



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TÍTULO DEL TEMA ESCRITO

**ESTUDIO RETROSPECTIVO DE EFICACIA Y
SEGURIDAD, EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON
TRASTORNOS ARTRÍTICOS Y PSORIASIS, EN UN
HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD.**

Tesis

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

Edwin Omar Desales Decaro



MÉXICO, CD.MX.

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: HELGI HELENE JUNG COOK.

VOCAL: Profesor: ALEJANDRO ZAMORANO CARRILLO.

SECRETARIO: Profesor: ALMA ELENA IBARRA CÁZARES.

1er. SUPLENTE: Profesor: ISAAC FEDERICO SORIA CEDILLO.

2° SUPLENTE: Profesor: PAVEL EBER BAUTISTA PORTILLA.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, CIUDAD DE MÉXICO.

ASESOR DEL TEMA:

Alma Elena Ibarra Cázares

SUSTENTANTE:

Edwin Omar Desales Decaro

AGRADECIMIENTOS.

Expreso mi más profunda gratitud al apoyo de las dos personas quienes me dieron vida, cuidaron, educaron y formaron parte del ser humano que con asaz orgullo nuestro hoy ante mí y una sociedad en contante cambio, ellos a quienes consagré, consagro y consagraré mi amor incondicional por el resto de mi existencia.

INDICE

1. Introducción.....	1
2. Marco teórico	
1.0. Farmacia Hospitalaria.....	3
2.0. Artritis Reumatoide.....	4
2.1. Artritis Idiopática juvenil.....	5
2.2. Artritis psoriásica.....	5
2.3. Espondilitis anquilosante.....	6
2.4. Psoriasis.....	7
3.0. Trascendencia actual en México de la artritis reumatoide.....	7
4.0. Estudios Clínicos.....	9
4.1. Estudios de Fase IV.....	10
5.0. Reacción Adversa a Medicamento (RAM).....	12
5.1. Reportes de eventos adversos en investigación clínica.....	12
6.0. Adherencia al tratamiento para artritis reumatoide.....	17
7.0. Polimedicación y medicación inapropiada.....	18
8.0. Tasa de Sedimentacion de Eritrocidos/ Velocidad de sedimentación Globular.....	21
8.1. Proteína C-reactiva.....	24
8.2. Discrepancias entre los niveles de reactantes de fase aguda (RFA).....	27
8.3. Daño hepático por fármacos.....	27
8.4. Pruebas bioquímicas comunes para el estudio de daño hepático.....	28
3. Planteamiento del problema.....	30
4. Objetivo general.....	31
5. Objetivos particulares.....	31
6. Hipótesis.....	31
7. Diseño experimental.....	32
8. Metodología.....	33
9. Resultados.....	37
10. Discusión.....	62
11. Conclusión.....	70
12. Bibliografía.....	71
13. Anexos.....	78

1. INTRODUCCIÓN.

Existe una variedad de trastornos médicos y lesiones que se caracterizan por dolor e inflamación, dentro de este estudio realizado fueron involucrados pacientes que presentan patologías en donde éstas características son fundamentales en el desarrollo de la enfermedad siendo la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis algunos ejemplos de ello. En pacientes con trastornos artríticos, los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) se usan para aliviar el dolor y la inflamación, y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) se usan para suprimir el proceso subyacente de la enfermedad y ralentizar la progresión de la destrucción articular (George M. Brenner PhD y Craig W. Stevens PhD, 2018). Debido a que la psoriasis es una enfermedad crónica, requiere una estrategia de tratamiento a largo plazo, que tenga en cuenta los posibles efectos secundarios de los medicamentos y las necesidades individuales (Allison, Dhillon, Lewis, & Pounder, 1998). En este documento se presenta un estudio de fase IV de no intervención, observacional, retrospectivo, longitudinal que se generó partiendo de una selección de una cohorte de pacientes bajo un tratamiento farmacoterapéutico cuyo propósito es lograr la remisión o al menos alcance un bajo nivel de actividad clínica (dependiendo de la gravedad de sus trastornos artríticos y/o psoriasis), a partir de esto se generó una revisión de expedientes clínicos para obtener datos demográficos, farmacológicos, epidemiológicos, reacciones adversas con dicho medicamento y pruebas de laboratorio relacionadas con las patologías para las cuales es prescrito (proteína C reactiva y volumen de sedimentación globular; así como estudios enzimáticos y de metabolismo que forman parte de un perfil hepático), evaluando así su eficacia y seguridad.

Una farmacovigilancia efectiva es capaz de detectar oportunamente problemas potenciales relacionados al uso de medicamentos. En México, la Secretaría de Salud a partir de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) estableció un Programa Permanente de

Farmacovigilancia (PPFV) como un mecanismo activo que permita vigilar la efectividad y seguridad de los medicamentos durante su comercialización.

Como parte de las actividades en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del Hospital de Alta Especialidad se establece este proyecto con enfoque retrospectivo para evaluar la calidad, seguridad y eficacia terapéutica, que promocióne y mantenga informados de las problemáticas con la farmacoterapia tanto a médicos prescriptores, como a pacientes usuarios en pacientes cuya severidad de la enfermedad, número de comorbilidades, potencial del tratamiento y terapia concomitante represente un mayor riesgo para su salud.

Con los resultados obtenidos se dará además, cumplimiento a lo requerido por la normativa mexicana tomando en base la Ley General de Salud seguida de la "NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la Farmacovigilancia." cuyo campo de aplicación abarca a susodicha institución proveedora de los recursos para la generación de este estudio.

2. MARCO TEÓRICO.

1.0. Farmacia Hospitalaria.

La farmacia hospitalaria tiene 2 papeles claves en la gestión eficaz y eficiente de la asistencia sanitaria: por un lado, su papel de apoyo a los médicos y enfermeros garantizaría la seguridad y la calidad asistencial, minimizando los errores de medicación y por otro lado, la adecuada gestión de los medicamentos, lo cual es esencial para controlar los costos farmacológicos y asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario.

Los modelos de excelencia en la gestión para lograr estos 2 objetivos de eficacia y eficiencia (por ejemplo: ISO 9001 y EFQM) se basan en el concepto “Gestión por procesos”. Sin embargo, la interpretación y la aplicación correcta de dicho concepto en el entorno sanitario es compleja. Como consecuencia, hay varias organizaciones certificadas de la norma ISO 9001 que generan “papeleo” y burocracia sin mejorar las garantías de seguridad, calidad, esperas o eficiencia. La diferencia entre la “Gestión por procesos” y la “Gestión del proceso” está en que la primera se refiere a la gestión de la organización sanitaria en su conjunto, dividiéndola y gestionándola como un conjunto de varios procesos interrelacionados, mientras que la segunda trata de la gestión de uno de estos en concreto.

La identificación, control y mejora de los procesos hospitalarios permite mayor coordinación entre los diferentes niveles asistenciales y consigue aumentar la seguridad y la calidad de la atención prestada a los pacientes. Uno de los beneficios de tales controles es la mejora en los errores de medicación (Govindarajan et al., 2013). Es bien conocido que los errores de medicación constituyen un riesgo importante para la salud y pueden suponer un importante impacto económico en los sistemas sanitarios. Por ello, implantar medidas orientadas a aumentar la seguridad del paciente y reducir los errores de medicación es responsabilidad de todos los profesionales sanitarios (Cañamares-Orbis, Cortijo-Cascajares, García-Muñoz, Goyache-Goñi, & Ferrari-Piquero, 2014).

2.0. Artritis Reumatoide.

La artritis reumatoide (AR) es un trastorno autoinmune sistémico que presenta clásicamente como poliartritis simétrica que afecta a las articulaciones pequeñas de las manos y los pies (y con poca frecuencia a articulaciones interfalángicas distales), y las articulaciones a veces más grandes tales como las muñecas, los tobillos, los hombros y rodillas, otros síntomas, como la rigidez matinal, fatiga, debilidad, pérdida de peso y fiebre de bajo grado, que a menudo se producen, pero son menos específicos. Hallazgos positivos más importantes para el diagnóstico de la AR incluyen inflamación de las articulaciones (en lugar de sólo dolor en las articulaciones), marcadores inflamatorios elevados, los anticuerpos positivos (factor reumatoide [FR] y el péptido cíclico citrulinado [PCC]), y cambios erosivos que se ven en las radiografías.

Cuando está activa y no es tratada o no tratada adecuadamente, esta enfermedad inflamatoria crónica puede conducir a una grave deformidad de las articulaciones, así como manifestaciones extraarticulares, incluyendo enfermedad de la piel (*por ejemplo*, nódulos reumatoides), osteoporosis, enfermedad pulmonar, vasculitis reumatoide, y el aumento de eventos cardiovasculares (*por ejemplo*, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular). El tratamiento temprano tiene como objetivo minimizar los resultados negativos.

El tratamiento de la AR por lo general comienza con solo un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) tales como metotrexato o leflunomida, además de los medicamentos analgésicos y, en algunos casos, un curso corto de corticosteroides. Si AR permanece activa a pesar del tratamiento FARME, el tratamiento se escala con la terapia, tendrá que haber una reevaluación regular de actividad de la enfermedad, así como un seguimiento cercano de los efectos adversos potenciales de fármacos que son muy importantes (Saag et al., 2008).

2.1. Artritis Idiopática Juvenil.

Artritis idiopática juvenil (AIJ) se refiere a un grupo de enfermedades artríticas crónicas que se producen en niños menores de 16 años de edad. Los pacientes presentan inflamación persistente que conjunta dolor y limitación funcional.

Hay tres tipos distintos de inicio: sistémico, oligoarticular y poliarticular. Los pacientes con AIJ de inicio sistémico están en riesgo de una complicación poco frecuente y a menudo fatal llamada síndrome de activación de macrófagos, lo que puede parecerse mucho a un brote de la AIJ o sepsis. Los pacientes con síndrome de activación de macrófagos pueden tener una coagulopatía con trombocitopenia y una velocidad de sedimentación globular normal o baja (VSG). Si se sospecha de síndrome de activación de macrófagos, el tratamiento debe iniciarse inmediatamente.

Los pacientes con afectación ocular requieren evaluación de emergencia con el fin de detectar y tratar la uveítis, la cual, si no se trata puede conducir a la pérdida grave de la visión o ceguera.

Se debe de llevar un seguimiento de cerca por un oftalmólogo para el desarrollo de uveítis crónica clínicamente silente está indicada en pacientes menores de 7 años de edad con AIJ oligoarticular.

Los resultados funcionales en pacientes con AIJ continúan mejorando, debido principalmente a la introducción de modificadores de la respuesta biológica, a la pauta tradicional de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluyendo metotrexato (Steven J. Spalding & Michael Terry, 2012).

2.2. Artritis psoriásica.

La artritis psoriásica, una de las espondiloartritis seronegativas, es una enfermedad crónica inflamatoria que involucra las articulaciones de la columna vertebral y periféricas que se desarrolla en los pacientes con psoriasis. El curso de la enfermedad es leve en la mayoría de las personas y afecta sólo unas

pocas articulaciones; en cuenta que este no es el caso para los pacientes con artritis mutilante.

Se caracteriza por ser asimétrica, presentarse el factor reumatoide negativo (FR-negativo), la deformidad de la articulación se desarrolla en 5% a 30% de los pacientes con psoriasis, por lo general en las personas con psoriasis vulgar clásica presentan lesiones de la piel. Las lesiones psoriásicas de uñas están fuertemente asociadas con el desarrollo de la artritis psoriásica en las articulaciones interfalángicas distales. Como con otras espondiloartritis seronegativas se presentan en los pacientes quejas extra-articulares del ojo, tracto genitourinario, o el tracto gastrointestinal.

Para establecer el diagnóstico de la artritis psoriásica con certeza, la enfermedad de la piel psoriásica debe estar presente; sin embargo, la artritis puede preceder o se producen al mismo tiempo que la enfermedad de la piel en tanto como un tercio de los pacientes

Los pacientes que tienen artritis psoriásica muy activa que implica a cinco o más articulaciones y los pacientes con dactilitis deben ser remitidos inmediatamente a un reumatólogo (Dafna D. Gladman, 2013).

2.3. Espondilitis anquilosante.

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que afecta principalmente a las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral, lo que resulta en dolor de espalda crónico. La enfermedad suele afectar a adultos jóvenes y exhibe fuertes rasgos genéticos.

La condición se clasifica como una espondiloartropatía seronegativa junto con la artritis reactiva, artritis psoriásica, y espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal o la artritis enteropática

Artritis periférica y entesitis, así como manifestaciones extraarticulares, puede estar presente.

El tratamiento con un fármaco anti-inflamatorio no esteroide (NSAID por sus siglas en inglés) debe iniciarse si no está contraindicado (Matthew, Bunyard. Richard, Brasington. Keith, M. Kathleen, M. Randolph, 2011).

2.4. Psoriasis.

La psoriasis es una enfermedad de la piel crónica común caracterizada por la proliferación excesiva de queratinocitos, lo que resulta en la formación de espesado, placas escamosas y la inflamación, dando como resultado eritema y prurito a menudo. Además de la psoriasis en placa o vulgar existe la psoriasis eritrodérmica aguda y psoriasis pustulosa generalizada pueden ser potencialmente mortal si se deja sin tratamiento; los pacientes afectados requieren una evaluación urgente por un dermatólogo ingreso en el hospital y, posiblemente,

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, aunque las pruebas de laboratorio se requieren a veces para excluir otros trastornos con lesiones en la piel que parecen similares,

El tratamiento se adapta al paciente individual y depende de la gravedad y el tipo de la psoriasis, pero por lo general comienza con la medicación tópica, la fototerapia, y / o medicación sistémica. La enfermedad es crónica y con frecuencia difícil de tratar debido a su supuesto esporádica (Richard P. Usatine, 2013).

Debido a que la psoriasis es una enfermedad crónica, requiere una estrategia de tratamiento a largo plazo, que tenga en cuenta los posibles efectos secundarios de los medicamentos y las necesidades individuales. Las estrategias de tratamiento a menudo se dividen en una fase de limpieza y una fase de mantenimiento (Allison et al., 1998).

3.0. Trascendencia actual en México de la artritis reumatoide.

El tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide ha progresado sustancialmente en los últimos años. Por lo tanto, es deseable que la información existente se actualice periódicamente. Es imperativo unificar las

recomendaciones existentes e incorporarlas a un conjunto de recomendaciones clínicas y actualizadas.

Recientemente se han publicado diversas guías internacionales para el manejo farmacológico de la artritis reumatoide que difícilmente se adaptan a la realidad mexicana, en especial por la heterogénea disponibilidad de los medicamentos en las diversas instituciones del sector salud.

El principal objetivo del tratamiento en el paciente con AR es la remisión de la enfermedad o al menos alcanzar un bajo nivel de actividad clínica. La meta obligatoria en todo paciente es controlar la actividad de la enfermedad con el fin de mejorar los síntomas, disminuir el daño articular, prevenir la limitación funcional y mejorar la calidad de vida

La AR constituye un problema de salud pública a nivel mundial debido a su alta prevalencia, a sus graves consecuencias funcionales y al alto impacto económico y social.

En México, se estima que la AR tiene una prevalencia del 1,6% y afecta principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral y productiva, lo que se ve reflejado en altos índices de discapacidad laboral y pensión por invalidez que generan un alto impacto en la economía, sin mencionar la disminución en la calidad de vida de los pacientes.

Un tratamiento adecuado y oportuno aumenta la probabilidad de limitar la progresión del daño articular y, consecuentemente, mejorar la funcionalidad y la calidad de vida del paciente y disminuir el impacto socioeconómico que genera. Por eso, en México existe la necesidad de adaptar y difundir las recomendaciones sobre el tratamiento de la AR con base en las situaciones de la compleja realidad del sistema de salud mexicano (Cardiel et al., 2014).

En México, el costo anual de la AR y la espondilitis anquilosante por paciente correspondió a \$ 2900 y \$ 2800 USD, respectivamente, cuando se consideran los costos directos y los gastos de bolsillo. Se demostró que un nivel educativo más bajo, un retraso en el tratamiento y un factor reumatoide positivo (FR) aumentan el riesgo de incapacidad laboral permanente en los mexicanos con

AR. El tratamiento temprano de la AR se traduce en una reducción sustancial del costo para la sociedad.

Las barreras identificadas en el manejo de la AR incluyen acceso inadecuado a la atención médica y retrasos en las derivaciones debido a la falta de capacitación de los médicos generales en problemas musculoesqueléticos, escasez y distribución inadecuada de reumatólogos en algunos países y acceso limitado a la terapia apropiada. También hay una falta de bases de datos o registros de pacientes para pacientes reumáticos en la mayoría de los países de América Latina. Los factores adicionales que contribuyen al pronóstico deficiente del paciente incluyen: el bajo nivel socioeconómico, los factores relacionados con la enfermedad (p. Ej., Gravedad, daño articular, comorbilidades) y el costo del tratamiento. En un estudio, se informó que el 15% del ingreso familiar se destina a gastos relacionados con la AR y esto representa el 26.1% del costo anual total por paciente con AR. En un estudio de 262 pacientes con AR en México, el costo anual de AR reportado fue de USD 5534.80 por paciente; El 65% fueron costos directos (consultas médicas, hospitalización, medicamentos y terapias alternativas, así como pruebas de laboratorio y auxiliares, transporte y comidas relacionadas con la atención médica) y 35% fueron costos indirectos (incapacidad laboral, cuidado en el hogar y pérdida de ingresos en casa), que son similares en distribución a lo que se ha informado en Europa.

4.0. Estudios Clínicos.

Se define a un estudio clínico o ensayo clínico controlado, a cualquier investigación que se lleva a cabo en humanos y que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa de un producto en investigación y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento de investigación. Los términos de estudio clínico y ensayo clínico son sinónimos (COFEPRIS, 2016).

En la figura 1 se presentan las fases clínicas por las que los medicamento tienen que ser sometido:

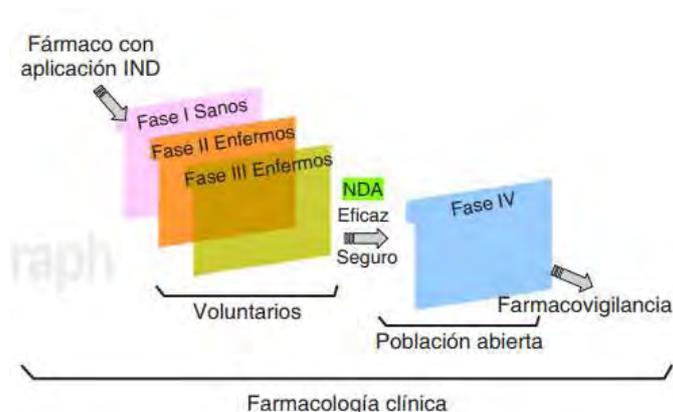


Figura 1. Cuatro fases secuenciales reconocidas en los estudios clínicos de nuevos fármacos. IND: Investigational New Drug Application, NDA: New Drug Application (Guerrero & Lorenzana-Jiménez, 2009)

4.1. Estudios de Fase IV.

La responsabilidad del patrocinador y de las agencias regulatorias sobre el medicamento aprobado, no termina con la comercialización y venta del producto, sino que continúa durante todo el periodo de su uso clínico. Aunque no hay una definición aceptada sobre la fase IV, este término comúnmente aplica a todos los aspectos de investigación que son posteriores al otorgamiento de la aplicación NDA (por sus siglas en inglés New Drug Application), y a la disponibilidad del nuevo fármaco para su extenso uso clínico en población abierta. La COFEPRIS brinda una definición de lo que se deberá de entender como un estudio clínico de fase IV, la cual es descrita de la siguiente forma:

Estudios clínicos Fase IV, a los estudios que se realizan después de que se concede al medicamento registro y autorización de nueva información sobre la seguridad de medicamento durante su empleo generalizado y prolongado. Estos estudios se clasifican como de intervención y de no intervención (COFEPRIS, 2016):

- Estudios clínicos fase IV (de intervención), cuando además de nueva información sobre la seguridad del medicamento, se busquen nuevas indicaciones, rutas de administración, tratamientos, combinaciones terapéuticas, y/o dosis.
- Estudios de fase IV (de no intervención), a los estudios observacionales, realizados durante el uso regular del medicamento, para determinar la asociación entre efectos y factores causales y/o vigilar su perfil de seguridad, de acuerdo con las condiciones de autorización del mismo.

En esta fase se refiere a la vigilancia continua de la seguridad del nuevo medicamento en las condiciones reales de uso en un gran número de pacientes. Es de gran importancia que el patrocinador informe a las agencias regulatorias cada 3 meses, durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo y posteriormente cada año, sobre los estudios clínicos realizados con el nuevo medicamento, sobre la cantidad de medicamento distribuido y anuncios de los mismos, sobre los efectos colaterales, daños, reacciones alérgicas o tóxicas y fracasos que ha tenido el nuevo medicamento para ejercer su acción farmacológica esperada. Esta información puede incluir indicaciones, contraindicaciones o datos nuevos de toxicidad grave que debe ser reconocida no sólo por las compañías farmacéuticas y las agencias regulatorias, sino también por los clínicos que emplean el nuevo fármaco. El profesional de la medicina debe estar familiarizado con estas fuentes de información y capacitado para valorarlas. Toda la información recopilada por el patrocinador durante esta fase, debe ser transmitida a las agencias regulatorias. La Secretaría de Salud en la ciudad de México a través de COFEPRIS, tienen la responsabilidad de asegurar que los nuevos medicamentos son eficaces y seguros en el uso clínico cotidiano. El análisis de la presentación informada sobre la identificación de importantes efectos adversos (farmacovigilancia), puede limitar el uso del nuevo medicamento a un grupo de pacientes particulares, o definitivamente retirarlo del mercado (Guerrero & Lorenzana-Jiménez, 2009).

En general los estudios de fase IV comprenden (Ramírez & Soto, s/f)

Ensayos conducidos posteriores al lanzamiento del fármaco

- Provee datos adicionales de eficacia y seguridad
- Diferentes formulaciones, dosis, duración de tratamiento, interacciones con otros, y comparaciones.
- Grupos poblacionales (edad, raza, género)
- Crítico para recoger datos de seguridad

5.0. Reacción Adversa a Medicamento (RAM).

La COFEPRIS define a una Reacción adversa a un medicamento (RAM) a cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica.

