocasionada por el uso del medicamento, pero en ninguno de los casos los pacientes mencionaban tener molestias con su medicación, solo en el caso de levodopa-carbidopa, la manifestación de la reacción adversa fue distinta, ya que en este incidente, la reacción fue una presencia de ronchas y descamación en las manos del paciente , en ninguno de los casos fue necesario algún tratamiento ni retirar el medicamento sospechoso de la terapia del paciente, la única acción aplicada en estos casos fue la monitorización del paciente. Para todos los medicamentos que entraron en el grupo de provocar reacciones adversas “leves”, se encontraron referencias en las que se menciona que existe un riesgo potencial de hepatotoxicidad tras su administración.

Todas las sospechas de reacciones adversas provocadas por Paracetamol, linezolid, valproato de magnesio, amitriptilina, ondansetron, dotbal, imipenem, fluconazol, ceftazidima, metotrexato, ketorolaco, omeprazol, losartan, levotiroxina y levodopa-carbidopa,, entraron en la clasificación de “leves”.

Las reacciones adversa moderadas, son aquellas que interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requieren de tratamiento farmacológico y no necesariamente la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción. (NOM 220, 2012)

En los 10 casos en los que se encontraron reacciones adversas moderadas, fue necesaria la administración de algún tratamiento farmacológico para contrarrestarla, el cual fue elegido por el médico tratante tras la intervención

farmacéutica realizada y solo en los casos de RAM ocasionada por el uso de “Danazol” se recurrió a la suspensión del medicamento.

Los medicamentos que provocaron reacciones adversas moderadas fueron citarabina, danazol, talidomida y vincristina.

Una reacción adversa grave es cualquier manifestación clínica importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de medicamento y que:

- Causan la muerte del paciente
- Ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan
- Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria
- Son causas de invalidez o incapacidad persistente o significativa
- Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

(NOM 220,2012)

Durante el estudio sólo se encontró una reacción adversa grave, la cual fue ocasionada por la administración de voriconazol. La consecuencia de la presencia de esta reacción adversa fue una prolongación en la hospitalización del paciente.

Como se puede ver en el Gráfico n°7, hubo 22 medicamentos que arrojaron alguna sospecha de reacción adversa durante el estudio, cada reacción presentada se puede ver descrita en la tabla n° 7. Para que una reacción adversa sea manifestada, tiene que seguir un mecanismo de acción, a continuación se describirá el mecanismo de acción de cada una de las reacciones adversas halladas durante el estudio.

- *Levodopa-carbidopa (urticaria)*

Reacción adversa no hepática, sin embargo fue tomada en cuenta con el fin de llevar a cabo un correcto seguimiento de todos los pacientes incluidos en el estudio.

La levodopa es el precursor metabólico de la dopamina, En el encéfalo, la levodopa se convierte en dopamina por descarboxilación, primordialmente dentro de las terminaciones presinápticas de las neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado. La dopamina producida genera la eficacia terapéutica del fármaco en el caso de la enfermedad de Parkinson.

Uno de los principales efectos de la dopamina dentro del organismo es la vasodilatación, cuando se produce la vasodilatación, aumenta la permeabilidad de los capilares de la dermis, que permiten la extravasación del suero en el tejido circundante, provocándose así la presencia de urticaria. (Bedin, 2007).

- *Paracetamol (hepatotoxicidad)*

El acetaminofén presenta efectos tóxicos, causando necrosis de los hepatocitos predominantemente en la región centrolobulillar, correspondiente a la zona 3 del acino hepático de Rappaport². Las bases de la toxicidad por paracetamol están bien estudiadas. Al ingerir dosis grandes de la droga el citocromo P450 (CYP2E1, CYP1A2 y CYP3A) genera cantidades de NAPQI capaces de agotar las reservas hepáticas de glutation. Este metabolito ejerce su toxicidad al unirse de forma covalente a macromoléculas y produciendo radicales libres, desarrollando necrosis hepática en tan sólo 12 horas. (Sisamón, 2003).

- *Ceftriaxona (hepatotoxicidad)*

La ceftriaxona es una cefalosporina semisintética de tercera generación con un alto espectro de actividad antibacteriana. La ruta de excreción principal es renal, pero aproximadamente un 40% de su eliminación se efectúa por vía biliar. Con su uso se ha informado la aparición de pseudolitiasis biliar o barro biliar sintomático o asintomático en pacientes adultos y pediátricos. El mecanismo de formación del barro biliar o pseudolitiasis mediado por ceftriaxona se basa en la gran afinidad que tiene el antibiótico por el calcio, al cual se une formando sales que pueden

precipitar. Se ha investigado la composición química del precipitado encontrándose que el componente principal de este es la sal cálcica de ceftriaxona. La solubilidad del producto se ve claramente afectada por la concentración del mismo en el jugo biliar, lo cual a su vez se encuentra en directa relación con la dosis administrada. (Bustos, Barrientos & Fernández, 2001)

- *Vancomicina (hepatotoxicidad).*

La vancomicina es un antibiótico glicopeptídico eficaz solo contra bacterias Gram positivas, es bactericida y parece ejercer sus efectos uniéndose a los precursores de la pared celular de las bacterias, impidiendo la síntesis de estas.

