UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLÁN

"Detección, Análisis y Seguimiento de Reacciones Adversas Medicamentosas en el Sistema Hepático de Pacientes Hospitalizados en Servicios Quirúrgicos de un Hospital de Alta Especialidad"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

LICENCIADA EN FARMACIA

PRESENTA

LESLY JOCELYN MENDOZA CRUZ

ASESORAS

M en F.C María Eugenia R. Posada Galarza

QFB. Priscila Rubí Sánchez Buenfil

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2022

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

Índice

1 INTRODUCCIÓN

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL
2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

3 GENERALIDADES

3.1 FARMACIA CLÍNICA

3.2 ATENCIÓN FARMACÉUTICA
3.2.1 ELEMENTOS Y RESPONSABILIDADES DEL PROFESIONAL FARMACEUTICO
3.2.2 CARACTERISTICAS DE LA ATENCIÓN FARMACEUTICA
3.2.3 INFRAESTRUCTURA PARA EL DESARROLLO DE LA ATENCIÓN FARMACEUTICA
3.2.4 PERSONAL
3.2.5 METODOLOGÍA PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS ACTIVIDADES DE LA AF
3.2.6 INDICACIÓN FARMACEUTICA
3.2.7 CONCILIACION DE LA PRESCRIPCIÓN
3.2.9 IDONEIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN
3.2.9 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO
3.2.10 ANAMNESIS FARMACOLÓGICA
3.2.11 PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN
3.2.12 ERFIL FARMACOTERAPÉUTICO

3.3 FARMACOVIGILANCIA
3.3.1 ANTECEDENTES
3.3.2 DEFINICIÓN
3.3.3 PROGRAMA INTERNACIONAL DE VIGILANCIA
3.3.4 FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO
3.3.5 NOM 220

3.4 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
3.4.1 CLASIFICACIÓN DE RAM´S
3.4.2 DEFINICIÓN Y TIPOS DE ALGORITMOS

3.5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
3.5.1CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
3.5.1.1 CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A LA PROBABILIDAD DE INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA.
3.5.1.2 CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A LA RELEVANCIA CLÍNICA
3.5.1.3 CLASIFICACIÓN DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN FUNCIÓN DE LA EVIDENCIA
3.5.1.4 CLASIFICACIÓN DE INTERACCIONES DE ACUERDO A PROBABILIDAD, EVIDENCIA Y RELEVANCIA.

3.5.1.5 CLASIFICACIÓN DE INTERACCIONES CON BASE A SU MECANISMO DE ACCIÓN.

3.6 METODOLOGÍAS DE INVESTIGACIÓN

3.7 HÍGADO
3.7.1 FUNCIONES DEL HÍGADO

3.8 HEPATOTOXICIDAD COMO UN TIPO DE RAM
3.8.1 MECANISMOS TOXICOS DE LESION HEPATICA
3.8.2 TIPOS DE LESION

3.9 PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA
3.9.1 BILIRRUBINEMIA
3.9.2 ENZIMAS PLASMÁTICAS
3.9.3 PROTEÍNAS
3.9.4 FACTORES DE COAGULACIÓN

3.10 ETIOPATOGENIA

3.11FACTORES DE RIESGO
3.11.1 FACTORES GENÉTICOS
3.11.2 EDAD
3.11.3 SEXO
3.11.4 FACTORES METABÓLICOS Y HORMONALES
3.11.5 FÁRMACOS
3.11.6 DOSIS

3.12 MEDICAMENTOS HEPATOTÓXICOS
3.12.1 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS
3.12.2 ANTIMICROBIANOS
3.12.3 FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS
3.12.4 ANTIDIABÉTICOS
3.12.5 HIPOLIPEMIANTES
3.12.6 CARDIOVASCULARES
3.12.7 PSICOTRÓPICOS
3.12.8 ANTIEPILÉPTICOS

4 METODOLOGIA
4.1 METODOLOGIA DE INVESTIGACIÓN
4.2 INFRAESTRUCTURA
4.3 SELECCIÓN DE PACIENTES
4.4 RECOGIDA DE DATOS
4.5 ENTREVISTA FARMACEUTICA
4.6 IDONEIDAD DE PRESCRIPCIÓN
4.7 ANALISIS DE DATOS OBTENIDOS
4.8 REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA
4.9 INTERVENCIÓN FARMACEUTICA

5 RESULTADOS
5.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

5.2 CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA ANALIZADA
5.3 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
5.4 MEDICAMENTOS RESPONSABLES DE RAM

6 ANALISIS DE RESULTADOS

7 CONCLUSIONES

8 REFERENCIAS

ANEXOS

1. Introducción

Los medicamentos de hoy en día, han cambiado la forma de dar tratamiento y combatir las enfermedades que aquejan a la población, pese a las grandes ventajas que han proporcionado, las Reacciones Adversas a Medicamentos han incrementado su incidencia e importancia a tal grado que en algunos países se encuentran entre las principales causas de mortalidad.

La preocupación del sector salud en México está dirigida a la calidad de atención al paciente, la efectividad de los medicamentos suministrados y los efectos adversos que estos provocan en la población hospitalaria; para este contexto la Norma Oficial Mexicana 220, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia proporciona una herramienta muy efectiva en el área hospitalaria.(COFEPRIS, 2010)

La incidencia y prevalencia de RAM en pacientes hospitalizados en México es desconocida ya que la mayoría de los estudios realizados acerca de este tema se han hecho principalmente en Estados Unidos y países europeos. A pesar de que en México se han difundido programas para la notificación voluntaria, aún existe mucha resistencia por parte de algunos profesionales de la salud para notificar, algunas causas frecuentes son la falta de conocimiento o familiarización con las herramientas de notificación, temor a la confidencialidad de los datos proporcionados o bien represalias por alguna mala prescripción o errores de medicación por falta de atención farmacéutica, así mismo muchas de las veces no se considera que los sucesos presentados sean una RAM ya que esto suele ser visto como un cargo extra de trabajo para el profesional encargado de notificar. (Reyes, 2011)

La lesión hepática por hepatotoxicidad secundaria a fármacos es frecuente. Su incidencia es de entre 1 caso por cada 10,000 a 100,000 recetas, lo que representa 0.1-3% de las admisiones hospitalarias; sin embargo, en nuestro medio aún se trata de un padecimiento subdiagnosticado. Puesto que la mayor parte de los fármacos se

metaboliza en el hígado, la inducción de una lesión hepática es una complicación potencial cuando se tratan pacientes con “cualquier medicamento”. El diagnóstico de este padecimiento requiere un alto índice de sospecha clínica. Puesto que su identificación es difícil debería sospecharse en cualquier paciente con disfunción hepática y antecedente de ingestión de medicamentos. Este problema representa la principal causa de retiro del mercado de fármacos por las autoridades de salud. En 50% de los pacientes con insuficiencia hepática aguda se ha encontrado algún vínculo con la ingestión de fármacos. El 12% de los casos de hepatotoxicidad se requiere tratamiento en una instalación hospitalaria. Entre ellos se registra una mortalidad asociada de 6%.(Linares, 2002).

El modelo integrado de farmacia hospitalaria en México por sí mismo incluye a la farmacovigilancia como una actividad dirigida a la salud y bienestar del paciente, fomentando el uso racional de los medicamentos. Por lo tanto, en nuestro caso se participó activamente con el programa de notificación de sospecha de RAM´s, dando a conocer la necesidad de contar con profesionales farmacéuticos en los hospitales mexicanos para mejorar el servicio de salud que se ofrece y cumplir con los estándares de calidad deseados para la atención del paciente. (COFEPRIS, 2010).

2.Objetivos

2.1 Objetivo General

Detectar, analizar y dar seguimiento a las posibles Reacciones Adversas a Medicamentos que afecten al sistema hepático en pacientes hospitalizados, teniendo como indicadores a las pruebas de laboratorio de función hepática de los pacientes, con el fin de mejorar la calidad farmacoterapéutica y favorecer el uso racional de medicamentos en pacientes hospitalizados en servicios quirúrgicos de un hospital de alta especialidad.

2.2 Objetivos Particulares

- Detectar a través de la revisión de pruebas de laboratorio de función hepática, posibles Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes hospitalizados en servicios quirúrgicos ofreciendo un servicio de detección temprana y poder prevenir posibles complicaciones.

- Analizar mediante la elaboración del perfil farmacoterapéutico, el tratamiento farmacológico recibido de cada paciente, haciendo así posible una mejor interpretación de los datos recaudados y el procesamiento de información futura, haciendo más fácil la identificación de posibles problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y poder darle una solución oportuna.

- Dar seguimiento a RAM´s presentadas por los pacientes haciendo uso de perfil farmacoterapéutico y entrevistas farmacéuticas con la finalidad de establecer un lazo de confianza con el paciente, propiciando su participación y notificación de signos o síntomas que pudieran indicar la aparición de una RAM, para la atención oportuna del paciente fomentando el uso racional de los medicamentos.