La obtención de información precisa sobre las reacciones adversas a medicamento y la duración de la terapia en la práctica clínica es extremadamente difícil en los sistemas de información tradicionales, generalmente reducidos como preguntas abiertas, que afectan el informe de estos eventos. Este entorno requeriría un proceso de mejora, con el fin de aumentar la calidad y la seguridad de la atención en pacientes con reumatología en general y en pacientes con AR en particular (Abasolo et al., 2015).

5.1. Reportes de eventos adversos en investigación clínica.

Evaluación de la notificación (aplica únicamente a Centros Institucionales):

El responsable de un Centro Institucional de Farmacovigilancia, tiene la obligación de reportar las notificaciones de reacciones adversas evaluadas, indicando la calidad de la información, gravedad y relación causal de la notificación, la cual puede ser obtenida a través de la aplicación de las categorías probabilísticas de la OMS o bien mediante la aplicación del algoritmo de naranjo.

Calidad de la información.

Grado 0. Cuando la notificación sólo incluye un paciente identificable, una sospecha de reacción adversa, evento adverso o reacción adversa a un medicamento sospechoso y los datos del notificador.

Grado 1. Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa, evento adverso o reacción adversa y de inicio y término del tratamiento (día, mes y año).

Grado 2. Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen denominación genérica y distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento y datos importantes de la historia clínica.

Grado 3. Cuando además de los datos del Grado 2, se incluyen la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la re-administración del medicamento (re-administración positiva).

Gravedad de la reacción.

Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.

Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción adversa.

Severas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.

Graves (serias). Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

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

- Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

Relacion causal con el medicamento. Algoritmo de naranjo.

El Algoritmo de Naranjo consiste de un cuestionario, mediante el cual es posible evaluar la causalidad de una reacción adversa.

Las preguntas que utiliza son las siguientes:

Pregunta 1 ¿Existen evidencias previas o concluyentes sobre la RAM?

Para contestar esta primera pregunta, nos auxiliamos de la literatura existente del medicamento en cuestión:

- A. Se busca información en fuentes bibliográficas confiables
- B. Si la manifestación clínica descrita como sospecha de reacción adversa, se encuentra documentada se contesta con un “SI” y se califica en el algoritmo de Naranjo con un +1.
- C. En caso contrario, se contesta con “NO” y se califica con 0 (cero), o bien no se sabe y el valor también será 0 (cero)

Pregunta 2 ¿La RAM apareció después de administrar al medicamento sospechoso?

Se cotejará la fecha de administración del medicamento sospechoso y la fecha de inicio de la reacción adversa que se encuentra descrita en el formato de aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos.

- A. En caso de que la fecha de inicio de la sospecha de RAM sea la misma que la fecha de inicio de la administración del medicamento; o bien, si ésta se encuentra entre las fechas indicadas como inicio y término de la administración del medicamento, se contestará con “SI” y se otorga un valor en el algoritmo de +2
- B. Si la fecha en que se presentó la sospecha de RAM es anterior a la fecha de inicio de la administración del medicamento sospechoso se contesta con “NO” y se califica con -1 en el algoritmo; si este fuera el caso, en este momento se concluye la valoración debido a que deja de tener una relación de temporalidad. Por tanto, se le coloca un sello de “No RAM” y se archiva en una carpeta exclusiva para el archivo de estas notificaciones.

C. Si se carece de las fechas de inicio de la reacción y/o fecha de inicio del tratamiento, se contesta con “No se Sabe”, se califica con 0 (cero) y se continua con la siguiente pregunta.

Pregunta 3. ¿La RAM mejoró al suspender el medicamento o al administrar un antagonista específico?

Se auxiliará de la información contenida en el módulo 4 (Anexo 1) del formato de sospecha de reacciones adversas de los medicamentos.

A. Si se retiró el medicamento sospechoso y desapareció la reacción adversa se contesta con “SI” y se califica con +1.

B. Si desaparece la reacción adversa tras la administración de un antagonista específico se contesta con “SI” y se califica con +1.

C. Si se retiró el medicamento sospechoso o se administró un antagonista específico y persiste la reacción adversa se contesta con “NO” y se califica con 0 (cero).

D. Si el formato de sospecha de RAM no contiene información que ayude a contestar esta pregunta se contesta con “No se sabe” y se califica con 0 (cero).

Pregunta 4 ¿La RAM re-apareció al re- administrar el medicamento?

Para contestar dirigirse al módulo 4 (Anexo 1) del formato debidamente requisitado, revisar la respuesta a la pregunta “¿Reapareció la reacción al re-administrar el medicamento?”

A. Si la respuesta es “SI” calificar con +2

B. Si la respuesta es “NO” calificar con -1

C. Si la respuesta es no se sabe calificar con “0”

Pregunta 5¿Existen causas alternativas, diferentes del medicamento que puedan explicar la RAM?

Para contestar esta pregunta del algoritmo se debe hacer la revisión exhaustiva del formato requisitado para obtener información sobre alguna causa (distinta de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción, como son:

A. Farmacoterapia concomitante. Revisar si los medicamentos, descritos en el módulo 5 (anexo 1) del formato de sospecha de RAM, pueden o no causar también la sospecha de RAM. Asimismo deberá revisar que dichos

medicamentos concomitantes hayan sido administrados la misma fecha que el medicamento sospechoso de producir la RAM.

B. Datos importantes de la historia clínica. Si el formato de notificación cuenta con esta información deberá revisar si el paciente tiene algún otro factor de riesgo que lo predisponga a presentar la sospecha de RAM (ejemplo. Paciente alérgico a penicilinas, mariscos, polvo, polen, algún alimento entre otras alergias.)

C. Datos de exploración

D. Datos de laboratorio

E. Diagnóstico y/o enfermedades presentes del paciente en el momento que presenta la sospecha de RAM

1. Si el análisis de la información sobre la causa diferente al medicamento de producir la RAM contesta a la pregunta con un “SI” se califica con -1

2. Si al contrario se contesta con “NO” se califica con +2

3. Si no se sabe se califica con cero.

Pregunta 6 ¿Se presentó la RAM después de administrar un placebo?

La calificación de esta pregunta siempre será “0”, debido a que el placebo es administrado por la industria química farmacéutica durante sus estudios clínicos realizados.

Pregunta 7 ¿Se determinó la presencia del medicamento en sangre u otros líquidos biológicos con concentraciones tóxicas?

Para calificar esta pregunta se debe buscar evidencia en estudios de laboratorio realizados al paciente sobre los niveles del medicamento en sangre y si se demuestran los resultados deberá:

1. Calificar con SI y agregar el valor de: +1

2. En caso contrario o de no contar con evidencia, debe calificar con cero “0” y pasar a la siguiente pregunta.

Pregunta 8 ¿La RAM fue más intensa al aumentar la dosis o menos intensa al disminuir la dosis?

En caso de que el formato de sospecha de RAM, contenga la información del módulo 4 (Anexo 1) relacionada con la pregunta que dice ¿Se disminuyó la dosis?, ¿cuánto? de manera afirmativa Y, que además se manifieste que existiera una variación en la gravedad de la reacción:

A. Se calificará con +1

B. En el caso contrario que no haya habido disminución de la dosis o no exista información disponible en el formato se calificará con cero “0” y pasa a la siguiente pregunta.

Pregunta 9 ¿El paciente ha presentado reacciones similares al medicamento sospechoso o a medicamentos similares?

Apoyados del módulo 4 (Anexo 1) del formato debidamente requisitado revisar la respuesta a la pregunta “¿Reapareció la reacción al re-administrar el medicamento? o si en la historia clínica se describe el antecedente de que el paciente ha presentado RAM a algún medicamento similar se deberá contestar:

- A. Si la respuesta es “SI” calificar con +2
- B. Si la respuesta es “NO” calificar con -1
- C. Si la respuesta es no se sabe calificar con “0”

Pregunta 10 ¿Se confirmó la RAM mediante alguna evidencia objetiva?

Se considera una evidencia objetiva todo aquella manifestación que es cuantificable o que se puede visualizar en el paciente.

En caso de confirmarse la evidencia objetiva de la sospecha de RAM

- A) Se contesta con “SI” y se califica con un +1
- B) En caso contrario se contesta con un “No” y se califica con “0” (Cero).

Al término de la aplicación del algoritmo se suma la puntuación de cada pregunta y según el resultado obtenido, se clasificara a la RAM en:

1. **PROBADA:** Puntaje > 9
2. **PROBABLE:** Puntaje 5 – 8
3. **POSIBLE:** Puntaje 1 – 4
4. **DUDOSA:** Puntaje < 0

(De, Ma, & Becerril, s/f)

6.0. Adherencia al tratamiento para artritis reumatoide.

El cumplimiento del tratamiento modificador de la enfermedad es esencial para alcanzar los objetivos terapéuticos en la artritis reumatoide (AR). Sin embargo, y a pesar de la necesidad de una buena adherencia, existe evidencia de que muchos pacientes con AR no cumplen adecuadamente con la prescripción del tratamiento indicado.

Es fundamental detectar los motivos que impiden una correcta adherencia terapéutica e implantar métodos para mejorarla. El correcto cumplimiento terapéutico puede verse dificultado por múltiples motivos. La complejidad de los elementos es alta y puede verse influenciada por diferentes factores, tanto relacionados con los pacientes y la enfermedad que padecen, como con los profesionales y el ámbito sanitario donde trabajan o bien con el fármaco y sus posibles efectos adversos. Un estudio español sugiere que los hombres jóvenes son los que presentan una peor adherencia. Se calcula que entre el 30 y el 80% de los enfermos con AR y otras patologías crónicas, no siguen el tratamiento de forma adecuada.

Se ha demostrado que el seguimiento del paciente con AR debe ser riguroso con visitas frecuentes y estructuradas según protocolos y programas terapéuticos establecidos. Las valoraciones que habitualmente se realizan son cada vez más exhaustivas: actividad de la enfermedad y su relación con la calidad de vida, capacidad funcional, presencia de comorbilidades, progresión de la enfermedad, eficacia del tratamiento y sus posibles reacciones adversas a medicamento. Sin embargo, en la atención al paciente crónico, no siempre se implementan políticas de evaluación del grado de cumplimiento del tratamiento y sus causas, aunque para ello existen diferentes estrategias

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos o convencionales son el primer escalón en el tratamiento de la AR y con frecuencia se acompañan de RAM de diferente intensidad. De hecho, más de la mitad de los pacientes aluden a las RAM como la principal desventaja de los FAME sintéticos, con la consecuente falta de adherencia. Sin embargo, con frecuencia existen otros motivos y preocupaciones que también deben tenerse en cuenta (Juan Mas, Castañeda, Cantero Santamaría, Baquero, & del Toro Santos, 2017).

7.0. Polimedición y medicación inapropiada.

La polimedición se define literalmente como la toma simultánea de muchos medicamentos. Esta definición cuantitativa parte del hecho de que a más medicamentos mayor probabilidad de problemas relacionados con la

medicación de consecuencias negativas en la salud. Esta correlación parece particularmente más acusada cuando se superan los cinco fármacos (Gnjidic, Le Couteur, Kouladjian, & Hilmer, 2012). Desde el punto de vista cualitativo, la polimedicación se define como el uso de fármacos no indicados o no apropiados, independientemente de su número (Shelton, Fritsch, & Scott, 2000). En cualquier caso, ambas definiciones son complementarias, tienen similares causas y consecuencias y, en realidad, forman parte del mismo fenómeno (Gavilán-Moral, Villafaina-Barroso, Jiménez-de Gracia, & Gómez Santana, s/f).

Existen dos patrones principales: el polimedicado con una sola enfermedad que precisa varios tratamientos al mismo tiempo (por ejemplo, el pacientes con trastorno artríticos), y el paciente pluripatológico en el que cada enfermedad necesita de uno o más medicamentos (por ejemplo, un paciente diabético, cardiópata y broncópata).

Los orígenes de la polimedicación y la prescripción inadecuada son comunes y dependen de muchos factores (Gavilán-Moral et al., s/f). A nivel global, el aumento de la esperanza de vida, el desarrollo económico y la mejora de las condiciones de vida se ha visto acompañado de un aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas y, en las últimas décadas, del incremento de la oferta y consumo de fármacos con fines preventivos. A nivel individual, existen numerosos factores implicados, los cuales pueden conducir a resultados negativos sobre la salud, y cuyo estudio y conocimiento es crucial para poder diseñar intervenciones adecuadas para evitar sus efectos nocivos. Los condicionantes de la polimedicación inapropiada se categorizan en 4 grandes grupos, como se puede ver en la tabla 1 (Juan Mas et al., 2017):

Factores físicos	Factores psicológicos	Factores sociales	Factores propios del sistema sanitario
Edad anciana, sexo femenino, padecer	Presentar síntomas depresivos y de	Situación económica	Ingresos hospitalarios o

problemas cognitivos, limitaciones funcionales físicas y perceptivas, consumir determinados fármacos (ansiolíticos, antidepresivos, antiplaquetarios, analgésicos), tener 3 o más enfermedades crónicas, padecer ciertas enfermedades o presentar factores de riesgo (enfermedad pulmonar crónica, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, diabetes) y síntomas digestivos.	ansiedad, tener una pobre autopercepción de la salud y una deficiente adaptación a la enfermedad.	deficiente, nivel educativo bajo, soledad, situación de dependencia, vivir en zonas rurales.	institucionalización recientes, interconsultas entre especialistas, ser atendido por diferentes prescriptores, acudir a múltiples farmacias, infrautilización de medicamentos necesarios, adopción acrítica de guías clínicas.
---	---	--	--

La polimedición es un factor de riesgo importante en numerosos padecimientos. A mayor número de fármacos y mayor complejidad terapéutica, menor adherencia terapéutica, con lo que no se consigue la mejoría clínica esperada. Esto suele manejarse incrementando aún más la dosis o el número de fármacos, lo que agrava la situación. Además, la incidencia de eventos adversos debidos a fármacos y la posibilidad de interacciones medicamentosas

o medicamento-enfermedad aumenta exponencialmente con el número de fármacos prescritos, especialmente entre los ancianos, debido a la comorbilidad, los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados a la edad y el declive en la función hepática, renal y cardíaca (Fulton & Allen, 2005). Atribuir los síntomas debidos a efectos adversos a la aparición de incipientes problemas de salud suele ocasionar nuevas prescripciones, lo cual provoca cascadas viciosas que pueden tener consecuencias serias para la salud. Las duplicidades son otro efecto intermedio importante, ya que aumenta el riesgo de efectos adversos (Sorensen, Stokes, Purdie, Woodward, & Roberts, 2006). Todos estos efectos intermedios tienen repercusión directa sobre la salud. Así, la polimedicación se asocia a mayor riesgo de lesiones por caídas, mayor morbilidad crónica, peor funcionalidad física y calidad de vida y autopercepción de salud deterioradas. Además, aumenta el consumo de recursos, como mayor gasto farmacéutico, riesgo incrementado de hospitalización, reingresos, estancias más prolongadas y aumento de la mortalidad hospitalaria (Campbell, Seymour, Primrose, & ACMEPLUS Project, 2004). Por todos estos motivos, la polimedicación es sin duda un problema global de salud pública y de seguridad del paciente.

8.0. Tasa de Sedimentación de Eritrocitos / Velocidad de Sedimentación Globular (VSG).

La VSG, definida como la velocidad (expresada en mm / hora) a la que los eritrocitos suspendidos en plasma se depositan en un tubo vertical, es una prueba tiende a medir la inflamación presente. Una tasa de sedimentación alta significa inflamación alta. Puede ayudar a distinguir entre un padecimiento inflamatorio de uno que no lo es. Puede determinar si la inflamación está aumentando o disminuyendo. Si no hay inflamación, la tasa de sedimentación es comúnmente menor a 20 mm por hora. Los valores normales (por el método Westergren) para adultos son los siguientes (Romero, 2002):

- Hombres menores de 50 años: menos de 15 mm/h.
- Hombres mayores de 50 años: menos de 20 mm/h.
- Mujeres menores de 50 años: menos de 20 mm/h.
- Mujeres mayores de 50 años: menos de 30 mm/h.

La VSG también puede verse afectada por cambios no relacionados con la inflamación, incluyendo cambios en el tamaño, la forma y el número de los eritrocitos; y por otros factores técnicos.

La VSG, al igual que otras proteínas de fase aguda, aumenta en pacientes con inflamación activa por la mayoría de las causas. Éstas incluyen:

- Enfermedades inflamatorias e infecciosas sistémicas y localizadas.
- Neoplasmas malignos.
- Lesión / isquemia del tejido.
- Trauma.

Las elevaciones marcadas en la VSG son más a menudo debido a la infección que otras causas, pero los trastornos no infecciosos también son una etiología común.

Las condiciones o factores no relacionados con la inflamación aguda o crónica que también pueden aumentar la VSG incluyen:

- Mayor edad y sexo femenino: los valores de VSG aumentan notablemente con la edad (George M. Brenner PhD y Craig W. Stevens PhD, 2018) y son ligeramente más altos entre las mujeres que entre los hombres. Como resultado, cualquier conjunto único de valores normales no será válido para la población en general.
- Anemia: se sabe desde hace tiempo que la anemia aumenta la velocidad de sedimentación. La sedimentación de los glóbulos rojos es supuestamente impedida por otros glóbulos rojos; la sedimentación es, por lo tanto, más rápida en la anemia, en la que este retraso se reduce, lo que aumenta la VSG.
- Enfermedad renal: la VSG es elevada (más de 25 mm / hora según el método de Westergren) en casi todos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERT) o síndrome nefrótico y no se ve afectada por la hemodiálisis (Bathon, Graves, Jens, Hamrick, & Mayes, 1987).

Casi el 60 por ciento de los pacientes con VSG tienen una ESR superior a 60 mm / hora, mientras que el 20 por ciento tiene elevaciones extremas por encima de 100 mm / hora. Por lo tanto, una elevación aislada de VSG en un paciente con enfermedad renal, sin otros signos o síntomas sistémicos, no necesariamente indica la presencia de infección, actividad de la enfermedad o una malignidad subyacente.

En un estudio de pacientes con enfermedad glomerular, se observó una correlación positiva entre el grado de proteinuria y la VSG, encontrándose que la VSG era aproximadamente 10 veces mayor que la tasa diaria de excreción de proteína en pacientes que no habían sido tratados con inmunosupresores (Gavilán-Moral et al., s/f). El mecanismo preciso por el cual ocurre esto no se conoce, aunque un proceso de enfermedad renal inflamatoria subyacente puede causar tanto una VSG elevada como resultar en proteinuria.

- **Obesidad:** tanto la VSG como la PCR pueden estar elevadas en la obesidad; esto se debe, al menos en parte, a la secreción de interleuquina (IL) -6 por el tejido adiposo (Yudkin, Stehouwer, Emeis, & Coppack, 1999).
- **Factores técnicos:** la inclinación del tubo VSG o la temperatura ambiente elevada pueden aumentar la VSG.

Disminución de la VSG: varios factores pueden ocasionar falsamente una VSG o VSG muy baja que es menor que el nivel esperado en un paciente con inflamación aguda o crónica (Sox & Liang, 1986). Éstas incluyen:

- **Anormalidades de los eritrocitos:** los cambios en la forma o el número de glóbulos rojos pueden reducir la VSG, incluida la enfermedad de células falciformes, la anisocitosis, la esferocitosis y la acantocitosis, así como la microcitosis y la policitemia.
- **Leucocitosis extrema.**
- **Niveles extremadamente altos de sales biliares séricas.**

- Insuficiencia cardíaca.
- Hipofibrinogenemia.
- Caquexia.
- Factores técnicos, que incluyen:
 - Coagulación de la muestra de sangre o demora en la prueba de más de dos horas.
 - Baja temperatura ambiente.
 - Tubo VSG corto.

8.1. Proteína C-reactiva (PCR).

Las elevaciones de PCR están asociadas con inflamación aguda y crónica debido a una variedad de causas, que incluyen enfermedades infecciosas y trastornos inflamatorios no infecciosos. Los cambios muy pequeños en los niveles de PCR, detectados con ensayos altamente sensibles, también pueden estar asociados con estrés metabólico, en ausencia de estados inflamatorios agudos o crónicos, como tradicionalmente se han visto (Ranganath et al., 2005).

Valores de referencia de PCR:

Es muy importante tener en cuenta que no hay uniformidad en las unidades que se utilizan para informar los niveles de PCR. Algunos laboratorios reportan concentraciones de PCR como mg / dL, mientras que otros emplean mg / L. Las determinaciones estándar de PCR pueden informarse en unidades de mg / dL o en unidades de mg / L, mientras que las determinaciones que usan un ensayo altamente sensible, generalmente denominadas "PCR de alta sensibilidad" (hs-CRP), se informan de forma rutinaria en unidades de mg / L.

La consideración de niveles "elevados" a menudo es engañosa. Se ha considerado que las concentraciones de PCR > 1 mg / dl (10 mg / l) indican una inflamación clínicamente significativa mientras que las concentraciones están

entre 0,3 y 1mg / dL (3 y 10 mg / L) indican lo que comúnmente se conoce como inflamación de bajo grado.

La inflamación de bajo grado no está acompañada por los signos clásicos de inflamación y puede ser el resultado de un número inmenso de estrés metabólico (Slade et al., 2003). Algunas de estas tensiones son clínicamente aparentes; los ejemplos incluyen aterosclerosis, obesidad, apnea obstructiva del sueño, resistencia a la insulina, hipertensión y diabetes tipo 2. Sin embargo, la inflamación de bajo grado también está asociada con un número asombroso de condiciones y estilos de vida que se sabe están asociados con mala salud, incluidos bajos niveles de actividad física, pre-hipertensión, una gran variedad de dietas poco saludables, aislamiento social e incluso no estar casado.

Elevación moderada a marcada de la PCR.

En la mayoría de las afecciones inflamatorias, la PCR, al igual que la VSG, se elevan como parte de la respuesta de fase aguda. Niveles marcadamente elevados de PCR están fuertemente asociados con la infección. Infecciones, con mayor frecuencia bacterianas, se encontraron en aproximadamente el 80% de los pacientes con valores superiores a 10 mg / dL (100 mg / L) y en 88 a 94 % de los pacientes con valores superiores a 50 mg / dL (500 mg / L) (Vanderschueren et al., 2006). Los niveles de PCR también pueden ser elevados en pacientes con infecciones virales, aunque generalmente no en el grado observado en pacientes con infección bacteriana.