La mayor parte de este fármaco no es metabolizado, se excreta por filtración glomerular, recuperándose en la orina el 80% de la dosis administrada, sin embargo, una pequeña parte de este fármaco, sufre metabolismo hepático. Por lo tanto, su metabolización mediada por el CYP450, puede originar intermediarios biológicamente activos que son responsables de las acciones tóxicas. El resultado de éste proceso es la presencia intracelular de radicales libres o compuestos electrofílicos que depleccionan el glutatión de las células, se unen covalentemente a proteínas, lípidos o ácidos nucleicos o inducen peroxidación lipídica. La lesión citotóxica culmina en la muerte celular por necrosis o apoptosis. (Tejada, 2010)

Determinados factores relacionados con el huésped (predisposición genética, edad, inducción enzimática o enfermedades asociadas) favorecen un desequilibrio entre la generación de metabolitos tóxicos. (Moreno, 2001) Es por esta razón que esta reacción entra en la clasificación "B" de Rawlins y Thompson, ya que no es una reacción dosis-dependiente ni predecible, sino que depende en gran manera del organismo del individuo al que se le ha administrado este fármaco.

- *Vincristina (estreñimiento)*

Reacción adversa no hepática, sin embargo fue tomada en cuenta con el fin de llevar a cabo un correcto seguimiento de todos los pacientes incluidos en el estudio.

.La vincristina es un alcaloide antitumoral que ejerce sus efectos citotóxicos interfiriendo con los microtúbulos que forman los haces mitóticos durante la metafase, interrumpiendo el ciclo celular.

Las heces se mueven a lo largo del colon gracias a que los músculos de este se contraen de una manera rítmica en respuesta a la señal mandada por nervio pudendo y el nervio esplácnico pélvico, que son los nervios encargados del funcionamiento de la vejiga y el intestino. La administración de Vincristina, daña los nervios que envían información del cerebro al recto, disminuyendo los movimientos del tubo digestivo, en estos casos el estreñimiento se nota de 3 a 7 días después de la quimioterapia y puede llegar a ser muy importante; los efectos secundarios de la quimioterapia, como las náuseas, vómitos y llagas en la boca dificultan el comer y beber, disminuyendo la cantidad de heces y enlenteciendo su paso. (Dias do Prado & Alvares, 2013)

- *Levotiroxina (hepatotoxicidad)*

La levotiroxina muestra todas las acciones de la hormona tiroidea endógena, se encuentra reportado que la presencia de este tipo de hormonas está asociado a la elevación de las transaminasas y bilirrubina, indicadores del funcionamiento hepático.

- *Citarabina (hepatotoxicidad)*

La citarabina es un antineoplásico que se utiliza en el tratamiento de leucemia mieloide aguda y otros tipos de leucemia. En el interior de la célula, la citarabina

es convertida en citarabina-5-trifosfato (ara-CTP), que es el metabolito activo. El mecanismo de acción no está comprendido totalmente, pero parece ser que el ara-CTP actúa fundamentalmente a través de la inhibición de la síntesis de ADN. La incorporación al ADN y al ARN puede contribuir a la toxicidad de citarabina. Al ser “No selectivo” este antineoplásico, tiene acción sobre otras células no tumorales, razón por la cual podría explicarse su toxicidad, en este caso específicamente hacia las células hepáticas, reflejándose este daño por medio del aumento de transaminasas.

- *Talidomida (hepatotoxicidad)*

La talidomida es un medicamento que se utiliza comúnmente para el tratamiento de mieloma múltiple. El mecanismo de acción exacto de la talidomida todavía no se ha delineado claramente, se han propuesto diferentes mecanismos de acción. Posee efecto antiinflamatorio, inmunomodulatorio, antiangiogénico y teratogénico.

El mecanismo potencial de toxicidad en el hígado por la talidomida no se conoce. El fármaco en sí mismo no parece ser metabolizado en el hígado a cualquier gran medida, pero se somete a la hidrólisis no enzimática en múltiples productos en fluidos biológicos.

El estudio de Kroger en modelos animales (ratones) apoya la hipótesis de que los efectos hepatotóxicos de la talidomida pueden implicar la interferencia con el metabolismo hepático de NAD-ribosilación. (Vilas-Boas, Goncalves & Simoes, 2012).

La NAD-ribosilación es la transferencia del grupo ADP-ribosilo desde el NAD⁺ a una proteína, catalizada por la ADP-ribosil transferasa. Constituye un mecanismo de regulación de la actividad enzimática.

- *Losartan (hepatotoxicidad)*

Losartan es un antihipertensivo miembro de la familia de antagonista de los receptores de angiotensina II. El losartan bloquea selectivamente el receptor AT1, lo que provoca una reducción de los efectos de la angiotensina II, la cual es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina, y juega un importante papel en la patofisiología del hipertensión.

Los inhibidores de los receptores de la angiotensina II se han relacionado con reacciones adversas hepáticas, tanto de tipo colestásico como hepatocelular, este último más frecuente, cuyo mecanismo patogénico parece corresponder a idiosincrasia metabólica. (García, Andrade & Lucen, 2005).