3. Generalidades

3.1 Farmacia clínica

La farmacia clínica es una disciplina de las ciencias de la salud donde los farmacéuticos proporcionan atención al paciente optimizando la terapia farmacológica y promoviendo la salud, el bienestar, y la prevención de enfermedades para mejorar el nivel y la calidad asistencial de los pacientes hospitalizados.(De Vane, 2017). Con la introducción del concepto de farmacia clínica, los farmacéuticos empezaron a responsabilizarse de la forma en cómo se utilizan los medicamentos en los pacientes y con ello la concientización de que el paciente es lo más importante ya que es la persona que consume los medicamentos y con ello que puede sufrir problemas de salud relacionados con el fármaco, ya sea porque sufre efectos indeseados o no se consigue el efecto deseado.(Herrera, 2010).

3.2 Atención Farmacéutica

El uso irracional de los medicamentos caracterizado por prácticas de automedicación, polifarmacia y falta de apego a la terapia se ha incrementado en México, en los últimos años. Ésta situación se agrava si se suma el hecho de que no siempre que el paciente utiliza un medicamento, el resultado es el óptimo, ya que pueden presentarse riesgos y falla en la farmacoterapia. La mayoría de estas fallas se deben a un mal uso de los medicamentos, lo cual daña la salud y provoca pérdida económica para el paciente. La Atención Farmacéutica proporciona una solución a estos problemas de salud pública y su implementación a nivel hospitalario y ambulatorio otorga un beneficio directo al paciente, ya que el Profesional farmacéutico es el responsable directo de las necesidades relacionadas con su medicación.

La atención farmacéutica es la practica farmacéutica que implica la relación directa entre el Profesional Farmacéutico y el paciente (o persona que lo asiste), con el propósito de

identificar, resolver, y prevenir cualquier problema relacionado con el uso de medicamentos, contribuyendo así, a su educación para la salud y fomentando el uso racional de los medicamentos, en beneficio de la salud del paciente y la población. (Albarran, 2018).

3.2.1 Elementos y Responsabilidades del Profesional Farmacéutico que integran la AF

3.2.1.1 Dispensación: Consiste en la entrega de insumos para la salud en condiciones óptimas y de acuerdo con la normatividad, orientando y protegiendo al paciente de la posible aparición de PRM, proporcionando información sobre la medicación que va a recibir, así como la detección de problemas relacionados con los medicamentos, tomando decisiones benéficas para el paciente.

3.2.1.2 Consulta o indicación farmacéutica: Es el servicio profesional por el que el farmacéutico se responsabiliza de la elección de un medicamento que no necesita receta médica, con la finalidad de aliviar un síntoma cuando un problema de salud necesite de su actuación.

3.2.1.3 Seguimiento Farmacoterapéutico: Es el servicio que ofrece el Profesional Farmacéutico que tiene como fin la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM), para la prevención y solución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio profesional conlleva un compromiso y debe realizarse de manera continua, sistematizada y documentada, con la ayuda del paciente y los demás profesionales de la salud, con el objetivo de alcanzar resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. Con esto se busca alcanzar la máxima seguridad y efectividad de los medicamentos utilizados por el paciente.

3.2.1.4 Educación para la salud**:** Ofrece a la población la información sobre las causas de las enfermedades y los daños provocados por los efectos nocivos del ambiente, mediante la orientación y capacitación de la población en materia de nutrición, salud

mental, planificación familiar, riesgos de la automedicación, prevención de farmacodependencia, uso adecuado de los servicios de salud, entre otros. (Suplemento FEUM, 2010).

3.2.2 Características de la Atención Farmacéutica

a) Debe adecuarse a las necesidades del paciente.
b) La relación entre el Farmacéutico y el paciente debe ser cordial y respetuosa.
c) La información obtenida del paciente debe ser manejada con confidencialidad.
d) El Profesional Farmacéutico no debe modificar el esquema farmacoterapéutico prescrito por el médico sin contar con su aprobación.
e) La información proporcionada por el Profesional Farmacéutico debe ser actualizada y con respaldo científico reconocido.
f) El Profesional Farmacéutico aporta los conocimientos que conllevan a resultados óptimos. con el uso de la medicación, en la implementación y control del plan farmacéutico prescrito por el médico, con el fin de mejorar la salud y calidad de vida del paciente.
g) El Profesional Farmacéutico debe documentar la atención brindada y responsabilizarse por sus intervenciones en la farmacoterapia del paciente.

3.2.3 Infraestructura para el desarrollo de las actividades de AF

La farmacia donde se proporcione AF, debe contar con un espacio destinado a prestar este servicio acorde con el alcance, reuniendo los siguientes requisitos:

a) Espacio para la atención personalizada.
b) Sistema de registro, procesamiento y resguardo de la información.
c) Archivero para resguardo exclusivo de las fichas farmacoterapéuticas de cada paciente.
d) Referencias bibliográficas.
e) Teléfono, fax, computadora.

f) Se recomienda implementar la AF de manera paulatina, para lo cual se deben promover cambios en la farmacia, en el mobiliario y en las funciones del personal, con el propósito que el Profesional Farmacéutico cuente con las condiciones necesarias para orientar al paciente.

3.2.4 Personal

Profesional Farmacéutico con experiencia en AF y técnicas de comunicación, capacitado mediante cursos, con conocimientos actualizados de farmacología, farmacoterapéutica, farmacia, toxicología entre otros.

3.2.5 Metodología para la implementación de las actividades de la AF

- **Identificar a la población que se va a atender.** El número y tipo de pacientes de acuerdo a sus necesidades y disposición para recibir el servicio, la capacidad y experiencia del Profesional Farmacéutico y la infraestructura disponible para otorgarlo.

- **Diagnóstico**. Elaborar el diagnóstico situacional de los padecimientos de la población que acude a la farmacia.

- **Selección**. Seleccionar al grupo de pacientes de acuerdo a su patología.

- **Información.** Enterar al paciente (o persona que lo asiste) acerca de los beneficios de integrarse a la AF y la importancia de continuar el programa una vez iniciado éste.

- **Entrevista con el paciente.** El profesional farmacéutico entrevista al paciente o persona que lo asiste para obtener sus datos personales y su estado de salud procediendo a elaborar un perfil farmacoterapéutico.

- **Análisis de indicaciones farmacoterapéuticas**. Corroborando que el nombre del medicamento, dosis, intervalo de dosificación, duración del tratamiento, vía de administración y formas farmacéuticas estén bien definidas y sean las adecuadas al diagnóstico médico y características del paciente. Evaluando potenciales interacciones farmacológicas dentro de la prescripción o con otros medicamentos o alimentos.

- **Identificación y prevención de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (PNM).** El Profesional Farmacéutico evalúa la información proporcionada por el paciente, la incluida en la prescripción y la de su perfil farmacoterapéutico, para determinar problemas reales o potenciales relacionados con el uso de los medicamentos, apoyándose en fuentes de información electrónicas y bibliográficas actualizadas e intercambio de información con otros profesionales de la salud para determinar el plan de AF.

- **Diseño de un programa de AF**. Establecer un plan de acción específico o modificar el plan actual de AF, realizando las siguientes actividades:

  a) Orientar acerca del tratamiento prescrito por el médico.
  b) Recomendar un tratamiento farmacológico con medicamentos de venta libre.
  c) Informar la importancia de la adherencia al tratamiento
  d) Identificar y orientar acerca de los tratamientos no farmacológicos (dietas, ejercicio físico, cambios de estilo de vida, entre otros).
  e) Asegurar el manejo correcto de los medicamentos prescritos a pacientes con polifarmacia.

- **Implementación del programa.** El Profesional Farmacéutico le explica el plan al paciente y coordina la provisión de los medicamentos y demás productos para la salud, informando y orientando al paciente sobre los objetivos terapéuticos, proporcionando información necesaria sobre el uso de los medicamentos y asegurándose que no existan dudas para llevar a cabo el tratamiento.

- **Control y seguimiento del plan.** El Profesional –farmacéutico establecer la frecuencia con que debe acudir el paciente, para evaluar el progreso del tratamiento, dejando cita abierta en caso de que se presente algún problema o reacción adversa.

- **Documentar los resultados obtenidos.** El Farmacéutico documenta los avances y complicaciones del paciente durante su tratamiento.

- **Evaluar los resultados obtenidos.** El Profesional Farmacéutico debe asegurarse que se alcanzaron los objetivos y en caso contrario tomar las decisiones oportunas que permitan lograrlos.

3.2.6 Indicación Farmacéutica

Es el acto profesional ante la solicitud de un paciente, para adquirir un medicamento para un problema de salud, y aconsejando las condiciones óptimas de su uso; teniendo presente que los medicamentos en cuestión siempre son de venta libre y para atender padecimientos menores. El Profesional Farmacéutico:

a) Selecciona el medicamento más adecuado para el síntoma.
b) Dispensa con la información necesaria para su correcta utilización, así como la indicación de visitar al médico si no desaparecen los síntomas.
c) Remite al paciente con el médico, si es de un grupo de riesgo (ancianos, embarazadas, lactantes).
d) No aconseja medicamentos de prescripción.
e) Valora las interacciones.
f) Valora las contraindicaciones.
g) Revisa que los medicamentos sean para la misma persona.
h) Confirma si es un tratamiento nuevo o una modificación (en cuanto a algún medicamento o pauta posológica).
i) Evalúa si los medicamentos se toman a la vez o con algún intervalo que evite una posible interacción.

j) Revisa la vía de administración de los medicamentos.
k) Revisa si el paciente manifiesta una reacción o incidente adverso.