Los niveles de VSG y PCR pueden ser discrepantes debido a las diferencias en la cinética, con el PCR aumentando y disminuyendo más rápidamente; o relacionado con las características de los mecanismos inflamatorios o relacionados con la enfermedad inmune, como en el lupus sistémico, donde las elevaciones significativas de PCR generalmente no son tan comunes o en un grado tan grande como lo son los aumentos en la VSG.

PCR de alta sensibilidad e inflamación de bajo grado.

La elevación menor de PCR (concentraciones entre 3 y 10 mg / L) se ha considerado generalmente como un marcador de lo que se ha denominado inflamación de bajo grado. Sin embargo, este estado mal definido, denominado

como mini-inflamación o inflamación subclínica, se produce en muchas condiciones en las que hay grados menores de disfunción metabólica, como la obesidad y la resistencia a la insulina, a diferencia de la inflamación, ya que tradicionalmente se ha entendido a veces. Además, el estado inflamatorio de bajo grado difiere en varios aspectos importantes de la inflamación aguda que se produce en respuesta a una infección o lesión tisular. El estado inflamatorio agudo se asocia con los signos clásicos de inflamación (hinchazón, eritema, calor y dolor), mientras que la inflamación de bajo grado no lo es. La inflamación aguda generalmente muestra una respuesta marcada de PCR, mientras que la inflamación de bajo grado muestra solo una menor elevación de PCR. La respuesta inflamatoria a la infección y la lesión tisular apoya la defensa del huésped, la eliminación del tejido necrótico, la adaptación y la reparación, mientras que el objetivo de la inflamación de bajo grado parece ser la restauración de la homeostasis metabólica.

Los factores que desencadenan la respuesta inflamatoria aguda y la inflamación de bajo grado también difieren. La inflamación aguda se desencadena en gran parte por componentes de un patógeno invasor, denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), y por productos de células dañadas, patrones moleculares asociados al daño (o peligro) (DAMP), estos últimos a veces se denominan alarminas. Un mecanismo molecular que puede desencadenar una inflamación de bajo grado y la inducción de PCR en respuesta al estrés metabólico que ha sido bien estudiado es la respuesta de la proteína desplegada.

Estas diferencias entre la inflamación aguda y la inflamación de bajo grado son tan grandes que dos investigadores líderes en el campo han sugerido nomenclaturas distintas para este último; tanto la "parainflamación" como la "metainflamación" (inflamación desencadenada metabólicamente) se han propuesto para enfatizar la distinción entre la perturbación metabólica y la inflamación tal como se considera tradicionalmente, y ambas pueden dar como resultado un aumento de los niveles de PCR (Medzhitov, 2008).

8.2. Discrepancias entre los niveles de reactantes de fase aguda (RFA).

Aunque las elevaciones en múltiples componentes de los reactantes de fase aguda comúnmente ocurren juntas, no todas ocurren uniformemente en todos los pacientes. La discordancia entre las concentraciones de diferentes RFA es común; algunos pueden ser elevados mientras que otros no. Las diferencias en la producción de citocinas específicas o sus moduladores en diferentes enfermedades pueden explicar en gran parte estas variaciones. Además, a medida que la condición del paciente empeora o mejora, la VSG cambia de forma relativamente lenta, mientras que las concentraciones de PCR pueden cambiar rápidamente.

Las discrepancias entre VSG y PCR se encuentran con cierta frecuencia. Una VSG elevada observada junto con una PCR normal es a menudo un resultado engañoso que puede, por ejemplo, reflejar los efectos de los componentes sanguíneos, como las inmunoglobulinas monoclonales, que no están relacionados con la inflamación pero que pueden influir en la VSG.

En pacientes con artritis reumatoide activa, la VSG y la PCR generalmente tienden a ser elevadas o no en los mismos pacientes. Sin embargo, un estudio encontró que los resultados de las dos pruebas eran discordantes ($VSG > 28 \text{ mm / h}$ con $PCR \leq 0.8 \text{ mg / dL}$ o $VSG \leq 28 \text{ mm / h}$ con $PCR > 0.8 \text{ mg / dL}$) en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con artritis reumatoide activa en un gran registro basado en la práctica.

Dado que hay indudablemente varias otras situaciones clínicas en las que se producen discrepancias similares, probablemente no haya una sola prueba de laboratorio que refleje la inflamación. El uso óptimo de las mediciones de proteínas en fase aguda puede ser obtener varias mediciones, generalmente VSG y PCR, en lugar de una sola prueba (Kay et al., 2014).

8.3. Daño hepático inducido por fármacos.

La lesión hepática inducida por fármacos puede desarrollarse después del uso de varios medicamentos, tanto prescritos como de venta libre.

Más de 1000 medicamentos y productos herbales han sido implicados en el desarrollo de daño hepático inducido por fármacos, y la lista continúa creciendo (Stirnemann, Kessebohm, & Lauterburg, 2010).

Clasificación - La lesión hepática inducida por medicamentos se puede clasificar de varias maneras, incluso por su (Chang & Schiano, 2007):

- Presentación clínica:
 - Lesión hepatocelular (citotóxica)
 - Lesión colestática
 - Lesión mixta
- Mecanismo de hepatotoxicidad:
 - Predecible
 - Idiosincrática
- Hallazgos histológicos, como:
 - Hepatitis
 - Colestiasis
 - Esteatosis

Normalmente la lesión hepática inducida por medicamentos se categoriza en función de su presentación clínica. Si se requiere una biopsia hepática para realizar el diagnóstico o evaluar el grado de daño, la lesión hepática inducida por medicamentos puede clasificarse según sus hallazgos histológicos.

8.4. Pruebas bioquímicas comunes para el estudio de daño hepático.

La alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST), la fosfatasa alcalina y la bilirrubina son marcadores bioquímicos de daño hepático. La albúmina, la bilirrubina y el tiempo de protrombina son marcadores de la función hepatocelular.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas a menudo reflejan daño al hígado u obstrucción biliar, mientras que se puede observar una albúmina sérica anormal o tiempo de protrombina en el contexto de una función de síntesis hepática alterada. La bilirrubina sérica en parte mide la capacidad del hígado para desintoxicar metabolitos y transportar aniones orgánicos a la bilis.

Aminotransferasas.

Los niveles normales de ALT varían de 29 a 33 unidades internacionales / L para hombres, de 19 a 25 unidades internacionales / L para mujeres. Los niveles por encima de estos valores se deben evaluar para la enfermedad hepática subyacente.

La sensibilidad y especificidad de las aminotransferasas séricas (particularmente la ALT sérica) para diferenciar aquellas con enfermedad hepática de aquellas sin enfermedad hepática dependen de los valores de corte elegidos para definir una prueba anormal.

La AST está presente en el hígado y otros órganos, incluidos el músculo cardíaco, el músculo esquelético, el riñón y el cerebro. La ALT está presente principalmente en el hígado y, por lo tanto, es un marcador más específico de lesión celular hepatocelular. Los niveles de ALT se correlacionan con el grado de adiposidad abdominal, y al menos dos estudios grandes han sugerido que los valores de corte se deben ajustar para el género y el índice de masa corporal. Sin embargo, la mayoría de los pacientes identificados con los valores de corte más bajos solo tienen una enfermedad leve del hígado o ninguna causa identificable de los valores de laboratorio anormales. Por lo tanto, el beneficio general de las modificaciones propuestas no está claro ya que se traduciría en un gran aumento en el número absoluto de pacientes que requerirían una evaluación para un beneficio clínico incierto (Kaplan, 2002).

Fosfatasa alcalina.

La fosfatasa alcalina del suero se deriva principalmente desde el hígado y los huesos. Una fosfatasa alcalina elevada puede fraccionarse para determinar si se origina en el hígado o en los huesos, aunque en la práctica una fuente

hepática generalmente se confirma por la elevación simultánea de otras medidas de colestasis (p. Ej., Gamma-glutamil transpeptidasa).

Otras fuentes también pueden contribuir a los niveles séricos de fosfatasa alcalina. Las mujeres en el tercer trimestre del embarazo, por ejemplo, tienen niveles elevados de fosfatasa alcalina en el suero debido a un influjo en la sangre de la fosfatasa alcalina placentaria. Las personas con los tipos de sangre O y B pueden tener niveles elevados de fosfatasa alcalina en el suero después de comer una comida rica en grasas debido a un influjo de fosfatasa alcalina intestinal. Los bebés y niños pequeños ocasionalmente muestran elevaciones marcadas transitorias de fosfatasa alcalina en ausencia de enfermedad ósea o hepática detectable. Se han observado elevaciones de la fosfatasa alcalina en pacientes con diabetes mellitus. También hay informes de una aparición familiar benigna de fosfatasa alcalina sérica elevada debido a la fosfatasa alcalina intestinal.

Los niveles de fosfatasa alcalina también varían con la edad. Los niveles de fosfatasa alcalina son generalmente más altos en niños y adolescentes debido a la actividad osteoblástica fisiológica. Los niveles pueden ser hasta tres veces más altos que en adultos sanos, con niveles máximos en la infancia y la adolescencia, coincidiendo con períodos de velocidad máxima de crecimiento óseo. Además, el nivel normal de fosfatasa alcalina sérica aumenta gradualmente desde la edad de 40 a 65 años, particularmente en las mujeres. El nivel normal de fosfatasa alcalina para una mujer sana de 65 años de edad es más de un 50 por ciento más alto que el de una mujer sana de 30 años (Nannipieri et al., 2005).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la naturaleza de los trastornos artríticos y psoriasis se hace necesaria una terapia concomitante (polimedicación). Un gran número de medicamentos presentan una ventana terapéutica estrecha, alta probabilidad de presentar interacciones medicamentosas y eventos adversos, convirtiéndose en una problemática adicional a sus patologías, lo que hace necesario la evaluación y optimización de la seguridad y eficacia farmacoterapéutica a partir de una de

una farmacovigilancia retrospectiva, que contribuya a disminuir y evitar daños que afecten la calidad de vida del paciente.

4. OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la eficacia y seguridad en una cohorte de pacientes con trastornos artríticos y psoriasis mediante un estudio retrospectivo a partir de la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos e indicadores clínicos de un proceso inflamatorio como lo son proteína C reactiva y volumen de sedimentación globular; así como estudios enzimáticos y de metabolismo que forman parte de un perfil hepático para detectar daños al paciente por medicamentos.

5. OBJETIVOS PARTICULARES.

- Caracterizar los datos demográficos de una cohorte de pacientes que presentan trastornos artríticos y psoriasis.
- Identificar la existencia de comorbilidades y tratamiento concomitante en pacientes del estudio.
- Evaluar y clasificar la frecuencia de las sospechas Reacciones Adversas a Medicamento (RAMs) de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la Farmacovigilancia (gravedad, calidad de la información y causalidad mediante algoritmo de Naranjo).
- Obtener los valores clínicos de volumen de sedimentación glomerular, proteína reactiva C para evaluar la eficacia de los medicamentos, así como valores de pruebas de estudio enzimático y metabólico que forman parte de un perfil hepático (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubinas totales).

6. HIPÓTESIS.

Al monitorear algunas variables de respuesta clínica de seguridad y eficacia en una cohorte de pacientes con trastornos artríticos y psoriasis, se identificarán factores de riesgo y otros que contribuyen a problemas relacionados a la medicación y a la necesidad de optimizar la farmacoterapia.

7. DISEÑO EXPERIMENTAL.

Diseño del estudio: Estudio Fase IV de no intervención, observacional, retrospectivo y longitudinal.

Población del estudio: Pacientes que presenten un trastorno artrítico y/o psoriasis.

Criterios de Inclusión: Se incluyeron solo los datos de los expedientes de pacientes que firmaron el consentimiento informado y que presentaban las siguientes características:

Pacientes que presenten un trastorno artrítico y/o psoriasis y reciban tratamiento por parte del servicio médico del Hospital de Alta Especialidad.

Criterios de Exclusión: Pacientes con trastornos articulares inflamatorios secundarios, subyacentes, o de otro tipo de artropatía.

Periodo de Observación: Se analizó de la información encontrada en los expedientes de los pacientes tratados durante el periodo de Enero-Marzo 2017.

Variables y mediciones.

Variables demográficas. Edad, género, peso, estatura.

Variables epidemiológicas: Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis.

Variables para la evaluación de eficacia de medicamento: La evaluación de la respuesta al tratamiento se llevó a cabo a partir de los resultados de laboratorio registrados en la base de datos del servicio de laboratorio clínico del hospital.

Exámenes para medir eficacia:

- Tasa de Sedimentación de Eritrocitos/ Velocidad de Sedimentación Globular (VSG).
- Proteína C-reactiva (PCR).
- Bilirrubinas totales (Bb Total).

- Aspartato aminotransferasa (AST).
- Alanina aminotransferasa (ALT).
- Fosfatasa alcalina (ALP).

VARIABLES PARA LA EVALUACIÓN DE SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO: Sospechas de reacciones adversas observadas durante el período de tratamiento (número de sospechas de reacciones adversas presentes por paciente, intensidad, duración, fechas de inicio y término de la sospecha, consecuencias y relación causal con el uso de medicamento. Además de la existencia del retiro del medicamento.

Documentación de variables.

Para la documentación y evaluación de la seguridad de pacientes con trastornos artríticos y/o psoriasis bajo tratamiento farmacológico se utilizaron los Formatos de Reporte de Caso según la “Guía para la instalación y operación de los centros institucionales (CI) y unidades de farmacovigilancia hospitalarias (UFVH) coordinadas por el centro nacional de farmacovigilancia (CNFV)”. La información relacionada con la administración de los medicamento fue descrita en el Formato de Reporte de Caso.

8. METODOLOGÍA.

Materiales Clínicos.

Expedientes, bitácoras y registros disponibles en el Hospital de Alta Especialidad.

1. Método para recolección de sospechas de reacciones adversas.

- I. Se realizó la revisión de expedientes clínicos de todos los pacientes con trastornos artríticos y psoriasis, que recibieron tratamientos por parte del servicio médico.
- II. Se llenaron los formatos de reporte de caso y se describieron los acontecimientos de sospecha de reacción adversa referido dentro de los datos en el expediente.

2. Valoración de las sospechas de reacciones adversas.

- I. Se observó la severidad y gravedad de las sospechas de reacciones adversas registrados en el Formato de Reporte de Caso.
- II. Se analizaron las medidas que necesarias tomar para el control de las sospechas de reacciones adversas.
- III. Se documentaron los casos en los que fue necesario el ajuste de dosis debido a una sospecha de reacción adversa durante el tratamiento con el medicamento y analizar el grado de severidad, así como la suspensión temporal del tratamiento o si la sospecha de reacción adversa se resolvió, y si el paciente pudo o no continuar con el tratamiento.
- IV. Se describieron las sospechas de reacciones adversas conforme la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la Farmacovigilancia.

3. Evaluación de la calidad de la información, gravedad y severidad de sospechas de reacciones adversas con los medicamentos, así como la determinación de su relación causal.

- I. La calidad de la información , la gravedad de las sospechas de RAMs y la Relación causal se evaluó de acuerdo a la “Guía para la instalación y operación de los centros institucionales (CI) y unidades de farmacovigilancia hospitalarias (UFVH) coordinadas por el centro nacional de farmacovigilancia (CNFV)” con base en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016.

4. Análisis para evaluación de la seguridad del medicamento.

La información recopilada, se organizó en una base de datos de la siguiente manera:

- I. Datos del paciente (variables demográficas), diagnóstico de trastorno artrítico y/o psoriasis,
- II. Comorbilidades.
- III. Medicamento concomitante (sólo en casos donde se existe una sospecha de reacción adversa con el medicamento) e interacciones medicamentosas presentes en alguno de estos casos registrados.

Para el caso de las interacciones medicamentosas realizar un análisis a partir de UpToDate que indicará si existe presencia de interacciones entre el medicamento concomitante y los medicamentos sospechosos.

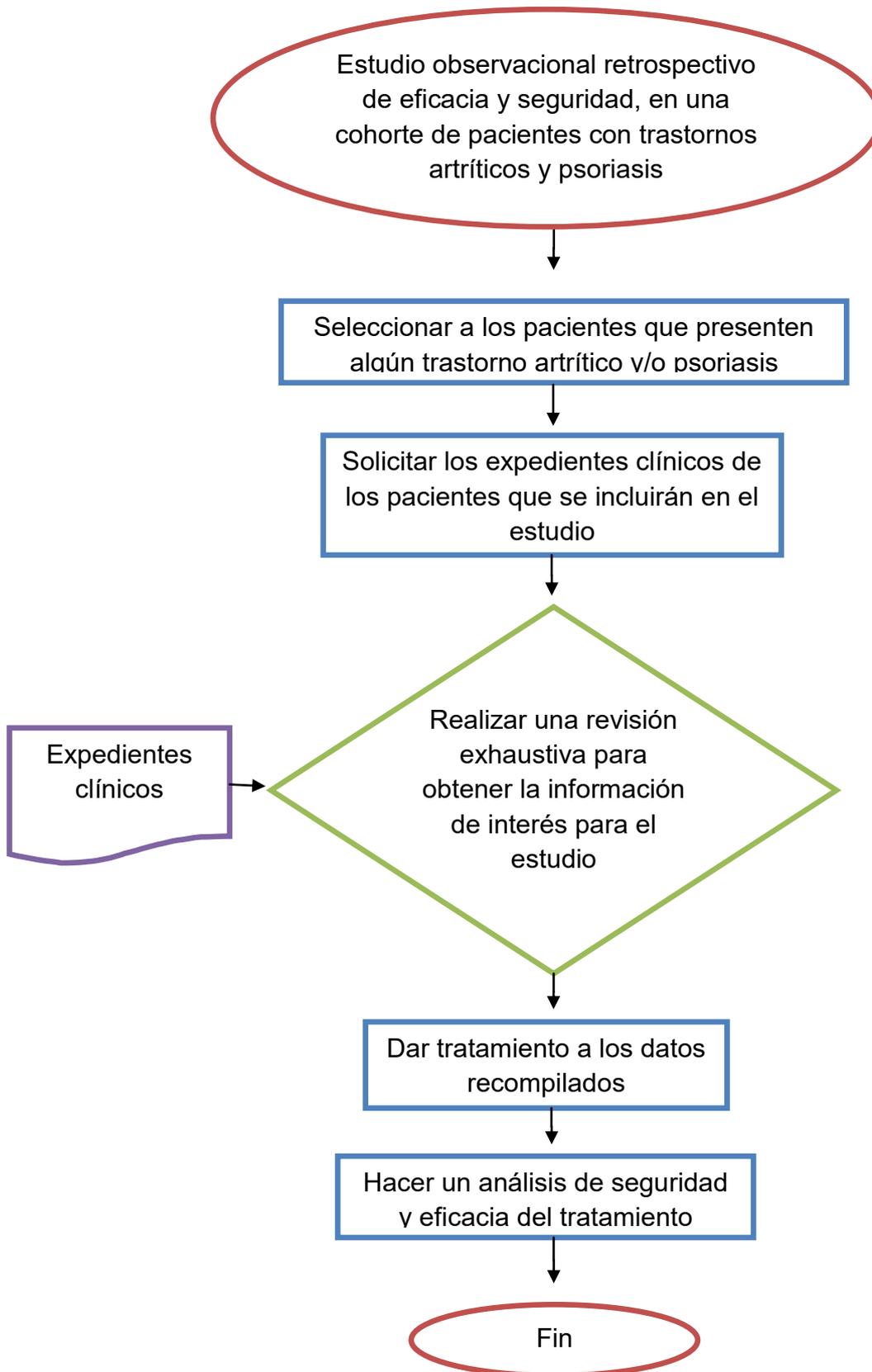
- IV. Reacciones adversas a medicamento (número de reacciones adversas por paciente, clasificación por gravedad según la NOM 220 y relación causal por algoritmo de Naranjo).
- V. Repercusión en el estado de salud por el cual es levantada la sospecha de reacción adversa con el medicamento.

5. Análisis para evaluación de la eficacia del tratamiento.

- I. Para ello se revisó la base de datos del laboratorio clínico del Hospital de Alta Especialidad los resultados de los valores de Proteína C reactiva (PCR), Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), bilirrubinas totales (Bb Totales), así como los de las enzimas hepáticas como aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (ALP) en cada paciente. Para ello se requiere del valor de un examen realizado durante inicios del año 2015 y otro valor obtenido durante el último examen realizado dentro del año 2016 o 2017, de todas las determinaciones.
- II. Se estructuró una base de datos con lo siguiente:
 - i. Valores de PCR, VSG, Bb Totales, AST, ALT y ALP obtenidos por en cada uno de los pacientes de estudio y el promedio de los mismos.
 - ii. Para los casos de la VSG, se dividieron los valores de pacientes hombres y mujeres mayores o menores de 50 años, debido a la influencia en los valores de referencia respecto al sexo (masculino y femenino) y la edad por su influencia en los valores de referencia.
 - iii. En el caso de los datos AST, ALT y ALP los datos también se dividieron por sexo (masculino y femenino), debido a la influencia sobre los valores de referencia.

Diagrama de flujo.

El diagrama de flujo a seguir fue el siguiente:



9. RESULTADOS.

En el estudio se incluyeron 75 pacientes, cuyas variables demográficas se presentan en la tabla 2. La determinación del Índice de Masa Corporal (IMC) se realizó empleando una herramienta electrónica proporcionada por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tabla 2. Variables demográficas e IMC de la cohorte de pacientes.