- *Danazol (hepatotoxicidad)*

El danazol es un esteroide sintético que se utiliza en el tratamiento de la endometriosis, en tratamiento paliativo de enfermedad fibroquística de la mama y el angioedema hereditario. El mecanismo de acción de danazol se basa en la reducción de forma indirecta la producción de estrógenos mediante sus efectos sobre la pituitaria en donde disminuye la secreción de la hormona estimulante del folículo y de la hormona luteinizante

El danazol se metaboliza extensamente por vía hepática, produciendo el 2-hidroximetiletisterona. Como ya se mencionó antes, uno de los mecanismos de hepatotoxicidad que siguen los fármacos, es la producción de un metabolito que suele ser tóxico y que altera el funcionamiento mitocondrial o se comporta como especie oxidativa al inducir un estrés oxidativo celular, que es un importante mecanismo de activación de la muerte celular programada. (García, Andrade & Lucen, 2005). La hepatotoxicidad producida por danazol sigue el antes mencionado mecanismo de acción, por lo tanto se trata de una hepatotoxicidad intrínseca.

- *Voriconazol (hepatotoxicidad)*

El voriconazol es un fármaco antifúngico de la familia de los derivados triazólicos, se utiliza en el tratamiento de infecciones sistémicas o producidas por hongos resistentes. Su mecanismo de acción es la inhibición de la biosíntesis del ergosterol fúngico.

Al igual que otros triazoles, el voriconazol se ha asociado a hepatotoxicidad independiente de la dosis y generalmente leve y reversible. (Quintela, 2013). Se trata de una hepatotoxicidad idiosincrásica

La vía de síntesis del ergosterol es también una vía funcional en las células del hospedador, al igual que el sistema de isoenzimas del citocromo P450. Es por esa razón que los derivados azólicos ocasionan toxicidad hepática, ya que actúan también inhibiendo el colesterol, que es un lípido de suma importancia para mantener la estabilidad y fluidez de la membrana celular. (Perez, Guna & Orta, 2007).

- *Omeprazol (hepatotoxicidad)*

El omeprazol es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones en la célula parietal gástrica. Actúa rápidamente y produce un control mediante la inhibición reversible de la secreción ácida del estómago con sólo una dosis diaria.

La hepatotoxicidad que ocasiona el uso de este medicamento, se considera que es indirecta, ya que el omeprazol es inhibidor del CYP3A4, el cual es una de las más importantes enzimas asociadas al metabolismo de los medicamentos, por lo tanto, al inhibir dicho sistema, los medicamentos que se administran concomitantemente, pueden llegar a presentar una toxicidad aumentada debido a su deficiente metabolización.

- *Ketorolaco (hepatotoxicidad)*

El ketorolaco es un anti inflamatorio no esteroideo que posee actividades analgésicas y antipireticas. El mecanismo de acción por el cual este fármaco ejerce su acción antiinflamatoria es mediante la inhibición de las prostaglandinas que sensibilizan los receptores del dolor mediante el bloqueo de la enzima ciclooxigenasa.

El mecanismo de acción por el cual este fármaco ocasiona hepatotoxicidad no se encuentra completamente dilucidado, pero al ser un fármaco que es metabolizado por el hígado en un 40%, durante el trascurso de la oxidación, se pueden generar intermediarios metabólicos más reactivos, capaces de reaccionar con nucleófilos, unirse covalentemente a macromoléculas o iniciar en la célula reacciones radicalarias en cadena, dando como resultado el daño celular. (Catell & Gomez, 1997).

- *Metotrexato (hepatotoxicidad)*

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico, usado como agente quimioterápico en las neoplasias hematológicas (principalmente leucemias). También ha sido usado con buenos resultados el tratamiento de la psoriasis, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal.

El metotrexato compite con el ácido folínico para penetrar en la célula, en el interior, la enzima folato-poliglutamasa sintasa transforma al metotrexato en poliglutamatos, metabolitos de larga vida media, causantes de su actividad antifolato y de sus efectos citotóxicos. Intracelularmente, el metotrexato inhibe diferentes enzimas, así como la conversión de homocisteína a metionina. El exceso de homocisteína puede producir lesión hepática por varios mecanismos, que incluyen la sensibilización de la célula al efecto citotóxico de agentes o situaciones que inducen estrés oxidativo. Si ocurre estrés oxidativo en el retículo

endoplásmico, la acumulación de proteínas erróneamente almacenadas debido a la disrupción de anillos disulfuro puede inducir la activación de factores de transcripción, entre ellos la proteína reguladora de esteroides, causante de la síntesis de lípidos para generación de las membranas del retículo endoplásmico, lo que resulta en esteatosis hepática, y además de forma directa puede inducir apoptosis. (Toscano, Cotta, & Robles, 2010)

La toxicidad del metotrexato es dependiente de la dosis, por lo tanto se trata de una hepatotoxicidad intrínseca.

- *Ceftazidima (hepatotoxicidad)*

La ceftazidima es un antibiótico de la familia de las cefalosporinas (beta-lactámicos) de tercera generación, es principalmente bactericida. El mecanismo de acción por el cual ejerce su efecto farmacológico es mediante la inhibición de la tercera y última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana.

Los acontecimientos adversos hepáticos ocasionados por cefalosporinas son raros. El mecanismo de acción por el cual genera hepatotoxicidad parece ser una reacción de hipersensibilidad (inmunoalergia), la cual no es dependiente de la dosis, por lo tanto se trata de una hepatotoxicidad idiosincrática. (Robles & Andrade, 2008).

La alergia a fármacos es un tipo de reacción adversa donde existen anticuerpos y/o células T activadas que se dirigen frente a los fármacos o a sus metabolitos. (Demoly, et al, 2013).