3.2.7 Conciliación de la Prescripción

Es el proceso formal que consiste en valorar el listado completo y exacto de la medicación de un paciente, previo al ingreso a hospitalización, cambio de estatus clínico, cambio de médico tratante o previo a su egreso. Con la finalidad de garantizar que durante su estancia hospitalaria se le proporcione la medicación y cuidados que le sean necesarios, incluyendo aquellos que tenía antes de su ingreso.

3.2.8 Idoneidad de la Prescripción

Se refiere a aquella prescripción que es adecuada y apropiada para el paciente, tanto en sus características propias y la enfermedad o padecimiento a tratar. Ayuda a realizar un proceso de análisis de la indicación farmacológica que todo paciente estará recibiendo durante su estancia hospitalaria, para que la misma sea la más correcta, tomando en cuenta no solo los factores como interacciones farmacológicas, sino también los factores fisiológicos del paciente. (Herrera, 2010).

Es importante recalcar que para que surta efecto esta Barrera de Seguridad, es indispensable que la Idoneidad se realice antes de que el medicamento se administre al paciente.

El proceso para revisar una prescripción incluye la evaluación de:

- La idoneidad del fármaco, la dosis, la frecuencia y la vía de administración;
- La duplicación terapéutica;
- Las alergias o sensibilidades;
- Las interacciones reales o potenciales entre el medicamento y otros medicamentos o alimentos;
- La variación con respecto al criterio del uso del medicamento en el establecimiento;

- El peso del paciente y demás información fisiológica; y
- Otras contraindicaciones

3.2.9 El Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT)

Según DADER, es la práctica profesional en la que el profesional farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente y de cualquier información relacionada con los medicamentos. Esto se realiza mediante la detección, prevención y resolución de los problemas relacionados con la medicación (PRM). Este servicio implica un compromiso y debe preverse de forma continua, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

El procedimiento de SFT consta de las siguientes fases:

1) **Ofrecer el servicio.** El Profesional Farmacéutico ofrece el servicio a todo paciente que considere necesario.

   - *Criterios de selección de pacientes*

- Pacientes con dos o más diagnósticos clínicos
- Pacientes con dos o más medicamentos prescritos
- Pacientes con tres o más pruebas de laboratorio alteradas
- Pacientes portadores de una enfermedad inducida por medicamentos.
- Pacientes con enfermedades crónicas y sin apego a tratamiento
- Pacientes expuestos a medicamentos
- Ancianos o lactantes
- Pacientes con procesos farmacocinéticos alterados (por edad, patologías u otros).

2) **Primera entrevista.** Se realiza para obtener información sobre los problemas de salud del paciente y los medicamentos que toma o debería tomar. En la primera entrevista se debe documentar la información aportada por el paciente.

3) **Estado de situación.** El estado de situación (ES) de un paciente, se define como la relación entre sus problemas de salud y medicamentos, a una fecha determinada, analizando la terapia y la evolución del paciente durante el tiempo de atención.

4) **Fase de estudio.** Se realiza el perfil farmacoterapéutico del paciente y se corroboran los datos mediant4e la revisión de la historia clínica o la entrevista al paciente que permita conocer la seguridad y eficacia de la terapia.

5) **Fase de evaluación.** La información obtenida se evalúa para detectar y clasificar los PRM reales o posibles.

6) **Fase de intervención.** Todas las actuaciones en las que el Profesional Farmacéutico participa activamente en la toma de decisiones, en la terapia del paciente y también en la evaluación de los resultados.

   Se diseña teniendo en cuenta las necesidades de información y los PRM detectados. Debe incluir un programa de educación al paciente y una propuesta de solución a los PRM detectados.

7) **Resultado de la intervención.** La valoración del resultado de la intervención farmacéutica, se hace de acuerdo a los aciertos de las soluciones propuestas a los PRM, la eficacia de la terapia y la mejora de la calidad de vida del paciente.

8) **Nuevo estado de situación.** se vuelve a analizar la situación del paciente, evaluando la evolución del paciente durante el tiempo de atención.

9) **Entrevistas sucesivas.** Siempre que sea necesario se entrevista al paciente, documentando y registrando la información que aporta para conocer su evolución posterior al procedimiento farmacéutico realizado.

3.2.10 Anamnesis Farmacológica.

La anamnesis es la información aportada por el paciente y por otros testimonios (familiares o amigos del paciente) para la confección del historial clínico. Consiste en un interrogatorio realizado por un profesional de la salud al paciente sobre sus antecedentes médicos y la historia de su patología actual.

A partir de las respuestas obtenidas, el profesional elabora un historial con datos que le son de utilidad para realizar el diagnóstico y decidir qué tratamiento llevar a cabo. La anamnesis incluye los datos generales: apellidos y nombre; fecha y lugar de nacimiento; edad (en años y meses); grado de instrucción e informante(s). También tiene en cuenta los antecedentes familiares y los antecedentes personales. (Herrera, 2010).

3.2.11 Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM).

Se definen como aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (RNM). Los PRM son elementos del proceso que suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir RNM. Y a los RNM, como los resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso de medicamentos.

Se define como sospecha de RNM, la situación en la cual los pacientes están en riesgo de sufrir un problema de salud asociado al uso de medicamento, generalmente por la

existencia de uno o más PRM, a los que podemos considerar como factores de riesgo de este RNM.

Listado de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM)

- ✓ Administración errónea del medicamento.
- ✓ Características personales
- ✓ Conservación inadecuada
- ✓ Contraindicación
- ✓ Dosis, pauta o duración inadecuada
- ✓ Duplicidad
- ✓ Errores en la dispensación
- ✓ Errores en la prescripción
- ✓ Incumplimiento
- ✓ Interacciones
- ✓ Otros problemas de salud que afecten al tratamiento
- ✓ Probabilidad de efectos adversos
- ✓ Problema de salud deficientemente tratado

a) Clasificación de los PRM y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)

Necesidad

- *Problema de salud no tratado.* El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
- *Efecto de medicamento innecesario.* El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.

Efectividad

- *Inefectividad no cuantitativa.* El paciente sufre un problema de salud asociado a un manejo inadecuado de la medicación.
- *Inefectividad cuantitativa.* El paciente sufre un problema de salud asociado a la falta de efecto de la medicación.

Seguridad

- *Inseguridad no cuantitativa.* El paciente sufre un problema de salud asociado a un manejo inadecuado de un medicamento.
- *Inseguridad cuantitativa.* El paciente sufre un problema de salud asociado al riesgo de la medicación.

3.2.12 Perfil Farmacoterapéutico

El perfil farmacoterapéutico del paciente es un registro de información relativa a la terapia medicamentosa del paciente. El perfil farmacoterapéutico tiene como objetivos principales proporcionar la historia clínica y medicamentosa del paciente, proporcionar la información acerca de la manera en que se utilizan los medicamentos y proporcionar datos del paciente para hacer más fácil la comunicación entre los profesionales de la salud.

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

En la elaboración del Perfil Farmacoterapéutico, el farmacéutico deberá recoger para cada paciente ciertos aspectos de información esencial, puede realizarse por medio de entrevistas personales con el paciente o mediante la distribución de un cuestionario apropiado. Para emplear este documento es necesaria la intervención de distintos profesionales de la salud, entre los que están el médico, la enfermera y el farmacéutico. Ya que el formato usado para el llenado de un perfil farmacoterapéutico es muy completo, al tener todos los datos necesarios tales como: datos personales (nombre, edad, dirección, teléfono, sexo fecha de nacimiento),alergias medicamentosas, enfermedades, terapias previas no efectivas, fecha de dispensación, nombre del medicamento, posología, dosis, nombre del médico, ha servido para apoyar a la clínica, debido a que la medicación del paciente ahora puede estar controlada por un profesional experto en medicamentos, y de esta manera, lograr que la terapia del paciente resulte exitosa.

3.3 Farmacovigilancia

Todos los medicamentos tienen la capacidad de causar efectos dañinos para la salud. En la historia de la medicina se han registrado varios casos en los que muchas personas resultaron seriamente afectadas por el uso de algún medicamento. (Morales, 2002).

La aparición de reacciones adversas de los medicamentos, puede tener mucho impacto en la salud de la población bajo tratamiento con tales medicamentos, provocando un aumento en la morbilidad y mortalidad, así como un aumento en el costo del tratamiento farmacológico y estancia hospitalaria, entre otros aspectos. (Suplemento FEUM, 2010).

La Farmacovigilancia recoge, vigila, investiga y evalúa la información sobre los efectos, de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales, y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas, conocer su frecuencia y prevenir daños en los pacientes.(OMS, 2005).

3.3.1 Antecedentes

Varios acontecimientos pusieron de manifiesto la necesidad de contar con un programa internacional para monitorear la seguridad de los medicamentos. En el año de 1968 se crea el Programa Internacional de Monitoreo de medicamentos el cual cuenta actualmente con más de 124 países miembros, entre ellos México, quien comenzó oficialmente las actividades de Farmacovigilancia en el año de 1989 y posteriormente tras la creación de la COFEPRIS se estableció la figura del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

La seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes (OMS), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan.