Paciente	Edad (años)	Peso (kg)	Estatura (m)	Género	IMC*	Interpretación de IMC	Diagnóstico
1	40	75	1,6	Femenino	29,30	S	Artritis Reumatoide
2	60	70	1,6	Masculino	24,44	N	Artritis Reumatoide
3	61	55	1,5	Femenino	27,34	S	Artritis Reumatoide
4	64	63	1,6	Femenino	24,61	N	Artritis Reumatoide
5	64	46	1,48	Femenino	20,00	N	Artritis Reumatoide
6	62	74	1,55	Femenino	30,80	O	Artritis Reumatoide
7	65	54	1,5	Femenino	24,00	N	Psoriasis en placas
8	33	65	1,64	Femenino	24,17	N	Artritis Idiopática Juvenil
9	62	80	1,65	Femenino	29,38	S	Artritis Reumatoide
10	53	57	1,44	Femenino	27,49	S	Artritis Reumatoide
11	46	67	1,48	Femenino	30,59	O	Artritis Idiopática Juvenil
12	57	75	1,56	Femenino	30,80	O	Artritis Reumatoide
13	36	80	1,7	Masculino	27,68	S	Espondilitis Anquilosante
14	51	70	1,6	Masculino	27,34	S	Artritis Reumatoide
15	41	60	1,5	Femenino	26,67	S	Espondilitis Anquilosante
16	55	60	1,6	Femenino	23,44	N	Artritis Reumatoide
17	61	57	1,6	Masculino	22,27	N	Espondilitis Anquilosante
18	60	55	1,5	Femenino	24,44	N	Artritis Reumatoide
19	78	46	1,5	Femenino	20,44	N	Artritis Reumatoide
20	60	59,5	1,5	Femenino	26,44	S	Psoriasis en placas
21	63	60	1,6	Femenino	23,44	N	Artritis Reumatoide
22	57	77	1,67	Masculino	27,61	S	Psoriasis en placas
23	44	65	1,6	Femenino	25,39	S	Artritis Reumatoide
24	52	54	1,68	Femenino	19,13	N	Artritis Psoriásica
25	35	52	1,76	Femenino	17,76	RD	Artritis Reumatoide
26	42	61,5	1,6	Femenino	24,02	N	Artritis Reumatoide
27	49	60	1,6	Femenino	23,44	N	Artritis Reumatoide
28	34	95	1,67	Masculino	34,89	O	Artritis Idiopática juvenil
29	55	75	1,66	Masculino	27,22	S	Artritis Reumatoide

30	66	86,4	1,72	Masculino	29,20	S	Psoriasis en placas
31	50	72	1,7	Femenino	24,91	S	Artritis Reumatoide
32	54	92	1,63	Masculino	34,63	O	Espondilitis Anquilosante
33	42	88	1,6	Femenino	34,38	O	Artritis Reumatoide
34	53	57	1,61	Femenino	21,99	N	Artritis Reumatoide
35	61	69	1,65	Femenino	25,34	S	Artritis Reumatoide
36	84	77	1,58	Femenino	30,84	O	Artritis Reumatoide
37	53	59	1,52	Femenino	25,54	S	Espondilitis Anquilosante
38	31	50	1,55	Masculino	20,81	N	Artritis Reumatoide
39	68	75	1,43	Femenino	36,68	O	Artritis Reumatoide
40	75	60	1,61	Masculino	23,15	N	Artritis Reumatoide
41	67	76	1,6	Femenino	29,69	S	Artritis Reumatoide
42	71	79	1,63	Masculino	29,73	S	Artritis Reumatoide
43	37	51,5	1,49	Femenino	23,20	N	Artritis Reumatoide
44	53	96	1,7	Masculino	33,22	O	Espondilitis Anquilosante
45	60	60,2	1,52	Masculino	26,06	S	Artritis psoriásica
46	45	54	1,49	Femenino	24,32	N	Espondilitis Anquilosante
47	64	66	1,46	Femenino	30,96	O	Artritis Reumatoide
48	69	55	1,55	Femenino	22,89	N	Artritis Idiopática Juvenil
49	51	70	1,48	Femenino	31,96	O	Artritis Reumatoide
50	38	70	1,68	Masculino	24,80	N	Espondilitis Anquilosante
51	47	119,3	1,66	Masculino	44,90	O III	Psoriasis en placas
52	34	78	1,5	Masculino	34,67	O	Espondilitis Anquilosante
53	50	60	1,56	Femenino	24,65	N	Artritis Reumatoide
54	51	93	1,64	Masculino	34,68	O	Artritis Psoriásica
55	49	49	1,49	Femenino	22,07	N	Artritis Reumatoide
56	71	66	1,58	Femenino	26,44	S	Artritis Reumatoide
57	47	72	1,67	Femenino	25,82	S	Artritis Reumatoide
58	48	67	1,55	Femenino	27,82	S	Artritis Reumatoide
59	45	59	1,42	Femenino	29,26	S	Artritis Reumatoide
60	50	61	1,45	Femenino	29,01	S	Espondilitis Anquilosante
61	55	60	1,6	Femenino	23,44	N	Artritis Reumatoide
62	64	72	1,59	Masculino	28,48	S	Psoriasis en placas
63	63	72	1,77	Masculino	22,98	N	Psoriasis en placas
64	70	78	1,74	Masculino	25,76	S	Artritis Reumatoide
65	59	91	1,52	Femenino	39,39	O II	Artritis Reumatoide
66	60	70	1,46	Femenino	32,84	O	Artritis Reumatoide
67	55	85	1,68	Masculino	30,12	O	Artritis Psoriásica
68	66	70	1,7	Masculino	24,22	N	Artritis Reumatoide
69	42	114	1,74	Masculino	37,65	O II	Artritis Psoriásica
70	75	64	1,49	Femenino	28,83	S	Artritis Reumatoide
71	33	70	1,7	Masculino	24,22	N	Espondilitis Anquilosante
72	52	90	1,72	Masculino	30,42	O	Psoriasis en placas

73	37	57	1,5	Femenino	25,33	S	Artritis Reumatoide
74	45	64,2	1,6	Femenino	25,08	S	Artritis Reumatoide
75	42	70	1,65	Masculino	25,71	S	Espondilitis Anquilosante

RD: riesgo de desnutrición, N: normal, S: sobrepeso, O: obesidad, O II: obesidad grado II, O III: Obesidad grado III.,*: los datos de IMC fueron calculados gracias a la plataforma electrónica del IMSS, fuente: <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/calculaimc?sexo=Masculino&edad=41&peso=70&altura=165>

La figura 2 muestra el porcentaje de pacientes con padecimiento de artritis o psoriasis divididos por género (pacientes con padecimientos artríticos; sexo femenino + sexo masculino= 100%, pacientes con psoriasis; sexo femenino + sexo masculino= 100%) y la gráfica 1 expone la frecuencia de edades de los mismos.

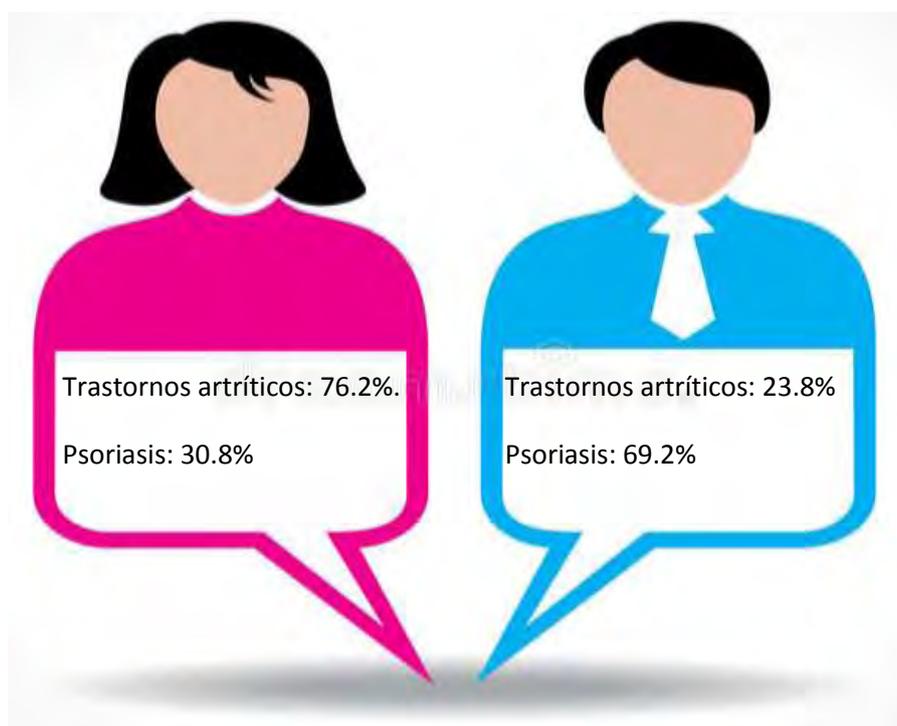
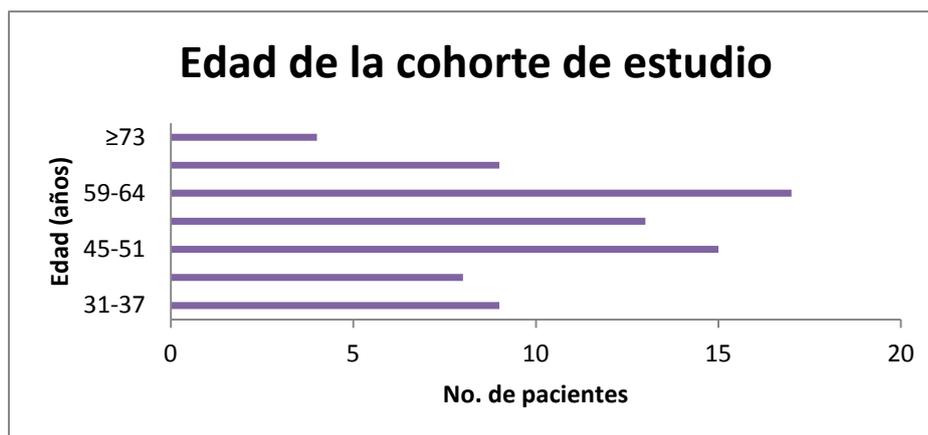


Figura 2. Distribución de trastornos artríticos o psoriasis en pacientes (hombres y mujeres) de la cohorte de estudio.



Gráfica 1. Número de pacientes por rango de edad.

Tabla 3. Comorbilidades presentes en pacientes de la cohorte.

No. Paciente	Comorbilidades
1	Diabetes mellitus tipo 1, esguince tobillo derecho fractura de rodilla 2 veces, alergia a lidocaína, amigdalectomía, apendicetomía, sinovectomía muñeca derecha
2	Hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo, queratocono.
5	Hipertensión arterial sistémica , dislipidemia mixta, diabetes mellitus tipo 2
6	Cefalea crónica
8	Cirrosis hepática por virus de Hepatitis C (VHC), hipertensión, Parkinson,
9	Hipertensión arterial sistémica
10	Hipertensión arterial sistémica
12	Síndrome de Sjögren, rinitis crónica sin pólipos
14	Diabetes mellitus tipo 2, neumonía
15	Anemia microcítica hipocrómica, gastropatía crónica, infección grave
16	Hipotiroidismo, infección grave latente
17	Enfisema pulmonar, neumopatía intersticial
18	Sinovitis, infección grave a nivel renal, enfermedad hemorroidal grado II
19	Hipertensión arterial, hipotiroidismo
20	Enfermedad ácido péptico, coagulopatía, hipotiroidismo secundario, cáncer de tiroides
22	Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica, dislipidemia mixta
23	Anemia ferropénica, infección por virus del papiloma humano
24	Fibromialgia

25	Anemia ferropénica, hipotiroidismo
26	Fibromialagia
28	litiasis ureteral
29	Síndrome de Sjögren
30	Desprendimiento de retina
33	Depresión
34	Infección grave latente en glándulas mamarias
38	Trombosis venosa
39	Osteoartritis, síndrome metabólico , gastritis crónica
40	Cardiopatía isquémica
42	Diabetes mellitus tipo 2, litiasis uretral
44	Dislipidemia mixta, uveítis
45	Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica
47	Gastritis, hepatitis tipo A, esteatosis hepática, litiasis vesicular
48	Dislipidemia, hipotiroidismo
49	Virus de hepatitis C (VHC), infección grave latente
54	Probable infección grave ganglionar, incidentaloma suprarrenal izquierdo y síndrome metabólico
55	Sospecha de malignidad de nódulo tiroideo
57	Síndrome Sjögren, rinitis vasomotora
60	Virus del papiloma humano
62	Uveítis
64	Síndrome Sjögren
65	Hipertiroidismo por enfermedad de Graves, fibrilación articular
66	Hipertensión, Parkinson, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
68	Infección grave latente
69	Diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial
70	Hipertrigliceridemia
71	Dislipidemia, obesidad grado 1, Síndrome de Sjögren
72	Síndrome Gilbert
73	Virus de hepatitis A (VHA)
74	Virus de hepatitis A (VHA)
75	Coxartrosis bilateral, infección grave latente

Medicamentos concomitantes de pacientes en los que se reportó sospecha de reacción adversa a los medicamentos, así como interacciones medicamentosas presentes en cada caso son expuestos en la tabla 4. La interpretación de las acciones a establecer debido a la existencia de posibles interacciones

medicamentosas es generada a partir de los criterios brindados por la base datos UpToDate.

Tabla 4. Medicamento concomitante y posibles interacciones medicamentosas presentes en pacientes con sospecha de RAM.

Paciente	Metotrexato	Medicamentos concomitantes	Interacciones*
5	X	Enalapril, paracetamol, indometacina, bezafibrato, pravastatina, ác. fólico	Met-Ind (D:↑[Met]sérica), Ind-Ena(C).
6	X	Calcio, calcitriol, risedronato, paracetamol, omeprazol	Rise-Ome (X:), Met-Omp (C: ↑[Met]sérica)
7	X	Omeprazol, latanoprost, paracetamol, hipromelosa	Meto-Ome (C: ↑[Meto]sérica)
13	X	Paracetamol	
15		Paracetamol, diclofenaco, sulfasalazina, tramadol-paracetamol, keterolaco	Sulf-Dic (↑Nefrotoxicidad)
21	X	Prednisona, celecoxib, imipramina	Meto-Cele (D: ↑[Meto]sérica), Cel-Imp (C), Cel-Pred(C)
31	X	Prednisona, paracetamol, omeprazol	Meto-Ome (C: ↑[Meto]sérica)
37	X	Omeprazol, celecoxib, paracetamol, fluoxetina	Meto-Ome (C: ↑[Meto]sérica), Meto-Cele (D: ↑[Meto]sérica), Cel-Omp (C), Cel-Flu (C), Flu-Omp (C)
41	X	Leflunomida, losartan, metoprolol, ác. fólico celecoxib, prednisona	Lefl-Pred (D: ↑Toxicidad (Hematológica)), Lefl-Meto (C:↑ Toxicidad (hepática, pancitopenia)), Meto-Cele (D: ↑[Meto]sérica), Cel-Pre (C), Cel-Los (C), Cel-Metp (C)
42	X	Paracetamol, insulina intermedia, metformina	
43	X	Paracetamol, prednisona, diclofenaco, pantoprazol	Meto-Dic (D: ↑[Meto]sérica), Meto-Pant (C: ↑[Meto]sérica), Dic-Pred (C)
44	X	Gabapentina, tramadol-paracetamol, celecoxib, omeprazol	Meto-Ome (C: ↑[Meto]sérica), Meto-Cele (D: ↑[Met]sérica), Cel-Omp (C)
45	X	Metformina, losartan	
53	X	Calcitriol, loratadina, celecoxib, ác. fólico, omeprazol	Meto-Ome (C: ↑[Meto]sérica), Meto-Cele (D: ↑[Meto]sérica), Cel-Ome (C)
54	X	Vaselina	
58	X	Omeprazol, leflunomida e imipramina	Meto-Ome (C: ↑[Meto]sérica), Lefl-Met (C:↑ Toxicidad (hepática, pancitopenia))
62	X	Celecoxib, tramadol	Meto-Cele (D: ↑[Meto]sérica)
74	X	Metoclopramida, celecoxib, paracetamol, omeprazol	Meto-Ome (C: ↑[Meto]sérica), Meto-Cele (D: ↑[Meto]sérica), Cel-Omp (C)

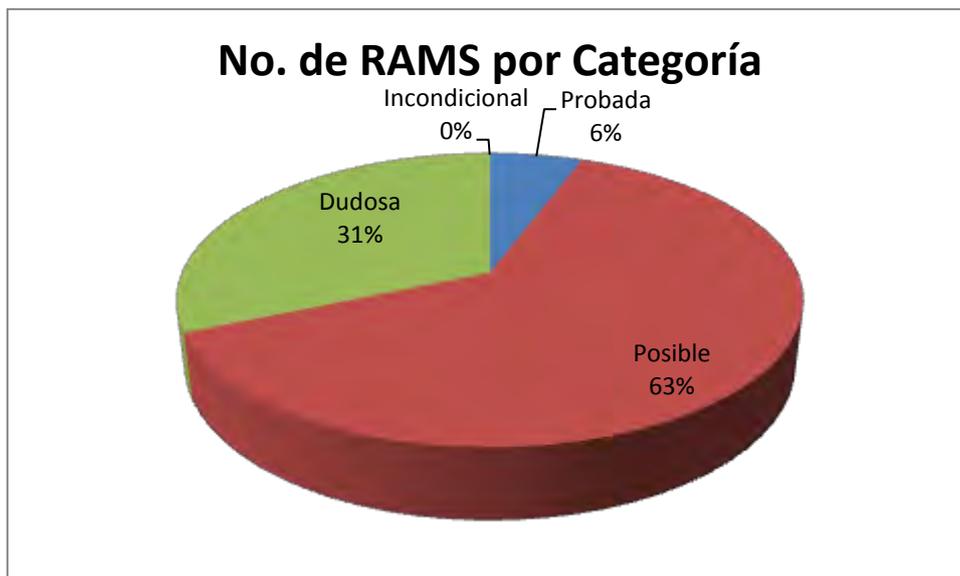
Abreviaturas: Bez: Bezafibrato, Cele: Celecoxib, Dic: Diclofenaco, Ena: Enalapril, Flu: Fluoxetina, Ind: Indometacina, Lefl: Leflunomida, Los: Losartan, Meto: Metotrexato, Metp: Metoprolol, Ome: Omeprazol, Pred: Prednisona, Rise: Risenidrato, ↑: Aumento, [Sérica: Concentración sérica. Clasificaciones UpToDate para interacciones: C: Monitorear terapia, D: Considerar la posibilidad de modificar terapia, X: Evitar combinación. *: El análisis de interacciones medicamentosas fue realizado por medio del sistema UpToDate.

En la tabla 5 se muestran los resultados obtenidos de la clasificación de las reacciones adversas empleando el algoritmo de Naranjo. El gráfico 2 señala que un 6% de ellas pudo ser clasificada como Reacción Adversa Probada. Al categorizar las reacciones adversas por gravedad, se encontró que el 34% de ellas fue grave. En la tabla 6 y en el gráfico 4 se resumen los daños ocasionados a los pacientes bajo tratamiento con los medicamentos.

Tabla 5. Clasificación de Reacciones Adversas a Medicamentos de acuerdo al algoritmo de Naranjo y su clasificación por gravedad de reacción según señala COFEPRIS.

Paciente	Puntaje total	Categoría	Clasificación	No. de RAMs por paciente
2	4	Dudosa	Moderada	1
5	7	Posible	Severa	1
6	6	Posible	Grave	1
7	8	Posible	Grave	6
7	6	Posible	Severa	
7	8	Posible	Severa	
7	8	Posible	Severa	
7	7	Posible	Severa	
7	7	Posible	Grave	
13	4	Dudosa	Moderada	1
15	9	Probada	Severa	1
16	3	Dudosa	Grave	1
21	6	Posible	Leve	1
31	5	Posible	Severa	1
34	3	Dudosa	Grave	1
37	5	Posible	Moderada	1
41	4	Dudosa	Moderada	1
42	7	Posible	Grave	1
43	6	Posible	Grave	1

44	7	Posible	Moderada	2
44	7	Posible	Moderada	
45	7	Posible	Moderada	2
45	7	Posible	Severa	
53	3	Dudosa	Severa	2
53	7	Posible	Severa	
54	4	Dudosa	Severa	1
55	3	Dudosa	Grave	1
58	4	Dudosa	Moderada	1
62	9	Probada	Grave	2
62	6	Posible	Moderada	
67	3	Dudosa	Severa	1
68	5	Posible	Grave	1
69	5	Posible	Severa	1
74	7	Posible	Grave	1
75	3	Dudosa	Grave	1



Gráfica 2. Proporción de las sospechas de RAMs en categorías empleando el algoritmo de naranjo.

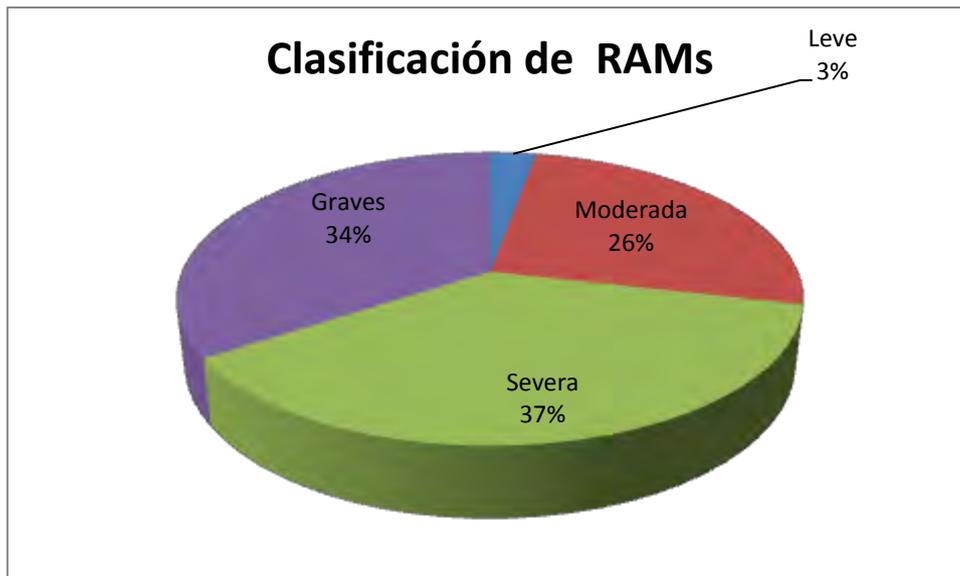


Gráfico 3. Proporción de las RAMs por gravedad (de acuerdo a la COFEPRIS).

Tabla 6. Daños ocasionados en los pacientes de cuales se tenía sospecha de ser ocasionados por reacción adversa al tratamiento.