- *Fluconazol (hepatotoxicidad)*

El fluconazol es un antifúngico de la familia de los imidazoles que ejerce su efecto alterando la membrana celular del hongo. El fluconazol inhibe la síntesis de ergosterol mediante la interacción con desmetilasa 14-alfa, una enzima del

citocromo P-450 que se necesita para convertir el lanosterol a ergosterol, un componente esencial de la membrana

El fluconazol no solo actúa sobre el citocromo P-450 presente en los hongos, sino también en el de los seres humanos. El citocromo P-450 participa en el metabolismo de las moléculas base para una gran variedad de moléculas de origen lipídico, como los esteroides (colesterol), ácidos biliares y hormonas. Al afectar el complejo citocromo p-450 de los seres humanos se provocan interferencias en la producción de tales hormonas. Además que la mayoría de los medicamentos son metabolizados a través de este complejo, provocando interacciones con otros fármacos que el paciente se encuentre tomando por alguna otra patología. (Ortiz, Reyes & Sandoval, 2016).

- *Imipenem (hepatotoxicidad)*

El imipenem es un antibiótico beta-lactámico de la familia de los carbapenémicos. Actúa mediante la inhibición de la tercera y última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana. Al igual que la ceftazidima, el mecanismo de acción por el cual produce la hepatotoxicidad es por medio de una reacción de hipersensibilidad o inmunología del organismo. No es una hepatotoxicidad dependiente de la dosis, por lo tanto se trata de una reacción idiosincrática.

- *Dotbal (hepatotoxicidad)*

Dotbal es una combinación activa contra organismos como M. Tuberculosis que contiene rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida. La rifampicina y la isoniazida son activos contra organismos extracelulares de desarrollo rápido y presenta además una actividad intracelular bactericida. La pirazinamida contenida en Dotbal es activa contra organismos intracelulares, sobre todo en el medio ácido de los macrófagos. El etambutol es un agente antimicrobiano con una substancial actividad contra la micobacteria tuberculosa.

El fármaco antituberculoso con mayor potencial hepatotóxico es la isoniacida, seguida de la pirazinamida y la rifampicina. La isoniacida puede producir elevación de aspartato aminotransferasa en un 10-30% de los pacientes en tratamiento y hepatitis con ictericia en un 1%. (García & Andrade, 2005)

En este medicamento compuesto, el mecanismo de hepatotoxicidad se da debido a que la rifampicina duplica el riesgo de toxicidad y acorta el periodo de latencia al ser un inductor del citocromo P-450 y aumentar la producción del metabolito tóxico de la isoniazida, la acetilhidracina.

- *Ondansetron (hepatotoxicidad)*

El ondansetron es un antiemético con acción antagonista selectiva y potente de los receptores de serotonina.

La hepatotoxicidad ocasionada por ondansetron es rara y no se cuenta con un mecanismo de toxicidad bien establecido, pero se podría atribuir a que al ser bloqueados los receptores de serotonina, esta se acumula en el organismo en niveles altos, lo cual la llega a convertir en tóxica, pudiéndose presentar incluso el síndrome serotoninérgico.

- *Amitriptilina (hepatotoxicidad)*

La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico. No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos, aunque se cree que está relacionado con una reducción en la recaptación de la norepinefrina y serotonina. La amitriptilina es metabolizada a nortriptilina que también posee actividad antidepresiva.

Se encuentra reportado que el mecanismo por el cual este fármaco produce hepatotoxicidad es idiosincrático. Algunos pacientes tienen una actividad heredada baja del CYP450, lo cual resulta en niveles altos de fármaco no metabolizado, de

esta forma es que se encuentran niveles sanguíneos incrementados de amitriptilina y su metabolito activo nortriptilina. (Chilo, 1999)

Se ha asociado que el CYP2D6, que es una enzima del complejo enzimático CYP450, tiene una menor capacidad para metabolizar ciertos medicamentos como la nortriptilina que es un sustrato de esa enzima, lo que ocasiona su acumulación durante el tratamiento y un riesgo mayor de efectos indeseables. (Risso, 2008).

- *Linezolid (hepatotoxicidad).*

El linezolid es un fármaco de la nueva clase de antibióticos sintéticos conocidos como oxazolidinonas fluoradas. Al ser estructuralmente parecido a la furazolidona, el linezolid es un inhibidor no selectivo de la monoaminoxidasa (MAO), que es un conjunto complejo de enzimas que se distribuye ampliamente en todo el cuerpo

La monoamino oxidasa desempeña una importante función protectora en el tracto gastrointestinal y en el hígado, previniendo el acceso de las aminas de acción indirecta que se encuentran en la comida, esta podría ser una propuesta de cómo es que este fármaco ocasiona la hepatotoxicidad.

Por otra parte, la reducción de la actividad de MAO ocasiona un aumento de la concentración de neurotransmisores, tales como epinefrina, norepinefrina, dopamina y serotonina y, como ya se había mencionado antes, cuando la serotonina se acumula en niveles altos dentro del organismo, esta llega a convertirse en tóxica.