En los años treinta con el envenenamiento en niños posterior al uso de Sulfanilamidas que utilizaban como solvente el Dietilenglicol, la asociación del Dietilestilbestrol y el adenocarcinoma en los años sesenta, el Practolol y su relación con el Síndrome de Steven Johnson, y tal vez el episodio que marco el nacimiento de la farmacovigilancia a nivel mundial fue el suceso de la de la Talidomida y su asociación a casos de focomelia.

El suceso histórico de la Talidomida, dejo al descubierto la necesidad de contar con sistemas de vigilancia de los medicamentos una vez que estos dejaban el resguardo de los estudios clínicos y comenzaban su etapa de comercialización, hecho por el cual la comunidad europea estimuló el desarrollo de sistemas de vigilancia de los medicamentos, lo que originó en años posteriores, la creación del Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos (año 1968) por parte de la Organización Mundial de la Salud (el cual se gestiona a través del Centro de Monitoreo de Uppsala). Hace más de 40 años este programa fue iniciado con 10 países; actualmente el

Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS cuenta con más de 124 países miembros oficiales. (COFEPRIS, 2010).

3.3.2 Definición

A la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas. (COFEPRIS, 2010).

3.3.3 El Programa Internacional de Vigilancia de los Medicamentos

El Uppsala Monitoring Centre (UMC) es una fundación independiente y un centro de servicio internacional e investigación científica, que gestiona aspectos relacionados a la red de trabajo conformada por los países miembros del Programa Internacional de Vigilancia de los medicamentos, los que a mayo de 2016 son 127, y cuenta además con otros 29 países asociados; a este respecto, sigue los lineamientos que le entregan las oficinas centrales de la OMS, situadas en la ciudad de Ginebra, en Suiza. (Uppsala, 2016)

La función principal del UMC es gestionar la base de datos internacional de los informes de sospechas de RAM recibidos desde los centros nacionales. Reunir los reportes internacionales de RAM en una base de datos central, sirve a la importante función de contribuir con la labor de las autoridades reguladoras nacionales de medicamentos, mejorar el perfil de seguridad de los medicamentos y ayudar a evitar nuevos desastres como el de la talidomida. A diciembre de 2015, esta base de datos contenía sobre 13 millones de casos individuales.

El UMC ha establecido la normalización de los reportes provenientes de todos los centros nacionales y ha facilitado la comunicación entre países para promover la rápida identificación de señales. En 1998 fue creado un sofisticado programa bayesiano en Red Neuronal de Propagación de Confianza (BCPNN) que automatiza parcialmente el sistema de detección de señales y es capaz de proporcionar señales de alerta en forma más precoz que los métodos usados previamente. La eficacia de este sistema es dependiente del tamaño de la base de datos, de la calidad de los reportes recibidos, de lo actualizados que sean dichos reportes y de que exista una cultura de notificación activa y confiable dentro de los países participantes; un panel internacional de expertos clínicos determina la validez y la importancia clínica de las señales generadas. (Uppsala, 2016).

La calidad de los reportes es un aspecto esencial para el buen funcionamiento del sistema de vigilancia desarrollado por el UMC; la consecuencia de que los datos proporcionados por los centros nacionales sea deficiente es el riesgo de adoptar conclusiones erróneas o tardías sobre alguna señal, lo que, a su vez, puede conducir a que los pacientes sufran daños innecesarios a consecuencia de algún aspecto que debió haber sido considerado y no lo fue, por no haber sido detectado o comunicado apropiadamente, siendo que se tenía capacidad para ello. (Uppsala, 2016). Los sistemas de farmacovigilancia basados en el reporte, ya sea voluntario u obligatorio, de sospechas de RAM, solo son útiles para alertar sobre efectos infrecuentes cuando los reportes tienen toda la información necesaria para realizar un análisis de causalidad adecuado. (Roldan, 2016).

3.3.4 Farmacovigilancia en México

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

3.3.4.1 Programa Nacional de Farmacovigilancia

Una farmacovigilancia efectiva y eficaz es capaz de detectar oportunamente problemas potenciales asociados al uso de los medicamentos.

Los objetivos finales de la Farmacovigilancia como disciplina son el uso racional y seguro de los medicamentos, la evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados y la educación e información a los pacientes. (UMC, 2001). Para ello, se plantean objetivos inmediatos que son:

- ✓ Detectar tempranamente reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta el momento.
- ✓ Detectar aumentos de la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
- ✓ Identificar factores de riesgo y los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
- ✓ Estimar los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difundir la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de los medicamentos.

Como objetivos específicos, la OMS ha propuesto los siguientes.

- ✓ Mejorar la atención y seguridad del paciente en relación con el uso de medicamentos y toda intervención médica y paramédica.
- ✓ Mejorar la salud y la seguridad pública en relación con el uso de medicamentos.
- ✓ Contribuir a la evaluación del beneficio, daño, eficacia y riesgos de los medicamentos, fomentando su uso seguro, racional y más eficaz (incluyendo costo-efectividad).
- ✓ Promover la comprensión, la educación y la formación clínica en farmacovigilancia y su comunicación efectiva al público.

En México la Secretaria de Salud, estableció un Programa Permanente de Farmacovigilancia como un mecanismo activo que permita vigilar la eficacia y seguridad de los medicamentos.

El objetivo principal del programa es colaborar en la racionalización de la terapéutica en México, entre sus objetivos específicos se mencionan los siguientes:

- ✓ Proporcionar un mecanismo eficaz para identificar posibles reacciones adversas de los medicamentos durante su comercialización, y para confirmar su eficacia y seguridad.
- ✓ Identificar oportunamente problemas potenciales en la seguridad delos medicamentos.
- ✓ Proporcionar información a profesionales de la salud acerca de las reacciones adversas plenamente identificadas y que se presentan en la población mexicana con el uso de los medicamentos para confirmar la relación entre riesgo/beneficio.
- ✓ Contribuir a disminuir las enfermedades iatrogénicas y los gastos de hospitalización.
- ✓ Proponer medicad de salud pública para reducir la frecuencia de estos problemas. (COFEPRIS, 2010)

La Farmacovigilancia es una actividad compartida entre las autoridades sanitarias, la industria farmacéutica, los profesionales de la salud, los pacientes y sus familiares. El paciente debed informar al médico o a otro profesional de la salud, cualquier molestia que sienta con la administración del medicamento, el médico y los profesionales de la salud deben comunicar las posibles reacciones adversas de los medicamentos observados a los centros de farmacovigilancia o a la industria farmacéutica. La industria farmacéutica debe hacer un seguimiento de la seguridad de los medicamentos que elabora y comunicarlo al Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Secretaría de Salud, responsable de la evaluación permanente de la seguridad de los medicamentos.

El programa está integrado por un Centro Nacional y centros estatales, que dependen de las direcciones de regulación sanitaria en cada entidad federativa y centros institucionales en unidades hospitalarias del Sector Salud. El Centro Nacional de Farmacovigilancia se apoya, para la toma de decisiones, en un Comité técnico científico (como grupo asesor de la Secretaria de Salud).

3.3.4.2 Notificación espontánea.

En México se ha implementado el programa de “notificación espontánea” con el fin de favorecer la Farmacovigilancia dentro del país. (COFEPRIS, 2010).

Son datos de un informe concerniente a un paciente que ha desarrollado alguna manifestación clínica que se sospecha fue causada por la administración de un medicamento, para ello se utiliza el “Formato de Sospecha de Reacción adversa” (Anexo4), en donde se anotan todos los datos importantes del paciente como lo son sus iniciales del nombre, peso, talla, edad, género; en datos del medicamento, el nombre genérico, denominación distintiva, dosis, fechas de administración, así como número de lote y fecha de caducidad, de la reacción adversa se agrega la fecha de inicio de la reacción, descripción de la sospecha de RAM y consecuencias del evento, finalmente del notificador se anota el nombre, teléfono y dirección.

Cabe señalar que el Formato de sospecha de reacción adversa es exclusivo para:

- Medico
- Profesional farmacéutico
- Enfermera
- Psiquiatra
- Cirujano dentista

3.3.5 NOM 220.

En el año 2002, entra en vigor la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 “Instalación y operación de la Farmacovigilancia”, la cual rige las actividades de Farmacovigilancia dentro del país y es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las Instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las

unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos. (COFEPRIS, 2010)

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

3.4 Reacción Adversa a Medicamentos (RAM).

Reacción Adversa, a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.(COFEPRIS, 2010)

Reacción Adversa Inesperada, a una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información contenida en la etiqueta o en la información para prescribir, ni en la documentación presentada para su registro además que no es posible inferirla de su actividad farmacológica. (Morales, 2002).

3.4.1 Clasificación de las reacciones adversas

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

a) **Clasificación AB de Rawlins y Thompson (1977**). Esta clasificación divide las reacciones adversas en dos grupos:

-Reacciones adversas del tipo "A" (de aumentado). Estas reacciones son frecuentes y directamente dependientes de la dosis lo cual quiere decir que a

mayor dosis mayor efecto adverso y a menor dosis menor efecto y, por lo tanto, son predecibles y evitables.