Paciente	Posible reacción adversa
2	Infección en vías respiratorias
5	Dermatológico
6	Trastorno inmunológico
7	Dermatológico e infección en vías respiratorias
7	Infección
7	Dermatológico
7	Infección
7	Infección
7	Dermatológico y daño hepático
13	Dermatológico
15	Infección grave
16	Infección grave latente
21	Local
31	Infección
34	Infección grave latente
37	Gastrointestinal
41	Dermatológico
42	Dermatológico e infección en vías respiratorias

43	Hepatotoxicidad
44	Dermatológico
44	Gastrointestinal
45	Dermatológico
45	Dermatológico
53	Infección en vías respiratorias
54	Dermatológico
55	Malignidad
58	Infección en vías respiratorias
62	Infección
62	Virus de la hepatitis B
67	Infección en vías respiratorias
68	Infección grave latente
69	Infección en vías respiratorias
74	Hepatotoxicidad
75	Infección grave latente

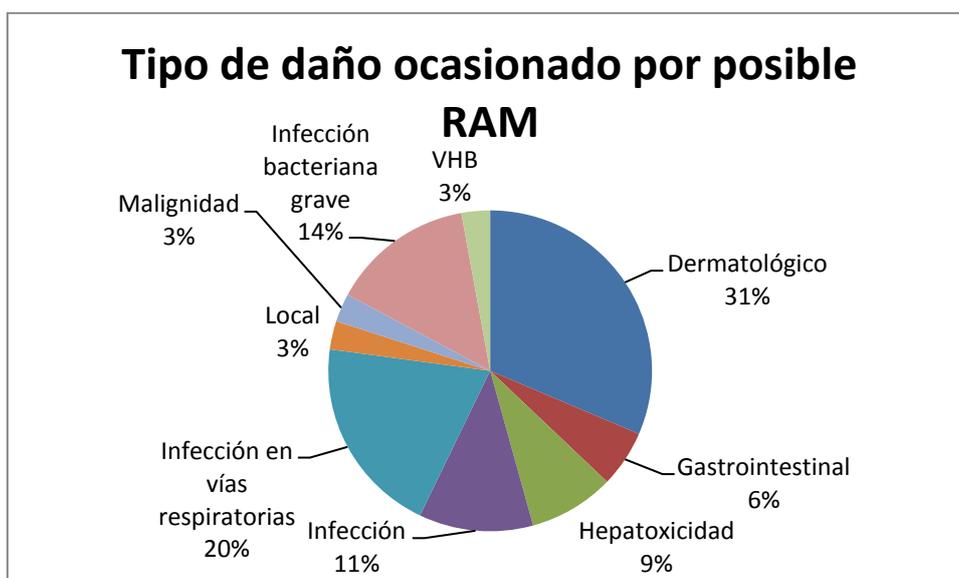


Gráfico 4. Porcentaje de consecuencias en la salud de las posibles reacciones adversas a medicamentos.

Las pruebas empleadas para detectar daño hepático consistieron en la determinación de los niveles de: aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP) y bilirrubinas totales (Bb

totales). En las tabla 7 y 8 se presentan los valores individuales y promedio de las concentraciones de AST y ALT respectivamente, obtenidos en el año 2015 y durante el período 2016 a 2017. En los gráficos 5 y 6, se presentan los valores de concentración plasmática de la enzima AST mientras que los gráficos 7 y 8 muestran los valores correspondientes a la enzima ALT para los pacientes del sexo masculino y femenino respectivamente. Se realiza esta división ya que los valores de referencia son diferentes en cada género.

En relación a la fosfatasa alcalina, los resultados obtenidos en el año 2015 y durante el período 2016 a 2017.se presentan en la tabla 9 así como en los gráficos 9 y 10. Los datos de bilirrubina se presentan en la tabla 10 y el gráfico 11 respectivamente.

Tabla 7. Valores de concentración de aspartato aminotransferasa (AST), en los pacientes masculinos (M) y femeninos (F), obtenidos en diferentes períodos de tiempo.

Paciente (F)	Año 2015 (U/L)	Año 2016-2017 (U/L)	Paciente (M)	Año 2015 (U/L)	Año 2016-2017 (U/L)
1	21	18	2	41	44
3	25	31	13	17	15
4	29	39	14	23	14
5	29	38	17	24	27
6	52	52	22	32	18
7	42	53	28	19	15
8	27	18	29	27	21
9	17	17	30	15	15
10	21	22	32	26	24
11	45	17	38	16	29
12	19	10	40	17	18
15	18	23	42	45	32
16	44	40	44	23	27
18	19	15	45	24	21
19	28	18	50	27	
20	14	26	51	35	77
21	19	18	52	21	16
23	13	21	54	32	28
24	30	15	62	23	21

25	37	15	63	23	16
26	29	21	64	24	20
27	12	33	67	52	30
31	22	19	68	39	44
33	23	20	69	35	34
34	30	23	71	26	20
35	26	47	72	46	34
36	27	22	75	16	33
37	16	17	Promedio	27,7037	26,6538
39	40	33			
41	21	21			
43	37	18			
46	15	11			
47	33	25			
48	21	21			
49	31	10			
53	23	20			
55	22	16			
56	19	24			
57	27	20			
58	23	21			
59	27	22			
60	23	16			
61	20	33			
65	13	12			
66	48	36			
70	40	20			
73	20	37			
74	25	22			
Promedio	26,2917	26,7647			

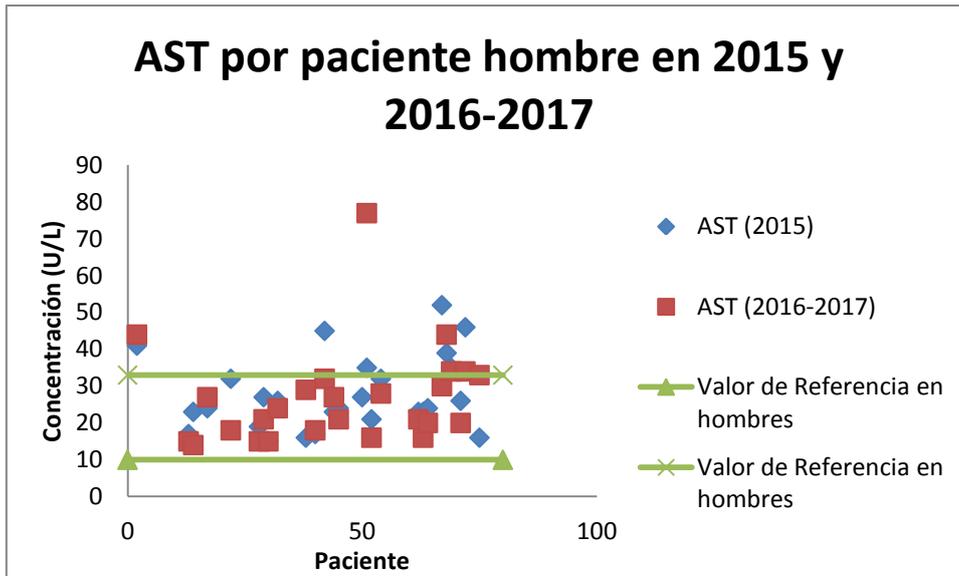


Gráfico 5. Valores de concentración (U/L) de aspartato aminotransferasa (AST) en diferentes períodos de tiempo, así como su valor de referencia, en los pacientes del sexo masculino.

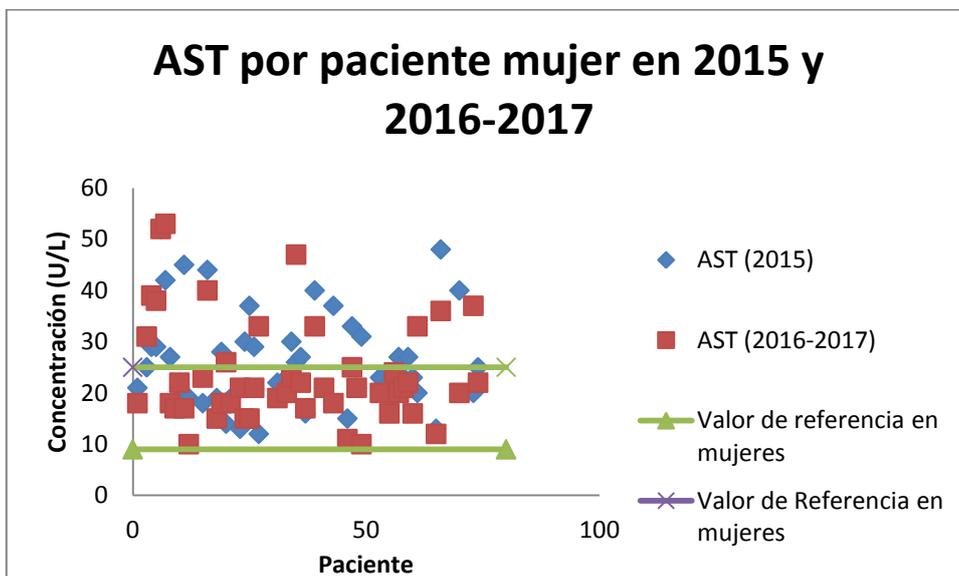


Gráfico 6. Valores de concentración (U/L) de aspartato aminotransferasa (AST) en diferentes períodos de tiempo así como su valor de referencia, en los pacientes del sexo femenino.

Tabla 8. Valores de concentración de alanina aminotransferasa (ALT), en los pacientes masculinos (M) y femeninos (F), que participaron en el estudio, obtenidos en diferentes períodos de tiempo.

Paciente (F)	Año 2015 (U/L)	Año 2016-2017 (U/L)	Paciente (M)	Año 2015 (U/L)	Año 2016-2017 (U/L)
1	21	26	2	72	83
3	19	30	13	16	30
4	24	34	14	38	52
5	20	36	17	20	30
6	52	48	22	17	15
7	24	30	28	19	34
8	28	16	29	50	22
9	16	16	30	16	22
10	15	21	32	31	25
11	48	16	38	14	50
12	26	19	40	22	16
15	14	20	42	50	14
16	64	11	44	22	37
18	16	14	45	27	39
19	15	14	50	16	
20	17	19	51	30	24
21	20	35	52	18	14
23	8	16	54	42	31
24	20	18	62	18	13
25	36	14	63	16	34
26	47	20	64	16	30
27	11	30	67	92	5
31	20	24	68	30	47
33	24	14	69	58	31
34	20	49	71	31	61
35	21	13	72	58	13
36	22	18	75	28	67
37	20	42	Promedio	32,1111	32,2692
39	53	14			
41	11	50			
43	64	16			
46	13	25			
47	23	29			
48	17	11			
49	36	21			
53	28	53			
55	17	22			

56	17	52
57	33	12
58	20	26
59	19	17
60	18	17
61	21	16
65	5	9
66	52	14
70	58	41
73	25	22
74	20	42
Promedio	25,7917	24,4167

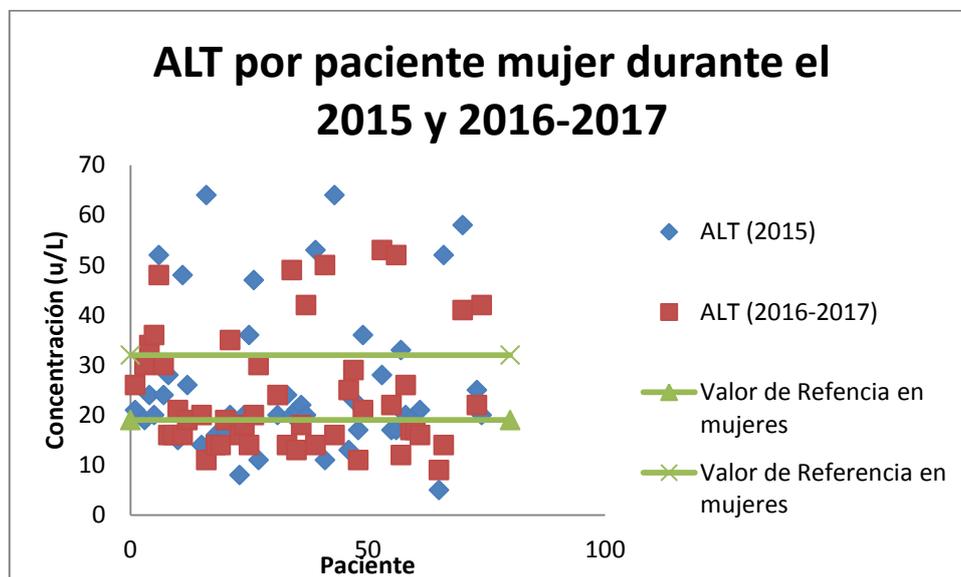


Gráfico 7. Valores de concentración (U/L) de alanina aminotransferasa (ALT) en diferentes períodos de tiempo, así como su valor de referencia, en pacientes del sexo femenino.

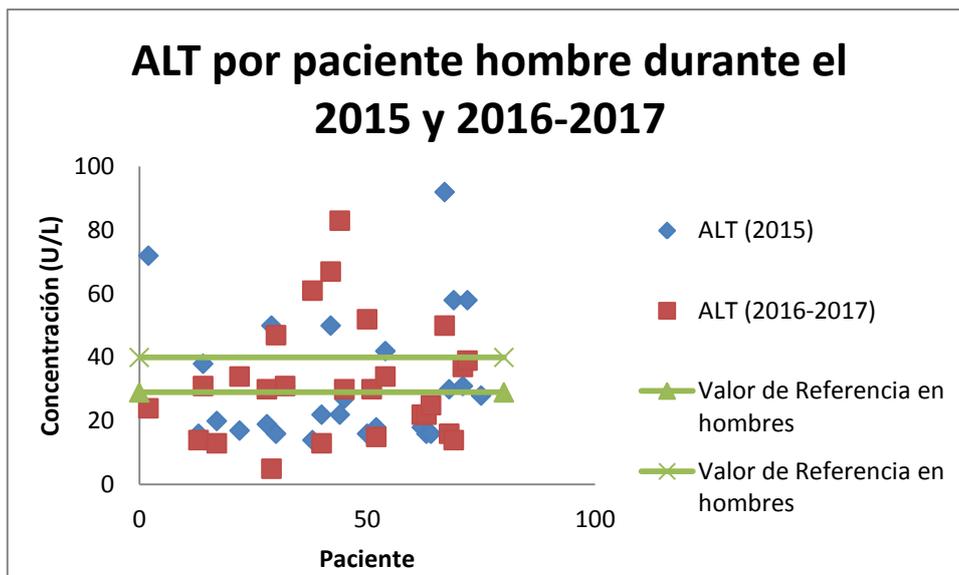


Gráfico 8. Valores de concentración (U/L) de alanina aminotransferasa (ALT) en diferentes períodos de tiempo, así como su valor de referencia, en pacientes del sexo masculino.

Tabla 9. Valores de concentración de fosfatasa alcalina en pacientes de sexo Femenino (F) y Masculino (M), obtenidos en diferentes períodos de tiempo.

Paciente (F)	Año 2015 (U/L)	Año 2016-2017 (U/L)	Paciente (M)	Año 2015 (U/L)	Año 2016-2017 (U/L)
1	330	84	2	77	84
3	77	82	13	62	56
4	73	100	14	110	100
5	73	80	17	64	93
6	76	83	22	59	58
7	180	127	28	111	102
8	87	100	29	74	75
9	96	96	30	82	70
10	150	99	32	91	92
11	116	86	38	95	101
12	87	81	40	101	105
15	84	83	42	122	128
16	109	89	44	95	72
18	297	72	45	97	75
19	101	99	50	79	
20	126	93	51	100	155

21	84	96	52	83	88
23	121	86	54	67	58
24	64	52	62	73	83
25	84	58	63	71	82
26	66	76	64	96	95
27	63	61	67	129	177
31	79	76	68	352	89
33	68	62	69	109	92
34	115	109	71	107	110
35	120	132	72	109	119
36	69	73	75	107	80
37	88	85	Promedio	100,8148	93,8077
39	76	99			
41	114	103			
43	103	94			
46	93	82			
47	212	177			
48	83	85			
49	92	102			
53	68	77			
55	67	65			
56	101	116			
57	69	54			
58	132	102			
59	91	102			
60	88	60			
61	112	203			
65	86	77			
66	121	114			
70	66	92			
73	79	88			
74	103	101			
Promedio	104,9791	91,9375			

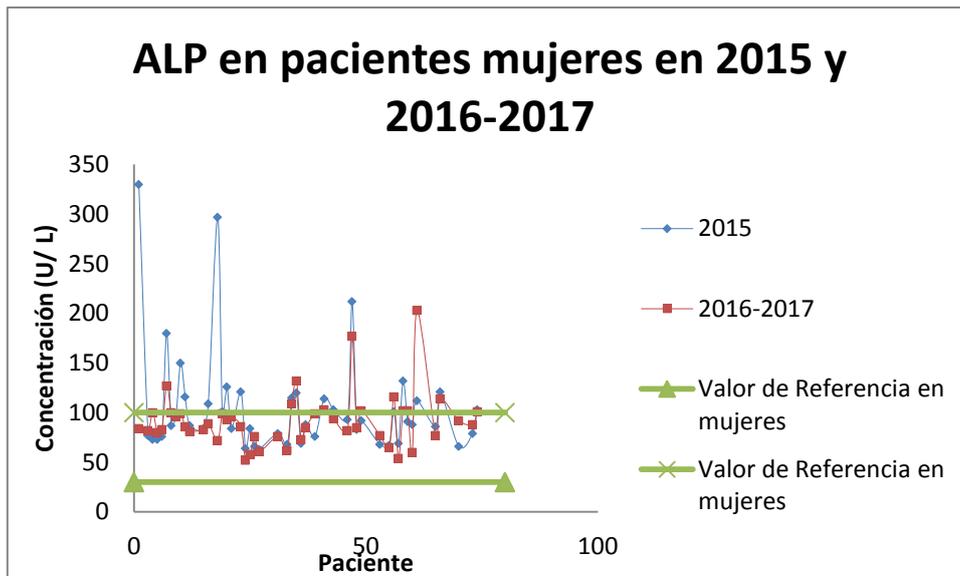


Gráfico 9. Valores de concentración (U/L) de fosfatasa alcalina (ALP) obtenidos en diferentes períodos de tiempo así como su valor de referencia en pacientes del sexo femenino.

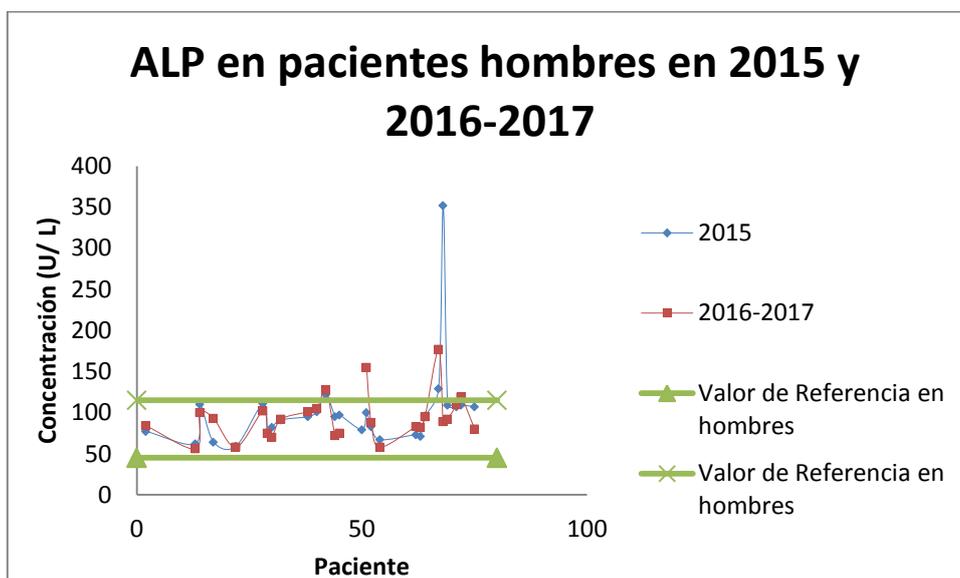


Gráfico 10. Valores de concentración (U/L) de fosfatasa alcalina (ALP) obtenidos en diferentes períodos de tiempo así como su valor de referencia en pacientes del sexo masculino

Tabla 10. Valores de concentración de bilirrubinas totales (Bb totales) en los pacientes bajo estudio. Los resultados provienen de los análisis clínicos realizados en el año 2015 y durante el periodo de 2016 a 2017.

Paciente	2015	2016-2017	Paciente	2015	2016-2017
1	0,35	0,34	39	0,5	0,36
2	2,84	3,39	40	0,57	0,44
3	0,32	0,24	41	0,38	0,78
4	0,42	0,58	42	0,96	
5	0,79	0,41	43	0,65	0,4
6	0,28	0,37	44	0,18	0,56
7	2,11	1,63	45	0,58	0,52
8	0,55	0,34	46	0,96	0,69
9	0,35	0,35	47	0,37	0,35
10	0,53	0,84	48	0,72	0,58
11	0,44	1,5	49	0,42	
12	0,44	0,32	50	0,54	
13	0,57	0,85	51	0,33	1,06
14	0,45	0,36	52	0,35	0,25
15	0,5	0,34	53	1,19	0,99
16	0,59	0,45	54	0,79	0,64
17	0,7	0,34	55	0,45	0,42
18	0,71	0,4	56	0,29	0,39
19	0,4	0,34	57	0,46	0,44
20	0,3	6,7	58	0,3	0,1
21	0,27	0,31	59	0,59	0,39
22	0,39	0,31	60	0,46	0,22
23	0,4	0,21	61	0,29	0,41
24	0,46	0,39	63	0,4	0,45
25	0,74	0,39	62	1,05	0,31
26	0,64	0,41	64	0,63	0,62
27	0,44	0,39	65	0,38	0,28
28	0,45	0,55	66	0,41	0,41
29	0,63	0,27	67	0,48	1,51
30	0,61	0,96	68	1,3	0,33
31	0,59	0,4	69	0,36	0,4
32	0,34	0,35	70	0,41	0,25
33	0,42	0,33	71	1,16	0,58
34	0,67	0,34	72	2,04	1,31

35	0,43	0,27	73	0,23	14,8
36	0,73	0,33	74	0,21	0,45
37	0,31	0,34	75	0,62	15,7
38	1,24	1,39	Promedio	0,6055	1,0475

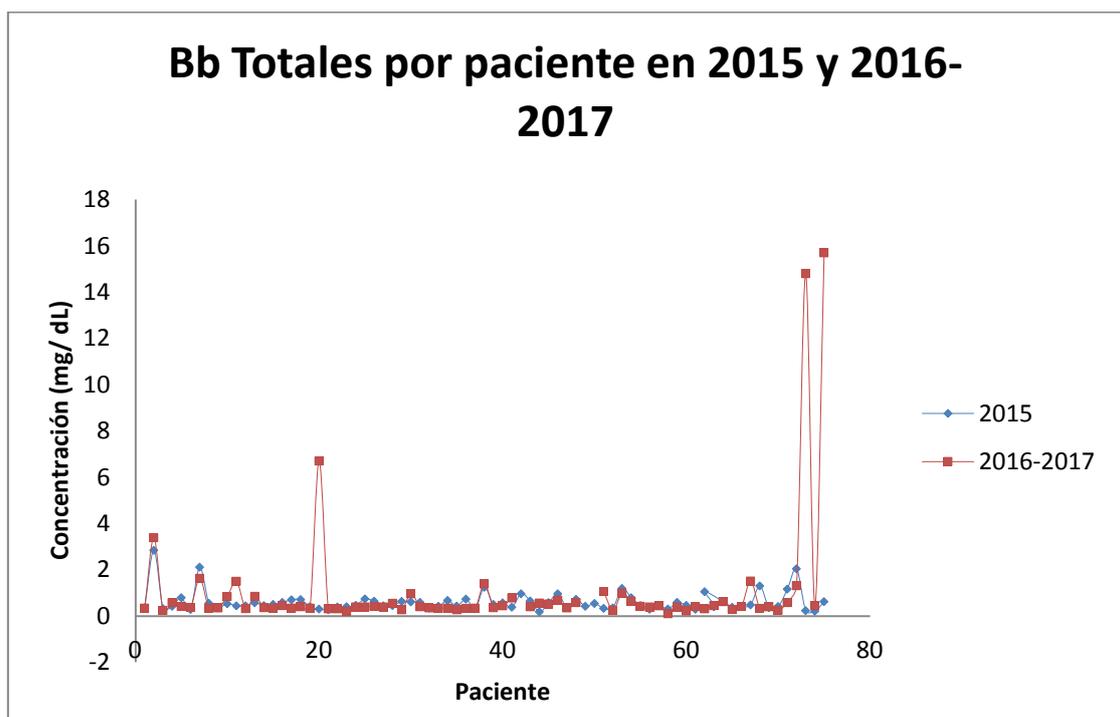


Gráfico 11. Valores de concentración (mg/dL) de bilirrubinas totales (Bb totales) por paciente, con datos de dos tomas realizadas en 2015 y de 2016 - 2017, respectivamente.