- *Valproato de magnesio (hepatotoxicidad)*

El valproato de magnesio es un fármaco antiepiléptico cuya característica esencial es su amplio espectro de acción anticonvulsivante. Inhibe los canales de sodio controlados por voltaje (efectos estabilizadores de la membrana). Inhibe los

canales de calcio de tipo T, inhibe la transaminasa GABA, aumentando las concentraciones de GABA (neurotransmisor inhibitorio) en el cerebro.

El daño hepático que el uso de este medicamento ocasiona, es debido a que el ácido valproico agota las reservas de carnitina hepática formando valproilcarnitina, que inhibe la carnitina transportada en la membrana plasmática. Los ácidos grasos no pueden ser metabolizados debido a la falta de carnitina, dando lugar a hígado graso crónico. El ácido valproico también agota las reservas de coenzima A (CoA) en el hígado atrapando CoA en las mitocondrias por los metabolitos beta-oxidación del ácido valproico. El agotamiento de CoA afecta a la activación de la carbamil fosfato sintetasa I (CPS I), que se necesita para incorporar amoníaco en el ciclo de la urea, dando lugar a hiperamonemia. (Micromedex, 2017).

Al llevarse a cabo la revisión de cada una de las prescripciones, también se realizaba la detección de interacciones medicamentosas. Se decidió tomar en cuenta y dar seguimiento solo a las interacciones que resultaban ser moderadas, graves o medicamentos de uso simultáneo contraindicado. Como se puede observar en la tabla n° 8, en los 47 casos que fueron revisados, se hallaron solo 15 interacciones que entraban en alguna de las clasificaciones antes mencionadas. La incidencia de las interacciones medicamentosas es difícil de determinar, pero se relaciona fundamentalmente con el número de fármacos administrados conjuntamente al mismo paciente. (Morales, 2006). Todos los pacientes en los que se halló alguna interacción medicamentosa, eran pacientes con una polimedicación generalmente de arriba de 5 fármacos.

Como ya se sabe, las interacciones pueden ser clasificadas como farmacocinéticas o farmacodinámicas de acuerdo al mecanismo por el cual se llevan a cabo. A continuación se hará una pequeña descripción de las 15 interacciones halladas y se dará su clasificación con base a su mecanismo.

- *Interacción Omeprazol-Difenilhidantoína*

El uso concomitante de Omeprazol con DFH, incrementa el riesgo de toxicidad ocasionada por fenitoina. Se debe monitorear al paciente que se le administre esta terapia. Se propone que el omeprazol tiene el potencial de inhibir el metabolismo de la DFH, por lo tanto se trata de una interacción farmacocinética. (Micromedex,2017)

- *Interacción Fluconazol-TMP/SMX*

El uso concomitante de Fluconazol con Trimetoprim/Sulfametoxazol incrementa el riesgo de cardiotoxicidad (Prolongación del intervalo QT). Se trata de una interacción farmacocinética (Micromedex,2017).

- *Interacción Vincristina-Fluconazol*

El uso concomitante de Vincristina con Fluconazol puede resultar en una elevación de los niveles plasmáticos de vincristina, permitiéndose con esto la neurotoxicidad. El probable mecanismo de esta interacción es la inhibición del CYP3A4, encargado del metabolismo de la Vincristina. Por lo tanto esta interacción se considera farmacocinética (Micromedex,2017).

- *Interacción Levofloxacino-Insulina*

El uso de fluoroquinolonas en conjunto con agentes antidiabéticos puede resultar en cambios en la concentración de glucosa en sangre y con esto, aumentar el riesgo de hipoglicemia o hiperglicemia. Se trata de una interacción farmacodinámica (Micromedex,2017).

- *Interacción Levofloxacino-Ondansetron*

El uso concomitante de estos dos fármacos puede resultar en un incremento en el intervalo QT debido a efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT. Se trata de una interacción farmacodinámica (Micromedex,2017).

- *Interacción Levofloxacino-Voriconazol*

El uso de levofloxacino con agentes prolongadores del intervalo QT puede resultar en un incremento del riesgo de una prolongación del intervalo QT debido a efectos aditivos. Interacción farmacocinética (Micromedex,2017).

- *Interacción Danazol-Hidrocortisona*

Los corticosteroides pueden aumentar el efecto de retención de líquidos de los andrógenos. Interacción farmacodinámica (Micromedex,2017).

- *Interacción Ketorolaco-Enoxaparina*

El uso de heparinas con AINES, incrementa el riesgo de hemorragia debido a que existe una disminución de la función plaquetaria y de la coagulación. Interacción farmacodinámica (Micromedex,2017).

- *Interacción Trimetoprim-Metotrexato*

El uso concomitante de Trimetoprim con Metotrexato puede aumentar la toxicidad del metotrexato debido al desplazamiento de unión a proteína, y la disminución de la eliminación tubular renal. Por lo tanto se trata de una interacción farmacocinética (Micromedex,2017).

- *Interacción Enoxaparina-Acenocoumarina*

El uso concomitante de estos dos fármacos puede aumentar el riesgo de hemorragia debido a efectos aditivos de anticoagulación. Se trata de una interacción farmacodinámica (Micromedex,2017).

- *Interacción Celecoxib-Furosemida*

El uso concomitante de diuréticos y AINES, puede resultar en una disminución de la eficacia diurética y posible nefrotoxicidad debido a una disminución de la síntesis de prostaglandinas renales, por lo tanto se trata de una interacción farmacodinámica (Micromedex,2017).