-*Reacciones adversas del tipo "B" (de bizarro o raro)*. Representan una respuesta nueva- no directamente relacionadas con la dosis y pueden producirse a dosis baja. Estas reacciones son poco frecuentes y no predecibles, al no estar relacionadas con las propiedades farmacológicas conocidas.

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

b) Clasificación de las reacciones adversas según su gravedad. Esta clasificación divide a las reacciones adversas en cuatro grupos según su gravedad.

-*Leves*: las cuales tienen signos y síntomas fácilmente tolerados, no requieren de tratamiento y no interfieren con las actividades habituales del paciente.

-*Moderadas*: requieren tratamiento farmacológico y pueden o no recurrirse a la suspensión del medicamento causante. Interfiere en las actividades habituales sin amenazar directamente la vida del paciente.

-*Severas*: constituyen una amenaza para la vida del paciente, requiere la suspensión del medicamento causante de la reacción.

-*Graves*: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

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

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

-*Probable*: un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable.

-*Posible*: un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

-*Improbable:* un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

-*Condicional/ no clasificada:* un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.

-*No evaluable/ inclasificable*: una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

d) Clasificación de RAM´S de Plutarco Naranjo.

Plutarco Naranjo, profesor principal de farmacosología en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Ecuador, establece es su libro “Manual de Farmacosología” que las reacciones adversas o indeseables, pueden ser de carácter tóxico o alérgico. Las reacciones de tipo tóxico dependerán del fármaco y de la dosis mas no del paciente, en cambio las reacciones del tipo alérgico dependerán totalmente del paciente.

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

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

- *Reacciones por intoxicación*: se consideran fenómenos naturales y previsibles producidos por dosis más altas que las terapéuticas o por la administración frecuente de pequeñas dosis

- *Reacciones idiosincráticas*: producidas también en forma aguda por dosis terapéuticas debido a la susceptibilidad de ciertos individuos.

GRUPO II: Efectos colaterales o secundarios: aquellos resultados inconvenientes o nocivos que resultan tras la administración de un fármaco. La mayoría de los efectos colaterales dependen de las propiedades farmacodinámicas del fármaco.

- *Un mismo efecto producido por distintas drogas*: Ciertos efectos colaterales, trastornos bioquímicos y alteraciones morfológicas pueden ser producidos por una variedad de fármacos, indiferentemente de si distinta estructura química, lo cual significa que se puede producir una misma alteración morfofuncional por más de

un mecanismo boquímico. Los efectos colaterales que entran en esta clasificación podrían ser:

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

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

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

• *Por alteraciones enzimáticas*: Algunos fármacos pueden actuar como sustratos enzimáticos y “bloquear” enzimas.

• *Por deficiencias inducidas*

GRUPO IV*:* Reacciones por acostumbramiento

- *Hábito (dependencia psíquica):* consiste en la administración repetida de un fármaco, sin que esto signifique una verdadera necesidad ni la falta de administración ocasione algún trastorno al paciente.

- *Adicción (dependencia física):* es un problema médico y social y se calcula que de un 10 al 15% de los adictos, comienzan a usar el fármaco por prescripción facultativa y, a la larga, desarrollan la dependencia.

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

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

- *Reacciones alérgicas*
  - Reacciones de tipo inmediato
  - Reacciones de tipo tardío

- *Reacciones anafilácticas*

- *Trastornos alergosímiles por liberación de histamina*

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

- *Fenómenos fototóxicos*: depende, entre otros factores, del a localización y concentración de la droga a nivel de las diferentes capas de la piel.

- *Fotosensibilización*: Por acción de la luz, el fármaco puede convertirse en un producto tóxico actuando como “ftosensibilizador”, que acelera y potencializa los efectos nocivos de la luz, especialmente de la zona violeta y ultravioleta del espectro.

GRUPO VII*:* Reacciones teratógenas y embriotóxicas: Muchos de los fármacos o sus metabolitos, pueden alterar o interferir el proceso embriogénico normal. Algunos fármacos, administrados a las madres en dosis terapéuticas, pueden actuar como tóxicos selectivos en los fetos, aunque en la madre no provoque ningún efecto tóxico. (Naranjo, 1968)

- *Efectos teratógenos*
- *Toxicidad embriotrópica*
- *Toxicidad neonatal*
- *Toxicidad selectiva en el recién nacido*

A pesar de que en México se han difundido programas para la notificación voluntaria, aún existe mucha resistencia por parte de algunos profesionales de la salud para notificar, algunas causas frecuentes son la falta de conocimiento o familiarización con las herramientas de notificación, temor a la confidencialidad de los datos proporcionados o bien represalias por alguna mala prescripción o errores de medicación por falta de atención farmacéutica, así mismo muchas de las veces no se considera que los sucesos

presentados sean una RAM ya que esto suele ser visto como un cargo extra de trabajo para el profesional encargado de notificar.

En México la cultura de la Farmacovigilancia y de la notificación de efectos adversos es de suma importancia para fortalecer las acciones que ejerce la autoridad sanitaria respecto a los medicamentos. El desarrollo y crecimiento de esta cultura está a cargo de diversos participantes como son los Centros Estatales, Centros Institucionales, Unidades Hospitalarias de Farmacovigilancia, industria farmacéutica, Profesionales de la Salud y Pacientes. De esta forma es como se puede ofrecer a la población mexicana el acceso a medicamentos más seguros y eficaces. (Morales, 2002)

3.5 Interacciones Medicamentosas

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

Una interacción medicamentosa es la modificación cuantitativa o cualitativa del efecto de un fármaco, causada por la presencia de otro u otros medicamentos, sustancias fisiológicas o sustancias exógenas no medicamentosas en el organismo que puede traducirse como la aparición de un efecto terapéutico o tóxico de intensidad mayor o menor de lo habitual o previsto producto de la interacción. (Herrera, 2018)

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

- Pacientes ancianos con polifarmacia
- Pacientes con enfermedad aguda grave
- Pacientes con enfermedades inestables
- Pacientes con alteración importante de la función renal o hepática

- Pacientes controlados por diferentes clínicos.

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

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

3.5.1 Clasificación de las interacciones medicamentosas.

Cuando se detecta una interacción farmacológica, se recurre a la evaluación de esta con el fin de clasificarla y de este modo poder realizar las modificaciones necesarias en el tratamiento farmacoterapéutico del paciente.
Existen tres tipos de clasificaciones para las interacciones medicamentosas: de acuerdo a su probabilidad, su relevancia clínica o en función de la evidencia.

- **De acuerdo a la probabilidad de interacción Farmacológica**

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

- Definitivas
- Probables
- Posibles
- Dudosas

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

usadas el algoritmo de naranjo y la escala de probabilidad de Interacciones Farmacológicas de HORN (Anexo 3)

- **De acuerdo a la relevancia clínica**

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

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

- **En función de la evidencia**

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

- **Bien documentadas:** interacciones que se han referenciado en algún ensayo clínico o publicado en varios casos clínicos documentados.
- **Documentadas**: Interacciones documentadas en la ficha técnica del medicamento o en algunos casos clínicos.
- **Escasamente documentad**as: Interacciones documentadas solamente en uno o dos casos clínicos.

- **De acuerdo a probabilidad, evidencia y relevancia.**

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

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

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

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

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

- **Con base a su mecanismo de acción.**

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

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

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

3.5.2 Algoritmo

Un algoritmo es, en síntesis, un conjunto de preguntas que pretenden “calificar” cada sospecha sobre la relación medicamento-reacción con un determinado grado de probabilidad. Hay publicados hasta 20 diferentes, esta abundancia, en la práctica, no constituye un problema ya que cada país utiliza solo uno, que se ha convertido en el algoritmo oficial de cada sistema. (Alcantara, 2010)

Otra definición de algoritmo es: un diagrama de flujo de un problema específico con instrucciones paso a paso sobre cómo llegar a una respuesta. Se trata de un instrumento clínico en forma de cuestionario detallado que da criterios operativos para la identificación de la probabilidad de causalidad cuando se sospecha de una reacción adversa.

Son métodos estructurados y estandarizados de evaluación con un enfoque sistemático para la identificación de RAM en base a parámetros tales como tiempo, inicio de la reacción o secuencia temporal.

El primer algoritmo que se desarrolló cuenta con seis criterios que pueden vincular un medicamento con un evento y se clasifican en cinco grados de causalidad que son: definida, probable, posible, dudosa e inclasificable.

Un medicamento es considerado elegible para evaluar la causalidad, si se encuentran plenamente identificados y administrados dentro de un plazo razonable antes de que ocurra el suceso.

La debilidad de este método así descrito se encuentra en su énfasis en los datos patológicos y en los datos clínicos, por lo tanto, la evaluación de la causalidad puede ser difícil o casi imposible en la ausencia de información patológica.

A continuación, se describirán los más utilizados y el empleado en este trabajo.

1. Karch y Lasagna

Desarrollaron una tabla de decisiones para identificar posibles reacciones adversas, valorando 5 criterios:

a) Cronología entre el comienzo del tratamiento y la aparición del efecto indeseable.
b) Criterio bibliográfico (efecto conocido o no)
c) Evolución tras la retirada del medicamento.
d) Efecto de la re-administración
e) Existencia de causa alternativa o explicación no iatrogénica.