Los ensayos de proteína C reactiva, así como la velocidad de sedimentación globular, son estudios para verificar inflamación. En la tabla 11 y en el gráfico 12 se presentan los valores de Proteína C reactiva (PCR) obtenidos en el año 2015 así como en el año 2016 o bien inicios del 2017. En la tabla 12 se presentan los valores de Velocidad de Sedimentación Globular (VSG). Los resultados del género femenino obtenidos en el año 2015 y en el año 2016 o 2017, divididos por edad, se presentan los gráficos 13 y 14 respectivamente, mientras que en los gráficos 15 y 16 se muestran los resultados obtenidos de velocidad de sedimentación globular obtenidos para los pacientes masculinos en los años 2015 y 2016 o 2017 respectivamente.

Tabla 11. Valores de concentración de Proteína C reactiva (PCR) obtenidas en el año 2015 así como la evaluación realizada en el año 2016 o inicios del 2017

Paciente	Proteína C reactiva (mg/ L)	
	2015	2016 -2017
1	15	15,3
2	16,4	17,1
3	14,1	14,3
4	12,8	12,2
5	14,1	14,7
6	13,2	13,2
7	13,6	12,2
8	13,2	13,2
9	13,9	13,4
10	14,3	15,5
11	10,9	10,3
12	14,9	15
13	15,6	16,7
14	14,5	14,2
15	9,9	12,8
16	13,1	13,6
17	14,1	14,7
18	13,3	13,4
19	11,1	10,1
20	13	13,3
21	13,6	14,5
22	12,9	11,4
23	7,6	12,7
24	14,9	36
25	13,5	11,9
26	15,7	14,4
27	13,2	13,9
28	15,4	15,1
29	15,7	17,1
30	16	16,6
31	14,2	13,7
32	16,2	16
33	13,5	13,5
34	13,1	12,6
35	14	14,7
36	14	13,2
37	12,7	13,7
38	14,8	14,8

Paciente	Proteína C reactiva (mg/ L)	
	2015	2016-2017
39	15,8	15,1
40	13,2	11,9
41	13,2	13,9
42	15,4	15,5
43	13,7	13,8
44	15,8	15,5
45	15,7	16,2
46	11,9	12,9
47	11,7	12,9
48	15,1	16
49	13,5	13
50	17,8	
51	14,1	15,7
52	15,5	16
53	15	14,3
54	15,7	17,2
55	14	14,8
56	11,4	16
57	12,8	12,4
58	13,7	14,2
59	14,4	13,7
60	14,4	13,8
61	14,9	14,2
63	15,4	15,7
62	15,1	13,4
64	15,6	14,8
65	12,6	12,1
66	15,1	15,5
67	16,2	18,2
68	13,1	13,1
69	16,8	17,6
70	13,9	13,1
71	16	14,8
72	18,1	17,1
73	15,5	14,8
74	13,5	14,8
75	15,8	15,7
Total	1063,4	1080,7

Promedio	14,1787	14,6041
----------	---------	---------

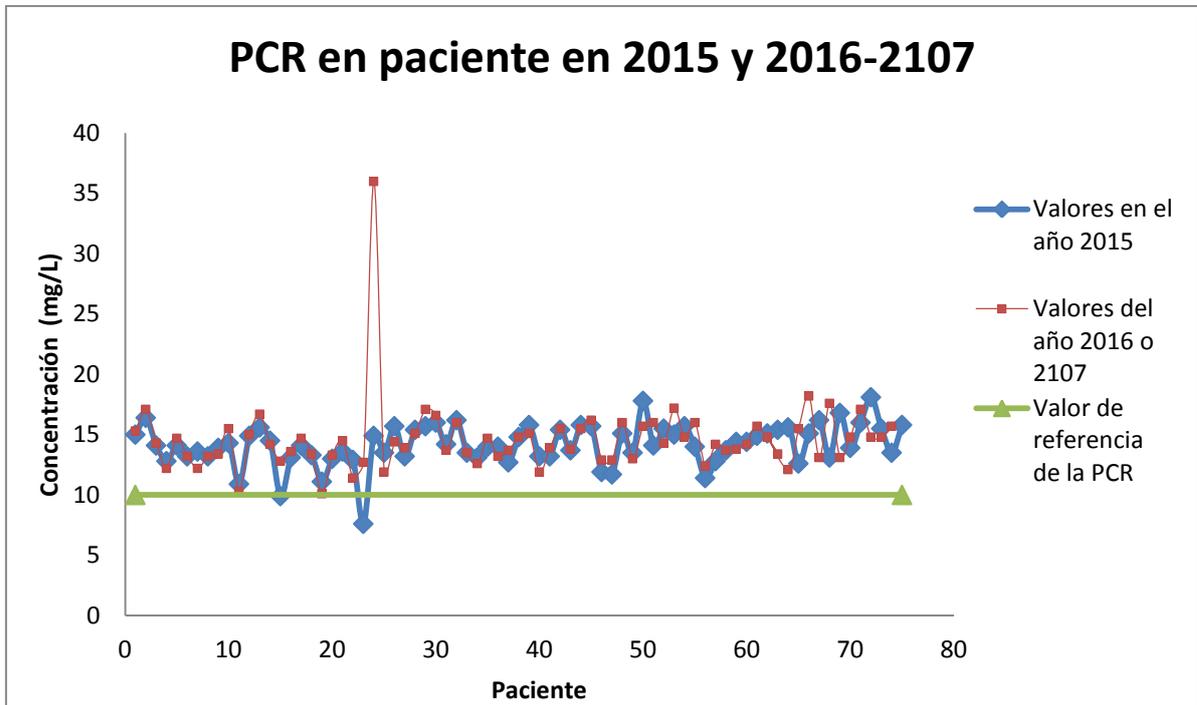


Gráfico 12. Valores de concentraciones (mg/L) de proteína C reactiva (PCR). Los datos pertenecen a pruebas en pacientes realizadas durante el año 2015 y el periodo en los años 2016-2017, así como su valor de referencia.

Tabla 12. Valor de Velocidad de Sedimentación Globular en pacientes del sexo femenino (F) y masculino (M) en el año 2015 y durante el último examen realizado en 2016 o 2017, divididos en pacientes menores de 50 años y pacientes mayores de 50 años (en color amarillo).

Paciente (F)	Velocidad de sedimentación globular (mm/h)		Paciente (M)	Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	
	2015	2016-2017		2015	2016-2017
1	0,41	0,78	2	0,1	0,1
3	0,46	0,06	13	0,24	0,09
4	0,1	5,19	14	2,45	3,31
5	0,11	0,24	17	0,1	0,4
6	0,71	2,1	22	3,81	0,1
7	1,22	0,66	28	1,83	1,78
8	0,1	0,49	29	0,91	0,12

9			30	0,29	
10	2,28	0,11	32	0,1	0,13
11	1,88	0,87	38	3,49	1,65
12	0,1	0,28	40	0,28	0,27
15	0,59	1,21	42	0,42	0,46
16	0,56	0,16	44	0,34	0,57
18	0,23	0,07	45	0,21	0,24
19	0,23	4,98	50	1,5	
20	0,27	0,17	51	0,21	0,37
21	0,34	1,04	52	0,69	0,79
23	0,92	0,19	54	0,23	0,11
24	0,18	0,42	62		0,06
25	0,1	0,13	63	0,1	0,16
26	0,18	0,46	64	0,18	0,92
27	0,19	0,17	67	0,63	0,09
31	0,17	0,31	68	0,7	0,43
33	0,2	0,18	69	0,4	0,12
34	0,1	0,35	71	2,48	5,32
35	0,52	0,17	72	0,06	0,13
36	0,61	1,01	75	1,64	0,4
37	0,21	0,12	Sumatoria ≤50 años	11,43	12,2
39	0,15	0,22	Sumatoria >50 años	11,96	5,92
41	1,33	0,88	Promedio ≤50 años	1,27	1,525
43	0,16	1,26	Promedio >50 años	0,703529412	0,348235294
46	0,1	0,14			
47	1,16	1,48			
48	0,96	0,14			
49	0,94	1,28			
53	0,59	0,59			
55	0,96	0,42			
56	2,3	0,44			
57	0,49	0,32			
58	0,28	0,11			
59	0,33	5,1			
60	0,16	1,35			
61	0,54	1,48			
65	0,21	0,18			
66	0,57	0,3			
70	0,92	2,88			

73	0,1	0,2
74	0,28	0,34
Sumatoria ≤50 años	7,27	14,43
Sumatoria >50 años	18,23	26,6
Promedio ≤50 años	0,1547	0,3070 ± 1,1237
Promedio >50 años	0,3963	0,5783 7

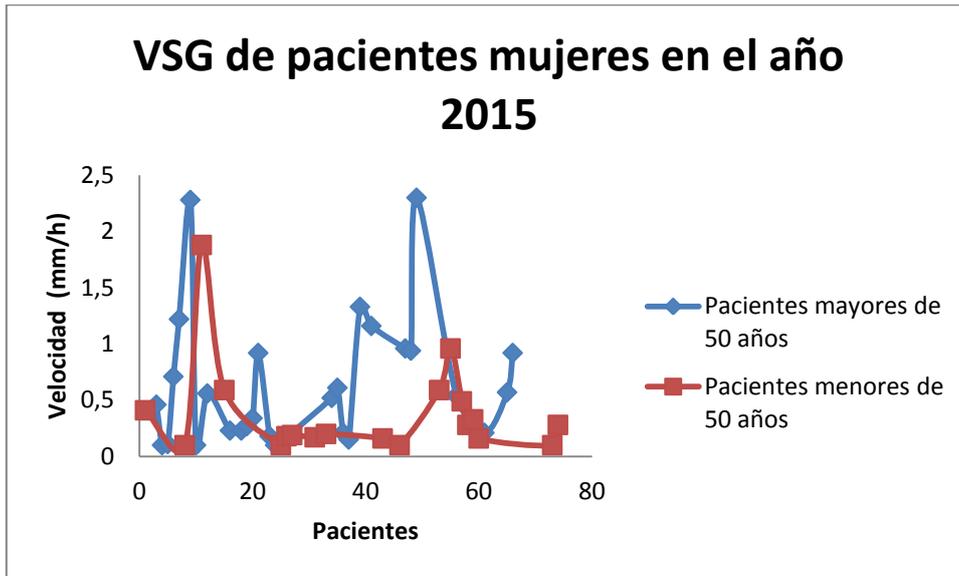


Gráfico 13. Valores de velocidad (mm/h) de sedimentación globular (VSG) en pacientes mujeres durante el año 2015.

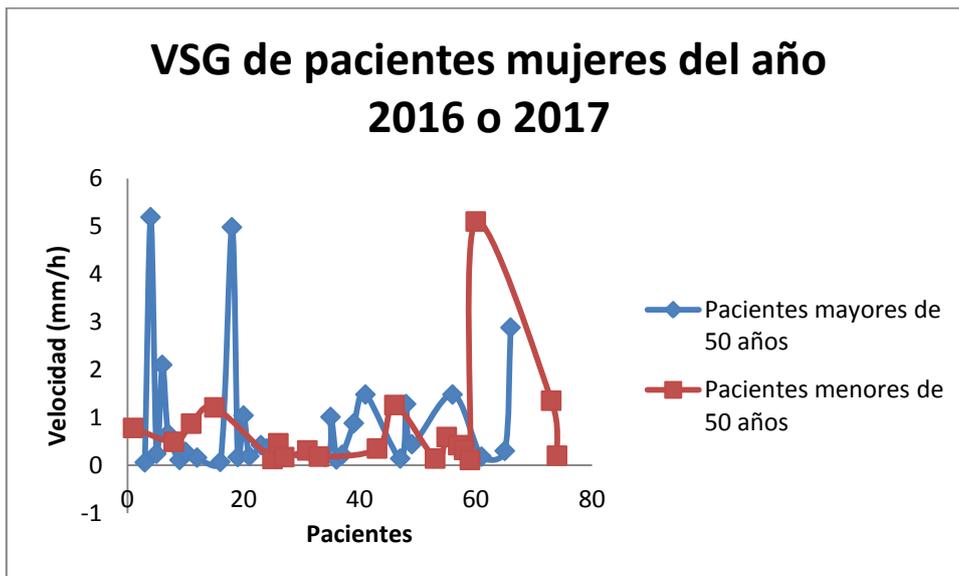
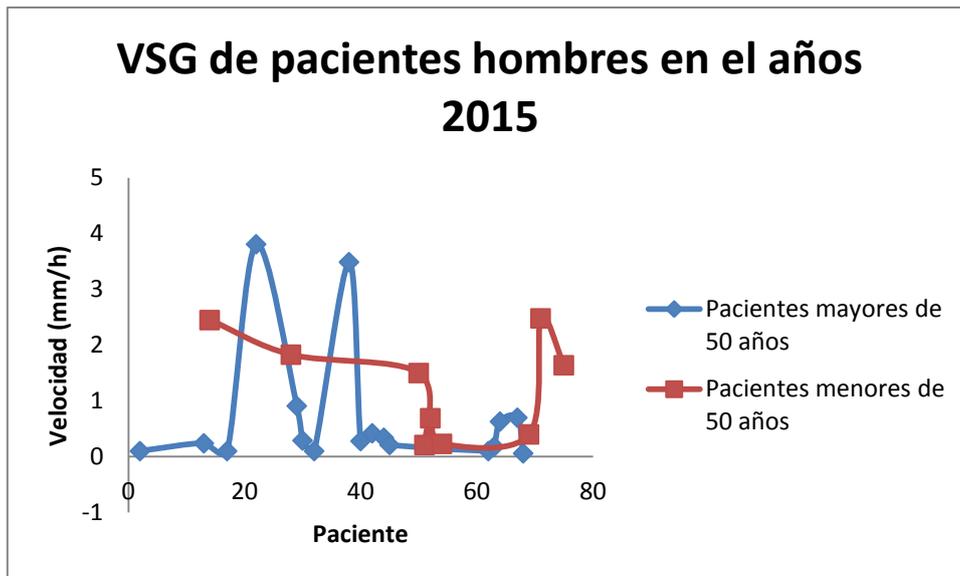
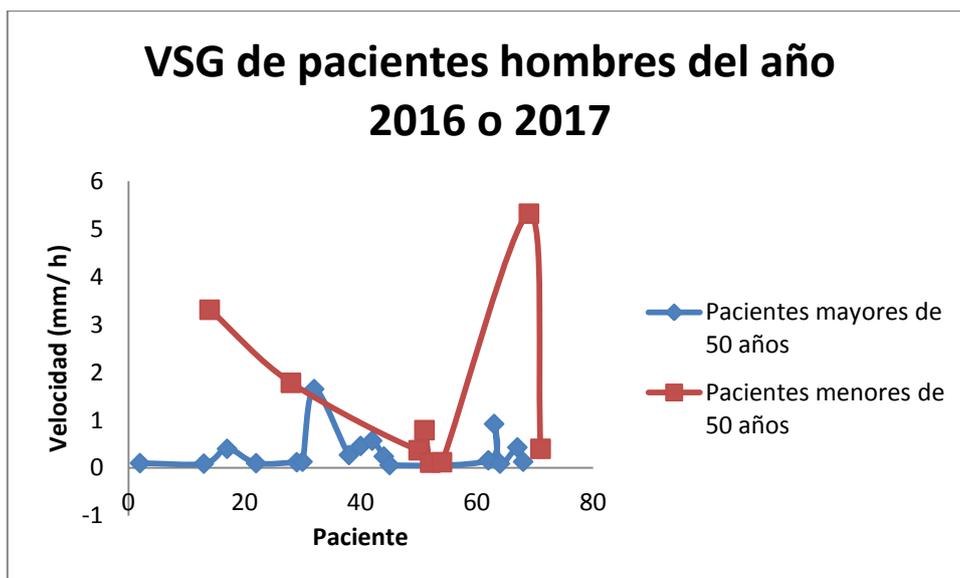


Gráfico 14. Valores de velocidad (mm/h) de sedimentación globular (VSG) en pacientes mujeres durante el año 2016 o 2017.



Gráfica 15. Valores de velocidad (mm/h) de sedimentación globular en pacientes hombre durante el año 2015.



Gráfica 16. Valores de velocidad (mm/h) de sedimentación globular (VSG) en pacientes hombre durante el año 2016 o 2017.

10. DISCUSIÓN.

El estudio contó con una cohorte de 75 pacientes. Los datos de la tabla 2 muestran que 67 de los pacientes presentan algún tipo de trastorno artrítico, dentro de los cuales 16 pacientes son hombres (23,8%) y 51 son mujeres (76,2%), figura 2. Datos epidemiológicos procedentes del Colegio Mexicano de Reumatología indican que los trastornos artríticos se manifiestan en un hombre por cada seis mujeres, lo cual no está muy alejado a la realidad de nuestra población (Cardiel et al., 2014). En tanto a casos de pacientes que presentan psoriasis se identificaron 13, en la figura 2 es mostrado el porcentaje, nueve hombres (69,2%) y cuatro mujeres (30,8%) que son parte de esta cohorte y padecen esta enfermedad. En esta patología no hay una clara predisposición de género (Parisi, Symmons, Griffiths, Ashcroft, & Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team, 2013). Del total de la cohorte de pacientes, al 61.3% les fue diagnosticada artritis reumatoide, 16% espondilitis anquilosante, un 13.3% con psoriasis, 6.7% artritis psoriásica y 5.3% presenta artritis idiopática juvenil. En la gráfica 1 se expone la edad de los pacientes que va con un mínimo de 31 años y un máximo de 84 años, por lo tanto nuestra cohorte contó tanto pacientes geriátricos (≥ 65 años) como adultos (entre 18 años y 64 años), siendo la población geriátrica (la cual representó un 17.3% del total de la cohorte) de las más susceptibles a presentar una cantidad considerable de problemas durante el tratamiento debido a cambios en la farmacocinética, un mayor número de comorbilidades, ser más propensos a infecciones, etc., lo que aumenta la polimedicación; generando un riesgo más alto de presentar interacciones medicamentosas y reacciones adversas al medicamento.

Todos los pacientes en el estudio contaron con un tiempo mayor a un año de estar bajo tratamiento de su padecimiento inflamatorio, lo cual incrementó el riesgo de presentar una RAM. Un claro ejemplo es la administración de AINEs como el paracetamol, cuyas RAMs son dosis tiempo dependiente. Otro ejemplo y el más frecuente debido a su uso, es el de los fármacos inmunomoduladores que generan una gran cantidad de infecciones, pero son fármacos primordialmente utilizados para disminuir la actividad o remisión tanto de trastornos artríticos como psoriasis. Una condición patológica que

probablemente pudo afectar a la farmacoterapia de los pacientes es la obesidad en cierto grado que se presentó en 19 de ellos, como se puede ver en la tabla 2. En pacientes con obesidad se suelen presentar varias modificaciones en parámetros farmacocinéticos debido al impacto en la distribución de fármacos liposolubles en tejido graso, alteraciones en la absorción, aclaramiento, por decir algunas, al igual la introducción de polimedición para el tratamiento en el control de peso, aumentando así el riesgo de generarse interacciones medicamentosas. Además la obesidad puede impactar de manera directa en una patología inflamatoria por la presencia de una mayor expresión de interleucina 6 (IL-6) y el efecto del peso sobre las articulaciones. La probabilidad de riesgo de desarrollo de más comorbilidades vinculadas con la obesidad, como lo son diabetes mellitus tipo 2 o hipertensión, están presentes en gran parte de nuestra cohorte de pacientes, cobrando un papel muy relevante gracias a su contribución tanto en su trastorno autoinmunitario así como al aumento de la polimedición.