- *Interacción Ceftriaxona-Amikacina*

Las cefalosporinas pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los aminoglucósidos. Esta interacción se presenta debido a un efecto aditivo, por lo tanto es una interacción farmacocinética (Micromedex,2017).

- *Interacción Amitriptilina-Sertralina*

El uso concomitante de estos dos fármacos puede resultar en una mayor exposición del CYP2D6 y riesgo de síndrome serotoninérgico. Esta interacción se da debido a la inhibición del metabolismo mediado por el CYP2D6 y a efectos serotoninérgicos aditivos. Esta interacción puede ser considerada farmacocinética/farmacodinámica (Micromedex,2017).

- *Interacción Ketorolaco-Metamizol sódico.*

El uso de ketorolaco con otro AINE está contraindicado, ya que puede resultar en efectos adversos gastrointestinales aumentados (úlceras pépticas, sangrado gastrointestinal y / o perforación). Esto se da debido a una irritación gastrointestinal aditiva. Interacción farmacocinética (Micromedex,2017).

7. Conclusiones

- Se realizó la detección y análisis de Reacciones Adversas Medicamentosas hepáticas en pacientes hospitalizados en los Servicios médicos dentro de un Hospital de Alta Especialidad, esto se logró mediante la revisión diaria de resultados de laboratorio de los pacientes y el trabajo conjunto con enfermeras y médicos.
- Se realizó seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes que se les detectaba una posible hepatotoxicidad ocasionada por el uso de medicamentos.
- Se detectaron un total de 39 Reacciones Adversas Medicamentosas, de las cuales 28 (72%) fueron leves, 10 moderadas y una grave.
- Se identificó que el medicamento que con mayor frecuencia ocasiona hepatotoxicidad es Paracetamol ya que 12 de las 39 RAM'S fue este el medicamento sospechoso.
- Se pudo aumentar la comunicación entre farmacéuticos-enfermeras y farmacéuticos-médicos, todo con el fin de buscar la seguridad del paciente.
- Se tuvo un acercamiento con el paciente al realizar entrevistas farmacéuticas y de esta forma se logró dar a conocer un poco el papel del farmacéutico dentro del hospital.
- Se realizó la clasificación de acuerdo a su causalidad y gravedad de 39 sospechas de Reacción Adversa Medicamentosa, siendo las más frecuentes las RAM'S "posibles", debido a la calidad de la información.
- Se realizó la notificación al Centro Institucional de Farmacovigilancia de cada una de las sospechas de Reacciones Adversas Medicamentosas halladas.
- Se pudo dar a conocer a pacientes, médicos y enfermeras el trabajo que desempeña un farmacéutico dentro del ambiente hospitalario.

8. Referencias

1. Aldaz A., Arocas V., Delgado O., et al (2012). Introducción a las interacciones farmacológicas. Madrid, España. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: SEFH.
2. COFEPRIS, (2010). *4º Boletín informativo de Farmacovigilancia*. México DF.
3. (INEGI), I. (2017). Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Inegi.org.mx. Recuperado el 20 de Junio del 2017, desde <http://www.inegi.org.mx/>.
4. Bedin C., (2007). Urticaria, causas y tratamiento. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina.172 (1). 8-11.
5. Borrás. R. (2008). *Servicios de Farmacia Hospitalaria*. Ámbito Farmacéutico. 27(2). 59-64
6. Bunchorntavakul C., RajenderK. (2017). Drug Hepatotoxicity Newer Agents. Clinics in Liver disease, 21(1)
7. Bustos B., Raúl, Barrientos O., Lorena, & Fernández R., Pola. (2001). Pseudolitiasis biliar inducida por ceftriaxona: a case report. Revista chilena de pediatría, 72(1), 40-44. <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062001000100007>
8. Caelles N., Ibañez J., Machuca M. (2002). Entrevista farmacéutico-paciente en el Programa Dáder de seguimiento farmacoterapéutico. Pharmaceutical Care España, 4:55-59.
9. Campos, C. (2017). *Estudian incremento de la mortalidad por leucemia linfoblástica en México*. *México Ciencia y Tecnología*. Recuperado el 21 de Junio del 2017, desde <http://www.conacytprensa.mx/index.php/ciencia/salud/3628-incrementa-la-mortalidad-por-leucemia-linfoblastica-aguda-en-mexico>.
10. Catell J., Gomez M. (1997). Fármacos y hepatotoxicidad: Mecanismos moleculares de la hepatotoxicidad por fármacos. Monografías de la REAL Academia Nacional de Farmacia. 4(1).
11. Chilo H. (1999). El citocromo P450 y su rol en la hepatotoxicidad inducida por las drogas. Enfermedades del aparato digestivo. 2(2). 34-37.