El diagnóstico de reacciones adversas con este método requiere del juicio acerca de los candidatos alternativos etiológicos, como el tiempo, la experiencia previa con el

medicamento en cuestión y la información sobre la administración y re-exposición. (Alcantara, 2010)

La ventaja de este método radica en el hecho de que las tablas de decisión suelen ser más compactas que los otros algoritmos, además es fácil de usar de forma manual, y también se puede adaptar al lenguaje de programación. (Anexo 1). No es estrictamente un procedimiento operativo, por lo que, los resultados no siempre pueden ser reproducibles.
Este algoritmo establece la relación causal entre el medicamento sospechoso y el acontecimiento adverso, en 4 categorías de la causalidad:

- Definitiva
- Probable
- Posible
- Condicional

2. Algoritmo de Naranjo y Col.

Es una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna. Este algoritmo es un método sencillo y uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de una RAM.
Esta escala también se utiliza para la evaluación de interacciones medicamentosas debido a que frecuentemente las interacciones generar efectos adversos.

El algoritmo de naranjo consta de 10 cuestiones relacionadas, que según la respuesta generan una puntuación positiva o negativa y en función del valor nominal establece la probabilidad de causalidad de un efecto adverso o interacción farmacológica con la administración del fármaco o de los fármacos. (Naranjo, 1981)

La ventaja que ofrece la utilización del algoritmo de naranjo es que se trata de un cuestionario muy sencillo de resolver, aunque, por otro lado, presenta el inconveniente

que, para determinar la probabilidad de una interacción farmacológica, no considera la presencia de dos fármacos en el evento.

CRITERIOS	SI	NO	NS	PUNTAJE
1. Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. Apareció la reacción después de que se administro el medicamento implicado?	+2	-1	0	
3. Ocurrió mejoría de la reacción adversa después de que suspendió el medicamento implicado o se administro un antagonista específico?	+1	0	0	
4. Reapareció la reacción adversa cuando se re administro el medicamento?	+2	-1	0	
5. Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	-1	+2	0	
6. Ocurrió la reacción adversa después de administrar placebo?	-1	+1	0	
7. Se demostró presencia del medicamento en fluidos corporales en concentraciones conocidas como toxicas?	+1	0	0	
8. Ocurrió variación en la gravedad de la reacción adversa cuando se modifico la dosis?	+1	0	0	
9. Ha experimentado el paciente reacción similar en exposiciones previas al medicamento o medicamentos similares?	+1	0	0	
10. Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	

CLASIFICACION	PUNTAJE
DEFINIDA	9 o mas
PROBABLE	5 - 8
POSIBLE	1 - 4
DUDOSA	0 o menos
NS	No sabe

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

3. Algoritmo de Horn

También llamado Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas, está basado en el algoritmo de naranjo pero considerando para participación de dos fármacos en el evento, fármaco objeto (FO) como el que padece la IF y el fármaco precipitante (FP) que genera la IF, además de establecer preguntas específicas asociadas a los mecanismos de interacción de los fármacos.

Consta de 10 cuestiones clínicas que deben responderse atribuyendo una puntuación independiente por respuesta y una puntuación global obtenida tras la suma de todos los resultados. Y además, presenta unas directrices para la cumplimentación:

- Seleccionar la respuesta correcta para cada pregunta y calcular la puntuación global.
- Fármaco objeto: fármaco afectado por la interacción.
- Fármaco precipitante: fármaco que genera la interacción. ·
- Seleccionar Desconocido si se carece de la información o si la pregunta no es aplicable (dosis no cambiada, etc).

Preguntas	Si	No	Desc./NA
1-¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2-¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3- -¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4- ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5- ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6- ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7- ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8- ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9- ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluídas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10- ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0
Puntuación total:____	Altamente probable:	>8	
	Probable:	5-8	
	Posible:	2-4	
	Dudosa:	<2	

Fuente: Horn-Hansten Horn JR, Hansen PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. Ann Pharmacoter. 2007;41(4); 674-80, PMID: 17389673

3.6 Metodología de investigación.

La epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de los estados de salud o los eventos de salud en poblaciones específicas y la aplicación de este estudio al control de los problemas de salud. (Alcantara, 2010).

La clasificación de los estudios epidemiológicos está dada por cuatro ejes

a) Finalidad del estudio

- *Estudios analíticos:* Estudio en el que se realiza un análisis de causa-efecto

- *Estudios descriptivos*: No van enfocados a buscar relaciones causa-efecto, sino que sus datos son utilizados con un fin puramente descriptivo. Los estudios descriptivos clásicos son los estudios de serie de casos y los estudios de prevalencia.

b) Secuencia temporal

- *Estudios longitudinales*: Es un tipo de estudio que va a investigar a un grupo definido de individuos de manera repetida, durante un tiempo específico.

- *Estudios transversales*: Es un estudio estadístico en el que los datos de cada unidad de observación representan un momento en el tiempo.

c) Control de la asignación de los factores de estudio

- *Estudios experimentales*: Es el tipo de estudio en el que el equipo investigador asigna el factor de estudio y lo controla de forma deliberada según un plan establecido.

- *Estudios observacionales*: Tipo de estudio en el que el factor de estudio no es asignado por los investigadores, sino que estos se limitan a observar, medir y

analizar determinadas variables, sin ejercer un control directo sobre el factor de estudio.

d) Inicio del estudio en relación a la cronología de los hechos

- *Estudios prospectivos*: Son aquellos estudios cuyo inicio es anterior a los hechos analizados, de forma que los datos se recogen a medida que van sucediendo.

- *Estudios retrospectivos*: Estudio en el cual el diseño es posterior a los hechos estudiados, de forma que los datos se obtienen de archivos o de información referida por los individuos de estudio.

3.7 .Hígado

El hígado pesa en promedio unos 1500 gramos y se constituye en la glándula más voluminosa del cuerpo humano. Se encuentra dividido en dos lóbulos, derecho e izquierdo, sin embargo, en su cara inferior se distinguen otros dos de menor tamaño, el lóbulo caudado y el lóbulo cuadrado. Toda la superficie del hígado se encuentra recubierta por una membrana fibrosa, el peritoneo visceral y la capsula de Glisson. (Muñoz, 1998).

En el hilio hepático, que es el lugar de división de la vena porta y de la arteria hepática, se encuentra la confluencia de los conductos biliares, los cuales forman el conducto hepático común.

El hígado funciona como un reservorio de sangre ya que es un órgano expansible. La circulación sanguínea hepática presenta características especiales tanto desde el punto de vista fisiológico como patológico. El flujo sanguíneo hepático es alrededor de 1500

mL/ minuto (25% del gasto cardiaco) delos cuales el 70% procede de la vena porta; y el resto de la arteria hepática.

El flujo sanguíneo hepático aumenta durante la digestión, especialmente en la ingesta de proteínas y disminuye durante el ejercicio físico.

3.7.1 Funciones del hígado

Las funciones hepáticas con numerosas y complejas (más de 1500 funciones químicas). Éstas se pueden considerar en dos grupos: de síntesis y de excreción. Los hepatocitos sintetizan proteínas, glúcidos y lípidos, incluyendo al colesterol, ácidos biliares y urea. Dentro de las sustancias excretadas están la bilis, sales biliares y la bilirrubina. También las funciones hepáticas se pueden clasificar en: metabólicas, de almacenamiento, detoxificación e inmunológicas. (Koolman, 2004)

- **Funciones metabólicas**

El hígado participa en el metabolismo de prácticamente todos los grupos de metabolitos, su función consiste en contrarrestar las variaciones de concentraciones de estas sustancias en el plasma, para mantener constante el suministro de estos metabolitos a los tejidos periféricos (homeostasis)

- **Síntesis de proteínas plasmáticas.**

Para la síntesis de proteínas el hígado utiliza aminoácidos provenientes de los alimentos o del músculo que llegan al hígado por la porta y otros sintetizados por la propia glándula.

La desaminación de los aminoácidos libera grandes cantidades de amoniaco a la sangre, por lo cual el hígado sintetiza urea y elimina el amoniaco de los líquidos corporales.

El hígado controla el nivel de aminoácidos en el plasma. El exceso de aminoácidos es degradado y durante el ciclo de la urea el nitrógeno se convierte en urea que es excretada por los riñones. El esqueleto carbonado de los aminoácidos llega hasta un metabolismo intermedio y sirve para la síntesis de glucosa o para la obtención de energía. En el hígado también se producen y se degradan casi todas las proteínas plasmáticas[15]. Cuando el hígado no sintetiza urea, el amoniaco se acumula en el plasma y provoca un coma hepático que puede llevar a la muerte. (Muñoz, 1998).

- **Síntesis de ácidos grasos y su conversión en cetonas.**

Formación de lipoproteínas, colesterol y fosfolípidos.

Los ácidos grasos son degradados hasta unidades de acetato, a partir de estas unidades pueden formarse las grasas y los fosfolípidos que se liberan en la sangre como lipoproteínas. También es importante la peculiar capacidad del hígado para transformar los ácidos grados en cuerpos cetónicos y liberarlos nuevamente al torrente sanguíneo.
El hígado como otros órganos sintetiza colesterol que es suministrado a otros tejidos como constituyente de las lipoproteínas plasmáticas. El exceso de colesterol se transforma en el hígado en sales biliares o es eliminado con la bilis. (Koolman, 2004)

- **Metabolismo de carbohidratos.**

El hígado es importante para mantener una glucemia normal ya que deposita la glucosa en forma de glucógeno, transformando éste en glucosa y forma glucosa a partir de aminoácidos y lípidos.