Del total de pacientes, 30 de ellos generó alguna comorbilidad (tabla 3). En 10 pacientes se presentaron cuadros de insuficiencia cardíaca o eran propensos a adquirirla, 12 manifestaron trastornos hematológicos y/o problemas hepáticos de los cuales 3 fueron causados por virus de hepatitis A y 2 por virus de hepatitis C, 10 de ellos tuvieron infecciones de los cuales 6 fueron infecciones graves latentes y 2 infecciones graves reactivas, por último se encontraron 2 casos de malignidad de tiroides durante el tratamiento. Aquellos pacientes que presentaron alguna comorbilidad derivada del trastorno primario como lo son la uveítis, el síndrome de Sjögren, fibromialgia, problemas tiroideos, sinovitis y la neumopatía intersticial. Entre otras comorbilidades importantes estuvieron aquellas que generan daño a nivel hepático como la cirrosis, esteatosis hepática, hepatitis A y C ya que estas enfermedades afectan al metabolismo de una gran cantidad de fármacos lo que repercute en su eliminación, en la acción terapéutica y probablemente en la toxicidad. (Stirnemann et al., 2010). Se han reportado casos de cáncer producido en pacientes bajo terapia con FARME, pero esta información se encuentra sesgada por factores que incluyen a la misma enfermedad inflamatoria, y que ya fueron mencionados, que aumentan el riesgo de algunas variables de

cáncer, entre otros factores propios del individuo como la predisposición genética (Cardiel et al., 2014)

Por el tipo de comorbilidades que se presentaron, particularmente anemia, diabetes y daño hepático existe un mayor riesgo de presentar interacciones medicamentosas en esta cohorte de pacientes son grandes.

En la tabla 4 se proporcionaron las interacciones medicamentosas ocurridas en pacientes a los que se les fue detectada sospecha de reacciones adversas. El análisis realizado a partir del sistema UpToDate mostró diferentes interacciones medicamentosas en las cuales el metotrexato fue el más relacionado con las mismas. Además un gran porcentaje de interacciones se clasificó como tipo D y X lo que indica la necesidad de considerar el cambio de la farmacoterapia o evitar la combinación por la severidad de esta, respectivamente. Comparando las sospechas de reacciones adversas con las posibles interacciones medicamentosas en búsqueda de encontrar una relación, se observa que en el caso de la interacción de indometacina y enalapril (paciente 5) se ha demostrado que la combinación de un AINE con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) reduce la eficacia del inhibidor de la ECA (Ogihara et al., 1981). Dado que la interacción medicamentosa no es congruente con la sospecha de reacción adversa (daño dermatológico, ver la tabla 6), así que se descarta.

En interacciones del risedronato y omeprazol (paciente 6), para risedronato de liberación retardada, se debe evitar la combinación con antiácidos, antagonistas de los receptores H₂ (H₂RA) e inhibidores de la bomba de protones, ya que la concentración sérica máxima (C_{max}) como el ABC del risedronato de liberación retardada aumentan en un 60% y 22%, respectivamente (Kinov & Boyanov, 2012). Al comparar los efectos tóxicos de risedronato no se encontró relación alguna con lo reportado en la sospecha de RAM por trastorno inmunológico por lo que se descartó.

Existen reportes en la literatura que indican que la farmacocinética de metotrexato se ve alterada en presencia de los inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol (Beorlegui et al., 2000) dando lugar a un

incremento en los niveles de metotrexato y por ende podría incrementar la toxicidad. Esta posible interacción se dio en los pacientes 7, 44, con daño dermatológico, y en los pacientes 37 y 44 (nuevamente), que presentaron daño a nivel gastrointestinal, y el 74, con daño hepático. Tomando en cuenta que el sistema UpToDate clasificó a esta interacción como de grado C (gravedad fiable moderada), se propone el llevar un monitoreo adecuado en pacientes bajo tratamiento con este tipo de terapia.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) presentan diversos efectos sobre la farmacocinética del metotrexato (Iqbal et al., 1998), esta posible interacción se encontró en los pacientes 37 y 44 que presentaron un daño gastrointestinal, en los pacientes 41 y 44 con daño dermatológico así como el paciente 74 al cual se le diagnosticó daño hepático, sin embargo al emplear un AINE selectivo de COX-2 como es el celecoxib, se minimiza el riesgo de presentar una interacción con lo cual se pone en duda el efecto de la interacción.

Estudios retrospectivos de casos y controles y cohortes han reportado asociaciones estadísticamente significativas entre el uso concomitante de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y AINE y el riesgo de hemorragia gastrointestinal, (de Jong, van den Berg, Tobi, & de Jong-van den Berg, 2003). Tomando en cuenta lo anterior, la interacción de leflunamida con celecoxib podría estar asociada con el daño a nivel gastrointestinal reportado en el paciente 37, sin embargo UpToDate la clasifica como C, así que se sugiere llevar un monitoreo cercano de la terapia.

Con la información de interacciones medicamentosas se observó una mayor relación para fundamentar que la sospecha de RAM en los pacientes 37, 44 y 74, fue debida a una interacción medicamentosa Además se detectaron varias interacciones que representan un riesgo latente dentro de la farmacoterapia de la cohorte de pacientes.

Al evaluar la notificación de sospecha de RAM se encontró que la calidad de la información recolectada en expedientes clínicos fue de grado tres, el cual es el grado de mayor jerarquía debido a que el llenado de las hojas de sospechas

de reacción adversas fue realizado de manera completa, lo cual hace pensar que el personal del Hospital fue entrenado para llevar a cabo esta actividad. Parte de esta información se puede observar dentro de la tabla 5 que muestra número de sospechas de RAMs por paciente, gravedad y su relación causal respectivamente.

Con respecto a la gravedad de las sospechas de reacciones adversas, en el gráfico 3 se observó que, la mayoría de las posibles reacciones adversas repercuten en la salud de los pacientes y sólo el 3% tienen un efecto negativo leve. Relacionando las comorbilidades de pacientes en los que se presentó alguna reacción adversa se intuye que en el caso del paciente 74 la hepatotoxicidad puede estar asociada a que padece hepatitis A.

Al emplear el algoritmo de Naranjo (gráfico 2), el mayor porcentaje de sospechas cayeron dentro de la categoría de reacciones “posibles”. Ello se debe a que para obtener un puntaje alto que indique que la reacción probable, se requiere contar con valores de laboratorio, uso de placebos y valores de concentraciones de fármaco en sangre y no se contaba con estos datos. Además, como se ve en la tabla 4, existió un factor muy importante que es la administración de otros fármacos, entre ellos el metotrexato, el cual fue administrado en la mayoría de los pacientes y estuvo presente en los casos donde se presentó una sospecha de RAM. El metotrexato es considerado un medicamento de alerta alta, debido ya que presenta numerosas interacciones y reacciones adversas.

Existieron dos reacciones adversas a medicamento comprobadas por algoritmo de Naranjo que se presentan en la tabla 6. Se trata de efectos graves, la reactivación del virus de la hepatitis B (paciente 58) y una infección bacteriana grave (paciente 15). En el gráfico 4 se puede observar la problemática que representa el manejo terapéutico de los pacientes bajo estudio, la severidad de los posibles efectos adversos producidos por medicamentos como metotrexato y sulfasalazina, que son fármacos modificadores de la respuesta inmunitaria y formaron parte del tratamiento.

Para el estudio se recopilaron datos de laboratorio que apoyen en la estructuración de un criterio más acertado sobre la seguridad y eficacia de la

farmacoterapia. Las pruebas de función hepática empleando la medición la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) pueden hacer que ciertos diagnósticos sean más o menos probables. ALT es un marcador más específico de lesión hepática en comparación con AST. En la tabla 7 y la tabla 8 se presentan los datos de AST y ALT, respectivamente. En el gráfico 5 se puede apreciar que la mayor parte de resultados de AST en hombres tanto en el año 2015 como los resultados del 2016-2017 cayeron dentro del rango de referencia (10-40 u/L), sin diferencia marcada entre ambos periodos. Al analizar los resultados de la tabla 7 y del gráfico 6 se encuentra que las pacientes mujeres tampoco caían fuera del rango de referencia (9-32 u/L), sin haber diferencia marcada en los resultados del año 2015 y los del 2016-2017.)

Las concentraciones de ALT en pacientes femeninos indican que el promedio en el 2015 se encontró fuera del rango de referencia (14-25 U/L), mientras que del 2016 al 2017, a pesar de no ser un valor muy lejano, estuvo nuevamente dentro del rango de referencia. En el gráfico 7 se observó que la mayor parte de la dispersión cayó fuera del rango de referencia. En el caso de los hombres, los valores promedio de ALT tanto en el 2015 como del 2016 al 2017 cayeron dentro del rango de referencia (29-33 U/L). En el gráfico 8 se aprecia claramente que la mayor parte de los valores de ALT se encontraron fuera del rango de referencia, particularmente los valores del 2015, que apuntan a valores fuera del intervalo de rango de referencia indicando un posible daño en el organismo. Comparando los valores de AST con los de ALT, se observó que ningún valor de AST se localizó por debajo del límite inferior del rango de referencia, comportamiento que no ocurre en el caso de ALT, en donde los valores caen fuera de los extremos del rango de referencia, esto debido a que la AST al ser menos específica detecta un mayor daño en células, daño que puede ser ocasionado por inflamación, la cual está presente en toda nuestra cohorte.

La fosfatasa alcalina (ALP), es otra enzima relevante en un perfil hepático. En la tabla 9 se muestra durante el 2015, los valores de ALP en mujeres estuvieron fuera del rango de referencia, con desviaciones estándar altas. Para

los hombres una mayor cantidad de valores se encontraron dentro del rango de referencia (gráfico 10) que en comparación con mujeres (gráfico 9).

Para considerar un daño hepático por colestasis los valores más cercanos a ello son los de los pacientes 18 y 68 durante el 2015, pero al no existir algún otro nivel enzimático fuera de los valores de referencia se descarta dicho daño, pero se sugeriría un monitoreo más cercanos tomando en cuenta AST y ALT como pruebas de apoyo para identificar un posible problema hepático. La paciente 18 fue diagnosticada con AR, presenta comorbilidades tales como sinovitis, la cual es una complicación que surge a partir de la AR. Dado a que no se le fue atribuida ninguna sospecha de RAM, la elevación de la ALP pudo deberse por daño óseo producido a causa de la AR ya que ninguna otra prueba de laboratorio indica datos patológicos, se sugiere un seguimiento más cercano por parte del personal médico. El paciente 68 de sexo masculino con diagnóstico de AR, presentó una infección grave latente para lo cual tuvo que recibir el tratamiento adecuado antes de continuar con el tratamiento inmunorregulador, ninguna de las otras pruebas de laboratorio utilizadas para vigilar el daño hepático se encuentran dentro niveles patológicos, así que se descarta una colestiasis debido a una falta de evidencias que lo respalden y se atribuye la elevación de ALP por otros factores.

En relación con los valores del promedio de bilirrubinas totales (tabla 10) se encontraron dentro del rango de valores de referencia. En el caso de los exámenes realizados del 2016-2017, los valores se encuentran ligeramente fuera de lo normal, pero no representan una señal de alerta, esto se puede apreciar de mejor manera a partir de la gráfica 11, siendo los pacientes 73 y 75 los que presentan los valores más lejanos al rango de referencia. La paciente 73 con diagnóstico de AR, presentó una infección por VHA. El incremento de las bilirrubinas podría deberse a una hepatitis no controlada, sin embargo no se puede asegurar que esta sea la causa definitiva ya que las demás pruebas enzimáticas no presentaron niveles anormales.

En la tabla 11 se observó que el promedio de las concentraciones de proteína C reactiva durante los periodos de 2015 y 2016-2017 se encontraban por encima del valor de referencia que es ≤ 10 mg/L (Vanderschueren et al., 2006).

Examinando los valores de la gráfica 12, las concentraciones de PCR en 2015 y 2016-2017 fueron muy similares, refiriendo a que no hay una disminución acertada de la inflamación. Enfermedades reumáticas (como lo son la AR, AIJ, EA, AP), elevan los valores de PCR indicando la presencia de inflamación. Otro factor que puede influir en dicha elevación de los valores por arriba de 10 mg/L es la presencia de infección bacteriana y en menor medida a una vírica, lo cual es de llamar la atención y se tendría que tener un seguimiento más cercano sobre este problema debido a la susceptibilidad que tienen los pacientes que reciben tratamiento con FARME (Gonz & Restrepo, 2010).

La presencia de niveles anormales de PCR por sí solos no pueden correlacionarse de manera directa con la progresión de la enfermedad inflamatoria, por lo que se utiliza el volumen de sedimentación globular, que si bien es menos específica, una elevación de sus valores en conjunto con los de la PCR dará un reflejo más específico a una inflamación producida en dichas patologías (Fernández Suárez María Jesús Llorente Alonso, 2012). Por ello son obtenidos en la tabla 12 los valores de VSG para corroborar si se está logrando un control de la inflamación. Se identificaron a los pacientes hombres y mujeres divididos a su vez en pacientes menores de 50 años y mayores de 50 años, en ella se observó que ocurre lo contrario que con las concentraciones de PCR, los niveles de VSG están muy por debajo de los valores patológicos en cualquiera de los niveles en la cohorte estudiada. Se encontró que los valores de VSG son ligeramente mayores en pacientes mujeres que en hombres, se puede apreciar de mejor dentro de los gráficos 13, 14, 15 y 16, lo cual es lógico debido a que tanto la edad como el sexo son factores importantes en la diferencia de niveles de VSG.

11. CONCLUSIÓN.

Se evaluó la eficacia y seguridad en una cohorte de pacientes con trastornos artríticos y psoriasis mediante el desarrollo de un estudio retrospectivo del cual se concluye que la farmacoterapia cuenta con un margen de seguridad adecuado para la prevención de daños hepatológicos en pacientes. Por otro lado, para tomar una decisión sobre la eficacia en el cumplimiento del objetivo terapéutico (como lo es la remisión o disminución de la actividad de la enfermedad) es necesaria de una investigación más concreta que detalle no sólo la presencia de inflamación, ya que los datos obtenidos no son suficientes para tomar un criterio adecuado.

Se logró caracterizar a la cohorte de pacientes conforme a datos demográficos como sexo, edad, índice de masa corporal que tuviera un efecto sobre la farmacología o el estado de salud.

Se identificó la existencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes, siendo la DM, enfermedades cardíacas (hipertensión) y padecimientos tiroideos los que se diagnosticaron con mayor frecuencia. En lo que respecta a la terapia concurrente, el metotrexato, celecoxib y omeprazol fueron los fármacos que tuvieron un mayor número de posibles interacciones medicamentosas así como presencia dentro del tratamiento de las sospechas de reacción adversa al medicamento identificadas.

En lo referente a las RAMs, el 34% de los pacientes de la cohorte desarrolló alguna reacción adversa, siendo las infecciones en vías respiratorias y afecciones en piel y tegumentos, las más frecuentes. Las complicaciones hepáticas (hepatitis) y algunas infecciones bacterianas fueron las RAMs más severas. La calidad de la información fue buena en todos los casos (grado 3).

En relación a los valores clínicos implicados en el control de la enfermedad inflamatoria, se encontró que el valor de PCR alcanzó niveles inflamatorios considerados “patológicos” pero dado que no hay una correlación con VSG no es posible concluir sobre un aumento en la actividad de la enfermedad. El resto de los valores clínicos usados para la evaluación de la farmacoterapia (ALT, AST, ALP y Bb), se mantuvieron constantes o en rangos normales de

referencia, así que no hay problemas de daño hepático producido por los medicamentos usados.

12. BIBLIOGRAFÍA.

- Abasolo, L., Leon, L., Rodriguez-Rodriguez, L., Tobias, A., Rosales, Z., Maria Leal, J., ... Jover, J. A. (2015). Safety of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents for rheumatoid arthritis patients in real-life conditions. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(5), 506–513. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.11.003>
- Allison, M., Dhillon, A. P., Lewis, W., & Pounder, R. (1998). Epidemiology and Genetics. *Inflammatory Bowel Disease*, 5–10. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6275-9.00008-8>
- Bathon, J., Graves, J., Jens, P., Hamrick, R., & Mayes, M. (1987). The erythrocyte sedimentation rate in end-stage renal failure. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 10(1), 34–40. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3605082>
- Beorlegui, B., Aldaz, A., Ortega, A., Aquerreta, I., Sierrasesúmeaga, L., & Giráldez, J. (2000). Potential Interaction between Methotrexate and Omeprazole. *Annals of Pharmacotherapy*, 34(9), 1024–1027. <https://doi.org/10.1345/aph.19094>
- Campbell, S. E., Seymour, D. G., Primrose, W. R., & ACMEPLUS Project. (2004). A systematic literature review of factors affecting outcome in older medical patients admitted to hospital. *Age and ageing*, 33(2), 110–5. <https://doi.org/10.1093/ageing/afh036>
- Cañamares-Orbis, I., Cortijo-Cascajares, S., García-Muñoz, C., Goyache-Goñi, M. P., & Ferrari-Piquero, J. M. (2014). Implantación de un sistema de trazabilidad en el área de farmacia oncológica en un hospital de tercer

nivel. *Revista de Calidad Asistencial*, 29(1), 58–59.
<https://doi.org/10.1016/j.cali.2013.04.005>CartaalDirector

Cardiel, M. H., Díaz-Borjón, A., Vázquez del Mercado Espinosa, M., Gámez-Nava, J. I., Barile Fabris, L. A., Pacheco Tena, C., ... Espinosa Morales, R. (2014). Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica*, 10(4), 227–240.
<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.10.006>

Casas, J. P., Shah, T., Hingorani, A. D., Danesh, J., & Pepys, M. B. (2008). C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *Journal of internal medicine*, 264(4), 295–314. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02015.x>

Chang, C. Y., & Schiano, T. D. (2007). Review article: drug hepatotoxicity. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 25(10), 1135–51.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03307.x>

COFEPRIS. Guía de farmacovigilancia en investigación clínica (2016).

Dafna D. Gladman, M. (2013). Psoriatic arthritis- ClinicalKey. Recuperado el 3 de septiembre de 2017, a partir de https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#!/content/medical_topic/21-s2.0-1014911

De, C. N., Ma, Q., & Becerril, C. (s/f). FARMACOVIGILANCIA, 1–40.

de Jong, J. C. F., van den Berg, P. B., Tobi, H., & de Jong-van den Berg, L. T. W. (2003). Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *British journal of clinical pharmacology*, 55(6), 591–5. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814454>

Fernández Suárez María Jesús Llorente Alonso, A. (2012). DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE. Recuperado a partir de <http://www.seqc.es/download/tema/7/3320/57682611/591166/cms/tema-6-diagnostico-y-seguimiento-de-la-artritis-reumatoide.pdf/>

- Fulton, M. M., & Allen, E. R. (2005). Polypharmacy in the elderly: a literature review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 17(4), 123–32. <https://doi.org/10.1111/j.1041-2972.2005.0020.x>
- Gavilán-Moral, E., Villafaina-Barroso, A., Jiménez-de Gracia, L., & Gómez Santana, M. del C. (s/f). [Polypharmacy in frail elderly patients: is deprescribing the answer?]. *Revista española de geriatría y gerontología*, 47(4), 162–7. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2012.01.003>
- George M. Brenner PhD y Craig W. Stevens PhD. (2018). Drugs for Pain, Inflammation, and Arthritic Disorders- ClinicalKey. En *Brenner and Stevens' Pharmacology*, (fifth, pp. 343–356). Elsevier. Recuperado a partir de <https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#!/content/book/3-s2.0-B978032339166500030X>
- Gnjidic, D., Le Couteur, D. G., Kouladjian, L., & Hilmer, S. N. (2012). Deprescribing trials: methods to reduce polypharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes. *Clinics in geriatric medicine*, 28(2), 237–53. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.006>
- Gonz, L. A., & Restrepo, F. M. (2010). Evaluación de la inflamación en el laboratorio Laboratory evaluation of inflammation. *Rev Colom Reumatol*, 17(1).
- Govindarajan, R., Perelló-Juncá, A., Parès-Marimòn, R. M., Serrais-Benavente, J., Ferrandez-Martí, D., Sala-Robinat, R., ... Rodríguez-Gallego, D. (2013). La gestión por procesos en la Farmacia Hospitalaria para la mejora de la seguridad del paciente. *Revista de Calidad Asistencial*, 28(3), 145–154. <https://doi.org/10.1016/j.cali.2012.09.002>
- Guerrero, G. A. M., & Lorenzana-Jiménez, M. (2009). Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 52(6), 260–264.
- Iqbal, M. P., Baig, J. A., Ali, A. A., Niazi, S. K., Mehboobali, N., & Hussain, M. A. (1998). The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis.

Biopharmaceutics & drug disposition, 19(3), 163–7. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9569999>

Juan Mas, A., Castañeda, S., Cantero Santamaría, J. I., Baquero, J. L., & del Toro Santos, F. J. (2017). Adherencia al tratamiento con fármacos moduladores de la enfermedad sintéticos en la artritis reumatoide. Resultados del estudio OBSERVAR. *Reumatología Clínica*, (xx). <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.10.001>

Kaplan, M. M. (2002). Alanine aminotransferase levels: what's normal? *Annals of internal medicine*, 137(1), 49–51. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093245>

Kay, J., Morgacheva, O., Messing, S. P., Kremer, J. M., Greenberg, J. D., Reed, G. W., ... Furst, D. E. (2014). Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis research & therapy*, 16(1), R40. <https://doi.org/10.1186/ar4469>

Kinov, P., & Boyanov, M. (2012). Clinical utility of risedronate in postmenopausal osteoporosis: patient considerations with delayed-release formulation. *International Journal of Women's Health*, 4, 167. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S18209>

Matthew, Bunyard. Richard, Brasington. Keith, M. Kathleen, M. Randolph, L. (2011). Ankylosing spondylitis- ClinicalKey. Recuperado el 3 de septiembre de 2017, a partir de https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#!/content/medical_topic/21-s2.0-1014910

Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428–35. <https://doi.org/10.1038/nature07201>

Nannipieri, M., Gonzales, C., Baldi, S., Posadas, R., Williams, K., Haffner, S. M., ... Mexico City diabetes study. (2005). Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetes care*, 28(7), 1757–62. Recuperado a partir de

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983331>

Ogihara, T., Maruyama, A., Hata, T., Mikami, H., Nakamaru, M., Naka, T., ... Kumahara, Y. (1981). Hormonal responses to long-term converting enzyme inhibition in hypertensive patients. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 30(3), 328–35. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6268347>

Parisi, R., Symmons, D. P. M., Griffiths, C. E. M., Ashcroft, D. M., & Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. (2013). Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of investigative dermatology*, 133(2), 377–85. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.339>

Ramírez, R., & Soto, N. (s/f). Estudios Pre-clínicos y Clínicos DIRECCIÓN EJECUTIVA DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS. COFEPRIS. Recuperado a partir de http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/ESTRUCTURA_DE_EXPEDIENTES/11_ESTUDIOS_PRE_Y_CLINICOS.pdf

Ranganath, V. K., Elashoff, D. A., Khanna, D., Park, G., Peter, J. B., Paulus, H. E., & Western consortium of practicing rheumatologists. (2005). Age adjustment corrects for apparent differences in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values at the onset of seropositive rheumatoid arthritis in younger and older patients. *The Journal of rheumatology*, 32(6), 1040–2. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15940764>

Richard P. Usatine, M. (2013). Psoriasis- ClinicalKey. Recuperado el 3 de septiembre de 2017, a partir de https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#!/content/medical_topic/21-s2.0-1014894?scrollTo=%23heading24

Romero, J. M. (2002). Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular, 39(tabla 4), 325–329.