12. Cofepris.gob.mx. (2017). *Antecedentes*. [online] Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Antecedentes.aspx> [Revisado el 1 Mar. 2017].
13. Demoly P., et al. (2013). Consenso internacional sobre alergia a fármacos. Recuperado de http://www.eaaci.org/ICONS/DrugAllergy/Icon_Drug_Allergy_Spanish_web.pdf.
14. Dias do Prado C., Alvares J. (2013), Nutritional status of patients with gastrointestinal cancer receiving care in a public hospital; 2010-2011. PubMed. 28(2), 405-411. doi: 10.3305/nh.2013.28.2.6305
15. Dudeja V., Fong Y. (2017). The Liver. En Townsend C., Beauchamp R., & Evers V. (20ª). Sabiston Textbook of Surgery (p. 1418-1481). Houston, Texas. Elsevier
16. García M., Andrade R., Lucen M. (2005). Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. Revista de Gastroenterología y hepatología. 28(8). 461-472. DOI: 10.1157/13079002
17. Gomes Jarabo. (2017). Biología y Salud mental. Biopsicologia.net. Revisada el 29 de Julio de 2017, desde <http://www.biopsicologia.net/nivel-3-participaci%C3%B3n-pl%C3%A1stica-y-funcional/1.2.1.1.-adrenalina-y-noradrenalina>.
18. Gorgas M., Odena E., & Pastor F. (2003). Atención farmacéutica en los problemas relacionados con los medicamentos en enfermos hospitalizados. Farmacia Hospitalaria 27(5), 280-289.
19. Guemes M., Sanz E., & García M. (2000). Reacciones Adversas y Problemas Relacionados con Medicamentos en un servicio de urgencias. Rev. Española de Salud Pública. 73(4), 511-518.
20. Herrerias, J. (1996). "Tratado de Hepatología". España: Universidad de Sevilla
21. Linares A., Mián P., & Jimenez L. (2002). Interacciones medicamentosas. Acta farmacéutica bonaerense. 21(2), 139-148.
22. Mejía, G. (1996). *Interpretación clínica del laboratorio*. Bogotá: Médica Panamericana.
23. Micromedex® 1.0 (Healthcare Series), (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: month/day/year).

24. Ministerio de Salud de Panamá. (2011). Riesgo de hepatotoxicidad relacionado con los fármacos antituberculosos de primera línea. (pp. 1-4). Panamá. Recuperado de http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/riesgo_de_hepatotoxicidad_relacionado_a_los_farmacos_antituberculosos_de_primera_linea.pdf
25. Morales F. (2006). Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. *Revista de medicina clínica*. 127(7). 269-275. DOI: <https://doi.org/10.1157/13091269>
26. Moreno R. (2001). Hepatotoxicidad por Fármacos. *Revista Española de Reumatología*. 1(1), 60-71
27. Napal L., Alberola C., & Catalá R. (1997). *Gestión en Farmacia Hospitalaria*. Barcelona: Ferrer grupo.
28. Naranjo P. (1968). *Manual de Farmacosología*. México. La Prensa Médica Mexicana
29. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.
30. Ortiz H., Reyes S., Sandoval M. (2016). Prevalencia de alteraciones en pruebas hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) para onicomicosis en pacientes entre 20- 71 años, que asisten al Hospital “Francisco Gómez Urcuyo”, durante los meses Enero-Marzo del 2015. (Tesis de maestría). Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua. Recuperado de <http://repositorio.unan.edu.ni/3796/1/51772.pdf>.
31. Otero M., Martín R., & Robles M. (2004). Errores de Medicación. *Farmacia Hospitalaria*. Madrid España. SEFH.
32. Pérez J., Guna R., Orta N. (2007). Nuevos azoles: Voriconazol. *Hospital Universitario Son Dureta*.
33. Pugh A., Barve A., Falkner K., Patel M., McClain C. (2009). Drug-Induced Hepatotoxicity or Drug-Induced Liver Injury. *Clinics in liver disease*, 13(2), 277-294.
34. Quintela M. (2013). Voriconazol: utilidad clínica de la determinación de las concentraciones plasmáticas. *Boletín Farmacológico de la Universidad de la República de Uruguay*.

35. Risso M. (2008). Hepatotoxicidad. Enfoque clínico toxicológico. (Tesis de especialidad en toxicología). Universidad de Buenos Aires. Recuperado de <http://www.fmed.uba.ar/depto/toxico1/hepatotoxicidad.pdf>
36. Robles M., Andrade R. (2008). Hepatotoxicidad por antibióticos: actualización en 2008. *Revista Española de quimioterapia*. 21(4). 224-233.
37. Roldán, Q. (2016). FARMACOVIGILANCIA: DATOS SOBRE EL ESTADO ACTUAL DE ESTA DISCIPLINA EN CHILE. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(5), 585-593. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.09.003>
38. Scublinsky D., (2013), Acerca de la clasificación y causalidad de los efectos adversos de medicamentos. *Revista Argentina de Reumatología*, 24(1), 6-7.
39. Sisamón I., (2003). Acerca de la Hepatotoxicidad del Paracetamol. *Revista del Hospital Privado de Comunidad*. 6 (2). 21-23.
40. Tejada Cifuentes, Francisco. (2010). Hepatotoxicidad por Fármacos. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 3(3), 177-191. Recuperado en 26 de abril de 2017, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006&lng=es&tlng=es.
41. Tejada F. (2010). Hepatotoxicidad por Fármacos. *Revista Clínica Médica Familiar*. 3(3), 177-191.
42. Toscano E., Cotta J., Robles M. (2010). Hepatotoxicity induced by new immunosuppressants. *Revista de Gastroenterología y Hepatología*. 33(1). 54-65. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2009.07.003.
43. Vilas-Boas F., Goncalves R., & Simoes M. (2012). Thalidomide-induced acute cholestatic hepatitis: Case report and review of the literatura. *Revista de Gastroenterología y hepatología*. 35(8). 560-566. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.05.007