El hígado toma la glucosa y otros monosacáridos del plasma. La glucosa puede ser almacenada en forma del polisacárido glucógeno o puede ser transformada en ácidos grasos, cuando disminuyen los niveles de glucosa en sangre, el hígado libera otra vez glucosa por degradación del glucógeno. Si la reserva de glucógeno se agota, puede

producir glucosa a través del lactato, del glicerol o del esqueleto carbonado de los aminoácidos con ayuda de gluconeogénesis. (Muñoz, 1998).

- **Funciones de Almacenamiento**

El hígado actúa como órgano de depósito de muchas sustancias que son útiles para el organismo; el almacenamiento de glucógeno permite proveer de suficiente glucosa durante aproximadamente 8 horas, los depósitos de vitaminas liposolubles y de hierro y cobre pueden durar por meses, el depósito de vitamina K podría durar hasta un mes, también se puede almacenar vitamina B_{12} para más de un año.

Además de reservas energéticas y compuestos para sintetizar, el hígado almacena elementos como ciertos minerales, oligoelementos y vitaminas entre los que figuran el hierro, el retinol y las vitaminas A, D, K, ácido fólico y B_{12}.
Todos los tejidos del organismo requieren continuamente metabolitos y compuestos energéticos. Estos compuestos les son suministrados con los alimentos, pero de manera irregular y en cantidades variables. Aquí es donde el hígado, junto con otros órganos, sobre todo con el tejido adiposo, actúa como órgano amortiguador y de almacenamiento. (Koolman, 2004).

- **Fase de absorción**

La fase de absorción comienza con la ingesta de alimentos y dura de 2 a 4 horas postalimentación. Debido a la ingestión de los alimentos aumentan transitoriamente los niveles plasmáticos de glucosa, aminoácidos y grasas (triacilgliceroles).

El páncreas endocrino responde con la excreción variable de hormonas: la insulina es secretada en forma abundante mientras que la secreción de glucagón disminuye, la

elevación del cociente insulina/glucagón y la disponibilidad de los sustratos desencadena una ase anabólica en los tejidos, especialmente en el hígado, el músculo y el tejido adiposo.

El hígado produce glucógeno y grasas a partir de los sustratos que le son suministrados. El glucógeno se almacena y las grasas son liberadas en la sangre en forma de lipoproteínas del tipo VLDL.

El musculo también llena su reserva de glucógeno y forma proteínas a partir de los aminoácidos.

El tejido adiposo toma los ácidos grasos libres contenidos en las lipoproteínas, vuelve a formar triacilgliceroles con ellos y los almacena en forma de gotitas insolubles.

El corazón y el tejido nervioso utilizan predominantemente glucosa en la fase absortiva como proveedora de energía, pero no pueden formar ninguna reserva energética importante. Las células cardiacas son en cierto sentido las “comilonas” porque para producir energía pueden utilizar otros sustratos (ácidos grasos, cuerpos cetónicos). Por el contrario, el sistema nervioso central (SNC) depende de la glucosa e inmediatamente después de un ayuno prolongado puede utilizar los cuerpos cetónicos.

- **Fase posabsortiva**

Cuando falta el suministro de alimentos se inicia rápidamente la pase posabsortiva, que comienza por la secreción variable de hormonas pancreáticas: las células A vierten un exceso de glucagón mientras que las células B reducen su producción de insulina. El cociente insulina/glucagón disminuido en el plasma produce un cambio en el metabolismo intermedio. El organismo debe echar mano de sus reservas de energía. Por esta razón degrada las sustancias de reserva (glucógeno, grasas y proteínas) y moviliza entre los órganos los metabolitos que producen energía.

El hígado, vacía en primer lugar su reserva de glucógeno (glucogenólisis), sin embargo, no utiliza la glucosa liberada para sí sino que se la suministra a los demás tejidos. El cerebro, la medula suprarrenal y los eritrocitos son los que más dependen del suministro continuo de glucosa, porque no disponen de ninguna reserva importante de ella. Después de 12 a 24 horas, cuando las reservas de glucógeno hepático se han agotado se echa a andar la gluconeogénesis. Los sustratos disponibles para este fin proceden del musculo y del tejido adiposo, con los ácidos grasos liberados de las grasas el hígado comienza a producir cuerpos cetónicos (cetogénesis) que son liberados en la sangre y sirven como importantes proveedores de energía durante la fase de ayuno, después de una o dos semanas el SNC también comienza a ahorrar glucosa y satisface una parte de su necesidad de energía con cuerpos cetónicos.

En el musculo las abundantes reservas de glucógeno se emplean exclusivamente para el consumo propio. La degradación muscular lenta de las proteínas produce los aminoácidos para la gluconeogénesis en el hígado.

- **Funciones de Destoxificación**

Muchos fármacos y otros productos químicos que no son hidrosolubles no pueden ser filtrados por los riñones, razón por la cual el hígado se encarga de volverlos hidrosolubles, mediante la acción de las enzimas hepáticas que los oxidan, reducen, hidrolizan y desmetilan para poder ser excretados. (Muñoz, 1998).

Las hormonas esteroides y la bilirrubina, así como los fármacos, el etanol y otros xenobióticos son captados e inactivados por el hígado, lo que los convierte en metabolitos más polares.

- **Reacciones de fase I (reacciones de transformación**).

Las reacciones de tipo 1 introducen grupos funcionales en las moléculas reactivas no polares o modifican grupos funcionales que ya se encuentran presentes. Por lo general las reacciones de fase I disminuyen la actividad biológica o la toxicidad ("desintoxicación"). Sin embargo, algunas sustancias se activan biológicamente después inmediatamente después de la reacción de transformación, o después de la transformación son todavía más toxicas que la sustancia original.

Algunas reacciones importantes de biotransformación de fase I son las siguientes:

- Rompimiento hidrolítico: hidrolisis de los ésteres, éteres y los péptidos.
- Oxidaciones: de este tipo son las hidroxilaciones, la formación de epóxidos y de enlacers sulfoxidos, las desalquilaciones y las desamionaciones.
- Reducciones: la reducción de los enlaces carbonilicos, de los azoderivados o de los nitroderivados y las deshalogenaciones
- Metilaciones
- Desulfuraciones: las reacciones tienen lugar en el hepatocito sobre el retículo endoplásmico liso. Casi todas las reacciones son catalizadas por el sistema de Citocromo P540. Estas monooxigenasas son inducidas por sus sustratos y muestran una gran especificidad. Son excepciones las enzimas del metabolismo de los esteroides.

- **Reacciones de Fase II (formación de conjugados)**

Los sustratos de las reacciones del tipo II (bilirrubinas, hormonas esteroides, fármacos, productos de las reacciones de fase I) se acoplan por medio de enlaces éster o amida con moléculas muy polares con carga negativa. Todas las enzimas que intervienen son transferasas y sus productos se llaman conjugados.

El acoplamiento con glucuronato (GlcUA), como O-glucurónico o N-glucorónido es el modo más común de formar un conjugado. La coenzima de este tipo de reacción es el uridín-difosfato-glucuronato, que es el glucuronato “activo”. La unión con el glucuronato polar torna más fuertemente polar a una molécula no polar (hidrófoba) y de esta manera la vuelve lo suficientemente hidrosoluble como para ser excretada.

La biosíntesis de los ésteres con la ayuda del fosfoadenosín-fosfosulfato (PAPS), el sulfato “activo” y la formación de los enlaces amida con glicina y con glutamina, también desempeña un papel importante en la conjugación. En comparación con los compuestos no conjugados, los conjugados son mucho más hidrosolubles y aptos para su eliminación. Los conjugados son eliminados por el hígado por vía biliar, es decir por excreción a la vesícula mediada por receptores, o bien por vía renal a través de la sangre y de los riñones por filtración.

Sistema del Citocromo P450

En la primera fase de la biotransformación en el hígado los compuestos con poca reactividad química son hidroxilados por vía enzimática, lo que posibilita su conjugación con sustancias polares. Las enzimas que llevan a cabo estas hidroxilaciones son monooxigenasas que contienen grupos hemo como coenzima redox activa. Este grupo hemo puede fijar el monóxido de carbono (CO) cuando se encuentra en su estado reducido y presenta una absorción de luz característica a 450 nm. Por esta razón este grupo de enzimas se conoce como citocromo P450 (Cit P450).

Los sistemas del Cit P450 participan en muchos otros procesos metabólicos, entre ellos la biosíntesis de las hormonas esteroides, de los ácidos biliares, y de los eicosanoides, así como en la formación de los ácidos grasos insaturados. El color marrón rojizo del hígado se debe sobre todo a su alto contenido de enzimas Cit P450.

a) Monooxigenasas dependientes del citocromo P450: reacciones

Las monooxigenasas dependientes del Cit P450 catalizan el rompimiento reductivo del oxígeno (O_2) molecular. Uno de los dos átomos del O_2 es transferido al sustrato mientras que el segundo se libera como molécula de agua. Los equivalentes reductores necesarios son transferidos por una enzima auxiliar que contiene FAD desde la coenzima NADPH + H^+ a la propia monooxigenasa.