Saag, K. G., Teng, G. G., Patkar, N. M., Anuntiyo, J., Finney, C., Curtis, J. R.,

- ... Furst, D. E. (2008). American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 59(6), 762–784. <https://doi.org/10.1002/art.23721>
- Shelton, P. S., Fritsch, M. A., & Scott, M. A. (2000). Assessing medication appropriateness in the elderly: a review of available measures. *Drugs & aging*, 16(6), 437–50. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10939308>
- Slade, G. D., Ghezzi, E. M., Heiss, G., Beck, J. D., Riche, E., & Offenbacher, S. (2003). Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in communities study. *Archives of Internal Medicine*, 163(10), 1172–1179. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.10.1172>
- Sorensen, L., Stokes, J. A., Purdie, D. M., Woodward, M., & Roberts, M. S. (2006). Medication management at home: medication risk factor prevalence and inter-relationships. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 31(5), 485–91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2006.00768.x>
- Sox, H. C., & Liang, M. H. (1986). The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Annals of internal medicine*, 104(4), 515–23. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3954279>
- Steven J. Spalding, M., & Michael Terry, M. (2012). Juvenile idiopathic arthritis- ClinicalKey. <https://doi.org/ICD-9>
- Stirnemann, G., Kessebohm, K., & Lauterburg, B. (2010). Liver injury caused by drugs: an update. *Swiss medical weekly*, 140, w13080. <https://doi.org/10.4414/smw.2010.13080>
- Vanderschueren, S., Deeren, D., Knockaert, D. C., Bobbaers, H., Bossuyt, X., & Peetermans, W. (2006). Extremely elevated C-reactive protein. *European journal of internal medicine*, 17(6), 430–3. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2006.02.025>

Yudkin, J. S., Stehouwer, C. D., Emeis, J. J., & Coppack, S. W. (1999). C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 19(4), 972–8. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10195925>

6	DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA:
Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio	

7	PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN:	
NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL).		TELÉFONO
Fecha de recepción en el laboratorio (a) Día _____ Mes _____ Año _____		¿Informado en el período estipulado? (a) <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
		¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b) <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
ORIGEN Y TIPO DEL INFORME		
LABORATORIO PRODUCTOR		PROFESIONAL
TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO <input type="checkbox"/> ESTUDIO		TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO
ORIGEN: PROFESIONAL DE LA SALUD <input type="checkbox"/> PACIENTE <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/> HOSPITAL <input type="checkbox"/>		ORIGEN: ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/>
NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.		

(a) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA AL LÁBORATORIO PRODUCTOR.

(b) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA UN PRÓFESIONAL.

LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL. ¿ESTÁ DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS?

SÍ NO

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL CENTRO DE CONTACTO CIUDADANO (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-386-24-66 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2393, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.

Anexo 2.

Interacciones medicamentosas ocurridas con Metotrexato (Datos del sistema UpToDate).

Medicamento	Efecto	Clasificación
Acitretina	Potencia el efecto hepatotóxico del metotrexato	X
Alitretinoína (sistémica):	Potencia el efecto hepatotóxico del metotrexato	C
BCG (intravesical)	Inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de BCG (intravesical)	X
BCG (intravesical)	Agentes mielosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de BCG (intravesical)	X
Secuestrantes de ácidos biliares	Disminuye de la absorción de metotrexato	C
Cefalotina	Disminuye del efecto terapéutico de Metotrexato	C
Cloranfenicol (oftálmico)	Potencia el efecto adverso / tóxico de los agentes mielosupresores	C
Ciprofloxacina (sistémica)	Aumenta la concentración sérica de metotrexato	C
Clozapina	Agentes mielosupresores pueden potenciar el efecto adverso / tóxico de Clozapine	C
Prueba cutánea de Coccidioides immitis	Inmunosupresores pueden disminuir el efecto diagnóstico de la prueba cutánea de Coccidioides immitis	C
Ciclosporina (Sistémico)	Aumenta la concentración sérica de metotrexato. Esto puede provocar náuseas, vómitos, úlceras orales, hepatotoxicidad y / o nefrotoxicidad. El metotrexato puede aumentar la concentración sérica de ciclosporina (sistémica). Esto puede provocar nefrotoxicidad	D
Deferiprona	Agentes mielosupresores pueden potenciar el efecto neutropénico de la deferiprona	X
Denosumab	Aumenta la concentración sérica de metotrexato. Manejo: El uso concurrente de dexketoprofeno con dosis de metotrexato de 15 mg / semana o más es desaconsejable. El uso con dosis más bajas de metotrexato solo debe realizarse con precaución y una mayor monitorización	D
Salicilato de dietilamina	Aumenta la concentración sérica de metotrexato	C

Dipirona	Potencia el efecto adverso / tóxico del metotrexato. El metotrexato puede potenciar el efecto adverso / tóxico de la dipirona. Específicamente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia puede aumentar	X
Fingolimod	Inmunosupresores pueden aumentar el efecto inmunosupresor de Fingolimod. Manejo: Evite el uso concomitante de fingolimod y otros inmunosupresores cuando sea posible. Si se combinan, controle estrechamente a los pacientes en busca de efectos inmunosupresores aditivos (p. Ej., Infecciones)	D
Foscarnet	Potenciar el efecto nefrotóxico de Methotrexate	X
Leflunomida	El metotrexato puede potenciar el efecto adverso / tóxico de la Leflunomida. Las preocupaciones particulares son un mayor riesgo de pancitopenia y / o hepatotoxicidad	C
Lenograstim	Los agentes antineoplásicos pueden disminuir el efecto terapéutico de Lenograstim. Manejo: Evite el uso de lenograstim 24 horas antes hasta 24 horas después de la finalización de la quimioterapia citotóxica mielosupresora	D
Lipegfilgrastim	Los agentes antineoplásicos pueden disminuir el efecto terapéutico de Lipegfilgrastim. Manejo: Evite el uso concomitante de lipegfilgrastim y quimioterapia citotóxica mielosupresora. Lipegfilgrastim debe administrarse al menos 24 horas después de la finalización de la quimioterapia citotóxica mielosupresora	D
Diuréticos de asa	El metotrexato puede disminuir el efecto terapéutico de los diuréticos de asa. Los diuréticos de asa pueden aumentar la concentración sérica de metotrexato. El metotrexato puede aumentar la concentración sérica de diuréticos de asa. Manejo: controle el aumento de los niveles de metotrexato y / o diuréticos de asa / toxicidad con el uso concomitante de estos agentes y monitoree los efectos terapéuticos disminuidos de los diuréticos de asa. Las reducciones de la dosis de metotrexato y / o diurético de asa pueden ser necesarias	D
Natalizumab	Inmunosupresores pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de Natalizumab. Específicamente, el riesgo de infección concurrente puede aumentar	X
Agentes antiinflamatorios no esteroideos	Pueden aumentar la concentración sérica de metotrexato. Manejo: se debe considerar la terapia antiinflamatoria alternativa siempre que sea posible, especialmente si el paciente está recibiendo dosis más altas y antineoplásicas de metotrexato	D
Palifermina	Potencia el efecto adverso / tóxico de los agentes antineoplásicos. Específicamente, la duración y la gravedad de la mucositis oral pueden aumentar. Manejo: No administre palifermina dentro de las 24 horas anteriores, durante la infusión o dentro de las 24 horas posteriores a	D

	la administración de la quimioterapia mielotóxica.	
Penicilinas	Aumentan la concentración sérica de Methotrexate	C
Pimecrolimus	Potencia el efecto adverso / tóxico de los inmunosupresores	X
Probenecid	Aumenta la concentración sérica de Methotrexate. Manejo: Evitar el uso concomitante de probenecid y metotrexato si es posible. Si se usan juntos, considere dosis menores de metotrexato y controle si hay evidencia de toxicidad por metotrexato	D
Roflumilast	Potencia el efecto inmunosupresor de los inmunosupresores	D
Salicilatos	Aumenta la concentración sérica de Methotrexate. Las dosis de salicilato usadas para la profilaxis de eventos cardiovasculares probablemente no sean motivo de preocupación.	D
Sulfasalazina	Potencia el efecto hepatotóxico de Metotrexato	C
Antibióticos de sulfonamida	Potencia el efecto adverso / tóxico del metotrexato. Tratamiento: considere evitar el uso concomitante de metotrexato y sulfametoxazol o trimetoprim. Si se usa concomitantemente, controle el desarrollo de signos y síntomas de toxicidad por metotrexato (p. Ej., Supresión de la médula ósea)	D
Tacrolimus (tópico)	Aumenta el efecto adverso / tóxico de los inmunosupresores	X
Trimetoprim	Potencia el efecto adverso / tóxico del metotrexato. Tratamiento: considere evitar el uso concomitante de metotrexato y sulfametoxazol o trimetoprim. Si se usa concomitantemente, controle el desarrollo de signos y síntomas de toxicidad por metotrexato (p. Ej., Supresión de la médula ósea)	D
Vacunas (inactivadas)	Inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de las vacunas (inactivadas). Manejo: la eficacia de la vacuna puede verse reducida. Complete todas las vacunas apropiadas para su edad al menos 2 semanas antes de comenzar un inmunosupresor. Si se vacunó durante la terapia inmunosupresora, revacunar al menos 3 meses después de la interrupción inmunosupresora	D
Vacunas (en vivo)	Metotrexato puede aumentar el efecto adverso / tóxico de las vacunas (en vivo). El metotrexato puede disminuir el efecto terapéutico de las vacunas (en vivo). Tratamiento: dosis bajas de metotrexato (0,4 mg / kg / semana o menos) no se considera suficientemente inmunosupresor para crear problemas de seguridad de la vacuna. Se deben evitar dosis más altas de metotrexato	D

X: Evitar combinación, D: Consideración la modificación de la terapia C: Controlar terapia.

Interacciones medicamentosas ocurridas con Leflonamida (Datos del sistema UpToDate).

Medicamento	Efecto	Clasificación
Amodiaquina	Los inhibidores de CYP2C8 pueden aumentar la concentración sérica de amodiaquina	X
BCG (intravesical)	Los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de BCG (intravesical)	X
Secuestrantes de ácidos biliares	Pueden disminuir las concentraciones séricas de los metabolitos activos de leflunomida. Manejo: a menos que se use esta combinación para mejorar intencionalmente la eliminación de leflunomida, considere una alternativa a los secuestrantes de ácidos biliares cuando sea posible. La separación de la administración de fármacos probablemente no sea efectiva para evitar esta interacción.	D
Carbón de leña, activado	Puede disminuir las concentraciones séricas de los metabolitos activos de leflunomida. Manejo: a menos que se use esta combinación para mejorar intencionalmente la eliminación de leflunomida, considere una alternativa al carbón cuando sea posible. La separación de la administración de fármacos probablemente no sea efectiva para evitar esta interacción	D
Clozapina	Los inductores de YP1A2 pueden disminuir la concentración sérica de clozapina.	C
Denosumab	Puede potenciar el efecto adverso / tóxico de los inmunosupresores. Específicamente, el riesgo de infecciones graves puede aumentar	C
Erlotinib	La leflunomida puede disminuir la concentración sérica de erlotinib. Manejo: Evite el uso concomitante de erlotinib y leflunomida si es posible. Si el uso concomitante es inevitable, aumente la dosis de erlotinib en incrementos de 50 mg a intervalos de 2 semanas hasta un máximo de 300 mg.	D
Fingolimod	Los inmunosupresores pueden aumentar el efecto inmunosupresor de Fingolimod. Manejo: Evite el uso concomitante de fingolimod y otros inmunosupresores cuando sea posible. Si se combinan, controle estrechamente a los pacientes en busca de efectos inmunosupresores aditivos (p. Ej., Infecciones)	D

Inmunosupresores	Puede potenciar el efecto adverso / tóxico de la Leflunomida. Específicamente, puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica, como pancitopenia, agranulocitosis y / o trombocitopenia. Manejo: Considere no usar una dosis de carga de leflunomida en pacientes que reciben otros inmunosupresores. Los pacientes que reciben tanto leflunomida como otro inmunosupresor deben controlarse para detectar la supresión de la médula ósea al menos una vez al mes. Excepciones: citarabina (liposomal)	D
Metotrexato	Puede potenciar el efecto adverso / tóxico de la Leflunomida. Las preocupaciones particulares son un mayor riesgo de pancitopenia y / o hepatotoxicidad	C
Natalizumab	Los inmunosupresores pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de Natalizumab. Específicamente, el riesgo de infección concurrente puede aumentar	X
Nivolumab	Los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de Nivolumab	D
Pimecrolimus	Puede potenciar el efecto adverso / tóxico de los inmunosupresores	X
Rifampin	Puede aumentar las concentraciones séricas del (los) metabolito (s) activo (s) de la Leflunomida	C
Roflumilast	Puede potenciar el efecto inmunosupresor de los inmunosupresores	D
Tacrolimus (tópico)	Puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los inmunosupresores	X
Teriflunomida	La leflunomida puede potenciar el efecto adverso / tóxico de la teriflunomida. La leflunomida puede aumentar la concentración sérica de teriflunomida	X
Tofacitinib	Los inmunosupresores pueden potenciar el efecto inmunosupresor de Tofacitinib. Manejo: Se permite el uso concomitante con dosis antirreumáticas de metotrexato o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (FAME), y esta advertencia parece enfocarse particularmente en inmunosupresores más potentes	D
Vacunas (inactivadas)	Los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de las vacunas (inactivadas). Manejo: la eficacia de la vacuna puede verse reducida. Complete todas las vacunas apropiadas para su edad al menos 2 semanas antes de comenzar un inmunosupresor. Si se vacunó durante la terapia inmunosupresora, revacunar al menos 3 meses después de la interrupción inmunosupresora	D

Vacunas (en vivo)	La leflunomida puede aumentar el efecto adverso / tóxico de las vacunas (en vivo). La leflunomida puede disminuir el efecto terapéutico de las vacunas (en vivo). Manejo: Las pautas de ACIP establecen que las vacunas atenuadas en vivo generalmente deben evitarse durante al menos 3 meses después del cese de la terapia inmunosupresora. Sin embargo, la ACR no recomienda evitar vacunas vivas en pacientes tratados con leflunomida	D
Antagonistas de la vitamina K (p. Ej., Warfarina)	La leflunomida puede potenciar el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K. La leflunomida puede disminuir el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K	C

X: Evitar combinación, D: Consideración la modificación de la terapia C: Controlar terapia.

Interacciones medicamentosas ocurridas con prednisona (Datos del sistema UpToDate).

Medicamento	Efecto de la interacción	Clasificación
Aldesleukin	Los corticosteroides pueden disminuir el efecto antineoplásico de Aldesleukin	X
Anfotericina B	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar el efecto hipopotasémico de la anfotericina B	C
Antiácidos	Puede disminuir la biodisponibilidad de los corticosteroides (oral). Manejo: Considere separar las dosis por 2 o más horas. Las tabletas con cubierta entérica de budesonida podrían disolverse prematuramente si se administran con medicamentos que reducen el ácido gástrico, con impacto desconocido sobre los efectos terapéuticos de la budesonida	D
Agentes antidiabéticos	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	C
Aprepitant	Puede aumentar la concentración sérica de corticosteroides (sistémica). Manejo: No se requiere ajuste de dosis para dosis únicas de 40 mg de aprepitant. Para otros regímenes, reduzca las dosis de dexametasona oral o de metilprednisolona en un 50% y las dosis de metilprednisolona IV en un 25%. Los regímenes antieméticos que contienen dexametasona reflejan este ajuste	D
BCG (intravesical)	Los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de BCG (intravesical)	X
Secuestrantes de ácidos biliares	Pueden disminuir la absorción de corticosteroides (oral)	C

Calcitriol (sistémico)	Los corticosteroides (sistémicos) pueden disminuir el efecto terapéutico del calcitriol (sistémico)	C
Ciclosporina (Sistémica)	Puede aumentar las concentraciones séricas del metabolito (s) activo (s) de Prednisana. Prednisona puede disminuir la concentración sérica de ciclosporina (sistémica). Prednisona puede aumentar la concentración sérica de ciclosporina (sistémica)	C
Desirudina	Los corticosteroides (sistémicos) pueden potenciar el efecto anticoagulante de la desirudina. Más específicamente, los corticosteroides pueden aumentar el riesgo hemorrágico durante el tratamiento con desirudina. Tratamiento: suspender el tratamiento con corticosteroides sistémicos antes del inicio de la desirudina. Si no se puede evitar el uso concomitante, controle a los pacientes que reciben estas combinaciones cuidadosamente para evidencia clínica y de laboratorio de anticoagulación excesiva	D
Desmopresina	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar el efecto hiponatémico de la desmopresina	X
Derivados de estrógenos	Puede aumentar la concentración sérica de corticosteroides (sistémica)	C
Fingolimod	Los inmunosupresores pueden aumentar el efecto inmunosupresor de Fingolimod. Manejo: Evite el uso concomitante de fingolimod y otros inmunosupresores cuando sea posible. Si se combinan, controle estrechamente a los pacientes en busca de efectos inmunosupresores aditivos (p. Ej., Infecciones)	D
Fluconazol	Puede aumentar la concentración sérica de Prednisona	C
Fosaprepitant	Puede aumentar la concentración sérica de corticosteroides (sistémica). El metabolito activo aprepitant es probablemente responsable de este efecto	D
Hialuronidasa	Los corticosteroides pueden disminuir el efecto terapéutico de la Hialuronidasa. Manejo: Los pacientes que reciben corticosteroides (particularmente en dosis más grandes) pueden no experimentar la respuesta clínica deseada a las dosis estándar de hialuronidasa. Se pueden requerir dosis mayores de hialuronidasa	D
Isoniacida	Los corticosteroides (sistémicos) pueden disminuir la concentración sérica de isoniacida	C
Leflunomida	Los inmunosupresores pueden potenciar el efecto adverso / tóxico de la Leflunomida. Específicamente, puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica, como pancitopenia, agranulocitosis y / o trombocitopenia. Manejo: Considere no usar una dosis de carga de leflunomida en pacientes que reciben otros inmunosupresores. Los pacientes que reciben tanto leflunomida como otro inmunosupresor deben	D

	controlarse para detectar la supresión de la médula ósea al menos una vez al mes	
Diuréticos de asa	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar el efecto hipocaliémico de los diuréticos de asa	C
Macimorelina	Los corticosteroides (sistémicos) pueden disminuir el efecto diagnóstico de la Macimorelina	X
Mifamurtida	Los corticosteroides (sistémicos) pueden disminuir el efecto terapéutico de la mifamurtida	X
Mitotano	Puede disminuir la concentración sérica de corticosteroides (sistémica)	D
Natalizumab	Los inmunosupresores pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de Natalizumab. Específicamente, el riesgo de infección concurrente puede aumentar	X
Agentes bloqueadores neuromusculares (no despolarizantes)	Pueden potenciar el efecto neuromuscular adverso de los corticosteroides (sistémicos). Puede ocurrir una mayor debilidad muscular, posiblemente progresando a polineuropatías y miopatías	D
Nicorandil	Los corticosteroides (sistémicos) pueden potenciar el efecto adverso / tóxico de Nicorandil. La perforación gastrointestinal se ha informado en asociación con esta combinación	C
Agentes antiinflamatorios no esteroideos (COX-2 selectivo)	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de los agentes antiinflamatorios no esteroideos (COX-2 selectivo)	C
Agentes antiinflamatorios no esteroideos (no selectivos)	Los corticosteroides (sistémicos) pueden potenciar el efecto adverso / tóxico de los agentes antiinflamatorios no esteroideos (no selectivos)	C
Pimecrolimus	Puede potenciar el efecto adverso / tóxico de los inmunosupresores	X
Quinolonas	Los corticosteroides (sistémicos) pueden potenciar el efecto adverso / tóxico de quinolonas. Específicamente, el riesgo de tendinitis y ruptura del tendón puede aumentar	C
Ritonavir	Puede aumentar la concentración sérica de Prednisona	C
Sargramostim	Los corticosteroides (sistémicos) pueden potenciar el efecto terapéutico de Sargramostim. Específicamente, los corticosteroides pueden mejorar los efectos mieloproliferativos del sargramostim	C
Tacrolimus (sistémico)	Los corticosteroides (sistémicos) pueden disminuir la concentración sérica de tacrolimus (sistémica). Por el contrario, al suspender el tratamiento con corticosteroides, las concentraciones de tacrolimus pueden aumentar	C

Tacrolimus (tópico)	Puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los inmunosupresores	X
Tesamorelin	Puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito (s) activo (s) de Prednisona	D
Tofacitinib	Los inmunosupresores pueden potenciar el efecto inmunosupresor de Tofacitinib. Manejo: Se permite el uso concomitante con dosis antirreumáticas de metotrexato o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (FAME), y esta advertencia parece enfocarse particularmente en inmunosupresores más potentes	D
Vacunas (inactivadas)	Los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de las vacunas (inactivadas). Manejo: la eficacia de la vacuna puede verse reducida. Complete todas las vacunas apropiadas para su edad al menos 2 semanas antes de comenzar un inmunosupresor. Si se vacunó durante la terapia inmunosupresora, revacunar al menos 3 meses después de la interrupción inmunosupresora	D
Vacunas (en vivo)	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de las vacunas (en vivo). Los corticosteroides (sistémicos) pueden disminuir el efecto terapéutico de las vacunas (en vivo). Manejo: Las dosis equivalentes a menos de 2 mg / kg o 20 mg por día de prednisona administrada durante menos de 2 semanas no se consideran suficientemente inmunosupresoras para crear problemas de seguridad de la vacuna. Se deben evitar dosis más altas y duraciones más largas	D
Warfarina	Los corticosteroides (sistémicos) pueden potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina	C

X: Evitar combinación, D: Consideración la modificación de la terapia C: Controlar terapia.