9. Anexos

Anexo 1

Tabla de riesgo potencial de reacciones adversas medicamentosas hepáticas, cardíacas y renales

TABLA DE RIESGO POTENCIAL							
MEDICAMENTO	CLASIFICACIÓN	REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS			INTERACCIONES		PRECAUCIONES
		RENAL	HEPÁTICA	CARDIACA	PRUEBAS DE LABORATORIO	MEDICAMENTOS	
Acetaminofen	Analgésico/ antiinflamatorio	Hiperamonemia , enfermedad renal	Se asocia con insuficiencia hepática aguda	Hipertensión, hipotensión , edema periférico , taquicardia	Aumento de la fosfatasa alcalina sérica , aumento de la bilirrubina sérica		Utilizar con precaución en insuficiencia renal, no rebasar la dosis de 4 g al día en adultos
Aciclovir	Antiviral	Provoca insuficiencia renal aguda	Hepatitis (<1%)	Hipotensión (<1%)	Incrementa pruebas de función hepática (1%-2%), Incrementa BUN Y creatinina (5%-10%) hiperbilirrubinemia (<1%)		Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad renal
Ácido fólico	Vitamina	/	/	Sofocos	/		Uso prolongado puede provocar disfunción renal
Alopurinol	Tratamiento de gota y ácido úrico	insuficiencia renal , nefritis(<1%)	Enfermedad hepática (<1%)	/	aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la fosfatasa alcalina en suero		Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal
Ambroxol	Agente mucolítico	/	/	/	/		/
Amlodipino	Antihipertensivo	nefritis intersticial aguda (<1%)	hepatitis (<1%)	Edema periférico (>10%), palpitaciones y rubor (1-10%), fibrilación auricular , bradicardia, taquicardia (<1%)	hiperglicemia, incremento de transaminasas séricas		
Anfotericina B							
Atrovastatina	Antilipérmico	/	Daño hepático, hepatitis	El accidente cerebrovascular hemorrágico (2 %)	Aumento de transaminasas séricas (3%)		Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad renal ya que puede conducir a miopatía

Bezafibrato	Antihipertensivo	Insuficiencia renal aguda	El aumento de suero de ALT, AST sérica		disminución de GGT, plaquetas, fosfatasa alcalina sérica, recuento de glóbulos blancos, aumento de fosfatasa alcalina, creatinina sérica,		
Buprenorfina	Analgésico opiáceo	incontinencia urinaria, retención urinaria (<1%)	pruebas de función hepática anormales, encefalopatía hepática, insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatitis (incluyendo etiológica), síndrome hepatorenal	hipertensión, hipotensión (≥1% a <5%), edema periférico (≥1% a <5%), bradicardia.	pruebas de función hepática anormales,		Supervisar las pruebas de función hepática en los pacientes con mayor riesgo de hepatotoxicidad
Butilioscina	Antiespasmódico	retención urinaria	/	bradicardia, enrojecimiento, hipotensión ortostática, taquicardia	/		Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria, taquiarritmias, insuficiencia cardíaca, o hipertensión; evaluar taquicardia antes de la administración
Cabergolina	tratar hiperprolactinemia	/	/	hipotensión ortostática (4%), hipotensión (1%), palpitaciones (1%), edema periférico (1%), síncope (1%)	/		Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca y hepática (vigilar cuidadosamente extenso metabolismo hepático)
Captopril	Antihipertensivo	poliuria, insuficiencia renal, insuficiencia renal	necrosis hepática (raro), la hepatitis	angina de pecho, paro cardíaco, arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, sofocos, infarto de miocardio, hipotensión ortostática, fenómeno de Raynaud, síncope	aumento de la creatinina sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de las transaminasas séricas		
Cefepime	Antibiótico		ALT Aumento de suero (3%), tiempo de tromboplastina parcial anormal (2%), aumento de la AST en suero (2%), tiempo de protrombina anormal (1%)				
Cefotaxima	Antibiótico	Nefritis (<1%)	hepatitis (<1%)	/	aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la gamma-glutamilo transferasa, aumento de lactato deshidrogenasa, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de ALT sérica, aumento de la AST sérica, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de la creatinina sérica (<1%)		Usar con precaución en pacientes con enfermedad renal y colitis. Usar con cuidado en pacientes con historia de alergia a penicilina
Ceftriaxona	Antibiótico	Insuficiencia renal aguda (<1%)	Ictericia	trastorno de coagulación en la sangre	Aumento de transaminasas séricas (3%), aumento de nitrógeno ureico (1%), aumento de fosfatasa alcalina		Usar con precaución en pacientes alérgicos a penicilina o a beta lactámicos
Celecoxib	Antiinflamatorio	Insuficiencia renal aguda (<1%)	insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatitis	Edema periférico, angina de pecho, insuficiencia aórtica, dolor en el pecho, enfermedad de la arteria coronaria, edema, edema facial, hipertensión (agravada), infarto de miocardio, palpitaciones, bradicardia sinusal, taquicardia, hipertrofia ventricular (0.1-1.9%)	aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de las transaminasas séricas, aumento de nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinina sérica, nefrolitiasis		Usar con precaución en pacientes con daño hepático y en pacientes con funcionamiento renal limitado ya que la excreción se da por vía renal
Clonazepam	Benzodiazepina	/	/	edema	/		