Las enzimas que contienen Cit P450 existen en muchas formas en el hígado, en las glándulas productoras de esteroides y en otros órganos. La especificidad de estas enzimas hepáticas por el sustrato es pobre. Se transforman especialmente muy bien los compuestos no polares que contienen anillos alifáticos o aromáticos. A estos grupos pertenecen las sustancias propias del organismo, como por ejemplo las hormonas esteroides, pero también ciertos medicamentos, que son inactivados por las reacciones de la fase I. Por esta razón las enzimas del Cit P450 tienen un interés especial para la farmacología. La degradación del etanol en el hígado también es catalizada en parte por este tipo de enzimas (sistema microsómico oxidativo del etanol). Dado que el alcohol y los medicamentos son degradados por un sistema único e idéntico, los efectos de las bebidas alcohólicas y de los fármacos pueden incrementarse peligrosamente, e incluso amenazar la vida cuando ambas sustancias se consumen simultáneamente.

b) Mecanismo de reacción

El curso de la catálisis del Cit P450 en principio es conocido. La función principal del grupo hemo consiste en preparar el O_2 atómico de una forma especialmente reactiva, la forma responsable de todas las reacciones descritas anteriormente. (Koolman, 2004).

- En estado de reposo el hierro del grupo hemo es trivalente. En primer término, se une el sustrato en la proximidad del hemo.

- La transferencia de un electrón del $FADH_2$ reduce el hierro a su forma bivalente, que está en condiciones de unirse al oxigeno molecular.

- La transferencia de un segundo electrón y un cambio de valencia en el hierro reducen el O_2 unido a peróxido.

- De este producto intermedio se desprende un ion hidroxilo. La incorporación de un protón da lugar a la formación de agua y de la forma reactiva del oxígeno molecular. En este radical ferrilo el hierro es formalmente tetravalente.

- El átomo de oxigeno activado puede incorporarse a un enlace C-H del sustrato, y formar un grupo hidroxilo.

- Por disociación del producto la enzima regresa a su estado inicial.

3.8 Hepatotoxicidad como un Tipo de RAM

El hígado, estratégicamente localizado entre la circulación portal y la sistémica, está predispuesto a fenómenos de toxicidad química a causa de que participa en la biotransformación de todas las sustancias liposolubles que atraviesan la membrana lipídica del enterocito, como paso previo imprescindible para su eliminación por el riñón o por el sistema biliar. (Muñoz, 1998). El hígado puede concentrar medicamentos en cantidades entre diez y cien veces superiores a los de la sangre y el musculo. El riesgo de aparición de aparición de efectos hepatotóxicos en el hombre, uno de los más frecuentes desde el punto de vista estadístico se debe en buena medida a este fenómeno.(Cascales, 1987).

La glándula hepática es el órgano central del metabolismo. Entre las funciones de esta glándula, de las que se conocen aproximadamente 1500, las más importantes y primarias son las relacionadas con el metabolismo de los principios inmediatos básicos:

carbohidratos, grasas y proteínas; este órgano es el principal proveedor de glucosa del organismo, garantiza la síntesis de lipoproteínas, entre las que se incluyen los triacilglicéridos (TAG), fabricados a partir de los ácidos grasos provenientes del adipocito y del colesterol que procede de un precursor universal: Acetil-coA; además, se efectúa en él la síntesis de cuerpos cetónicos, importante fuente de energía durante el ayuno y responsables de la caída del pH durante la cetoacidosis diabética. El anabolismo proteico en este aparato es de suma importancia, y se efectúa en dos direcciones: proteínas para el consumo y reparación del hepatocito y proteínas para la exportación, entre las que se encuentran la albúmina y otras proteínas transportadoras del plasma (transferrina, celuloplasmina, haptoglobina, etc), factores de la coagulación, varios tipos de antiproteasa, algunos de los factores del complemento, y proteína-c reactiva. El catabolismo del hem hemoglobínico y no hemoglobínico presenta su deterioro final en este órgano, con la producción de bilirrubina doblemente conjugada con ácido glucurónico como objeto. El aumento de la bilirrubina en la sangre, conocido como ictericia, es una expresión muy sensible de obstrucción de la vía biliar en cualquier punto de su trayecto, desde las microvellosidades en el polo biliar del hepatocito, hasta la desembocadura del colédoco en la segunda porción del duodeno. (Muñoz, 1998).

Se ha demostrado que la formación de intermediarios metabólicos tóxicos en el interior del hepatocito justifica en gran medida la aparición de lesiones a partir de múltiples fármacos y productos químicos tóxicos.

El diagnóstico de hepatotoxicidad es menos frecuente que otras enfermedades que afectan al hígado, a pesar de que existen aproximadamente más de 1100 fármacos que están potencialmente relacionados con este fenómeno. Se ha calculado que la enfermedad hepática de origen tóxico supone entre 1/600 a 1/3 500 de todos los ingresos hospitalarios; aproximadamente un 3 % de las hospitalizaciones son por ictericia, un 10 % por hepatitis agudas ictéricas y entre un 15-25 % de los casos por insuficiencia hepática fulminante. La frecuencia asociada de hepatotoxicidad varía extraordinariamente entre los agentes medicinales, oscila entre 1 caso por cada 100 sujetos expuestos a isoniacida y a 1 por millón entre los que reciben penicilina natural.

Las estimaciones sitúan el riesgo de hepatotoxicidad, para la mayoría de las moléculas en uso, entre 1/10 000 a 1/100000 sujetos expuestos.

El riesgo exacto de toxicidad hepática por medicamentos es desconocido, pues, aunque pueda calcularse con relativa precisión el número de pacientes con daño hepático, no es posible determinar el total de sujetos expuestos, por lo que se puede cuantificar sólo el número de prescripciones. Ciertos grupos farmacológicos, como los antimicrobianos, los antiinflamatorios no esteroideos, los anticonvulsivantes y los antineoplásicos, se incriminan con mayor frecuencia que otros en las reacciones hepatotóxicas. (Linares, 2002).

Por sorprendente que parezca, la implicación de agentes farmacológicos en la producción de daño hepático ha sido infravalorada, o simplemente ignorada hasta el último cuarto del siglo XX. Si a ello se le suma la carencia de marcadores específicos de hepatotoxicidad, que permitan un diagnóstico etiológico de certeza, se explica que muchas incidencias pasen inadvertidas, y se estima que la identificación no supera el 10 % de las reales. No obstante, la incidencia de hepatotoxicidad parece estar creciendo como consecuencia de la exposición a nuevos agentes farmacológicos. Es de extrema importancia la competencia de los médicos en relación con este tema, pues son múltiples las lesiones hepáticas por fármacos y sustancias tóxicas y pocas las posibilidades de tratamiento.

3.7.1.1 Mecanismos tóxicos de lesión hepática

Las sustancias químicas altamente hepatotóxicas lesionan estructuras subcelulares clave, sobre todo las mitocondrias y la membrana plasmática. La lesión interrumpe la generación de energía, disipa los gradientes iónicos y altera la integridad física de la célula. Esta intensa lesión celular no es aplicable a los hepatotóxicos actualmente relevantes, la mayoría de los cuales requieren activación metabólica para medir el daño a las células hepáticas. Los metabolitos reactivos resultantes pueden interactuar con moléculas críticas de diana celular, sobre todo las que tienen sustituyentes nucleófilos como proteínas y ácidos nucleicos ricos el tiol.

- **Estrés oxidativo y sistema glutatión**

El hígado está expuesto a estrés oxidativo por la propensión de los hepatocitos a reducir el oxígeno, sobre todo en las mitocondrias y también en los sistemas microsomicos de transporte de electrones y por la formación catalizada por la NADPH oxidasa de ROS y nitrorradicales y los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos) y macrófagos estimulados. Para combatir el estrés oxidativo, el hígado está bien dotado con mecanismos antioxidantes, como micronutrientes, proteínas ricas en tiol, proteínas secuestradoras de metales, y enzimas que metabolizan metabolitos reactivos, ROS y peróxidos lipídicos. El glutatión es el antioxidante más importante en el hígado de los mamíferos.

Los hepatocitos son el lugar exclusivo de la síntesis de glutatión. Las concentraciones hepáticas de glutatión son altas (de 5 a 10mmol/l) y pueden incrementarse al aumentar el aporte de cisteína para la síntesis de glutatión; este mecanismo es la piedra angular del tratamiento antídoto con tiol para la intoxicación por paracetamol. La síntesis de glutatión en los hepatocitos aumenta en respuesta a los prooxidantes, como sucede cuando el CYP2E1 está sobreexpresado como consecuencia de la señalización a través del factor de transcripción sensible a redox Nrf. La síntesis de glutatión, a través de la expresión de la enzima limitante de la velocidad glutamato cisteína ligasa (GGL), también es una respuesta de la lesión mitocondrial por fármacos como el paracetamol. (Feldman, 2016).

3.7.1.2 Tipos de lesión

Los tipos de lesión originados en el hígado básicamente son tres: inflamación, necrosis, y ocupación de espacio con comprensión y/o infiltración de estructuras adyacentes. Inicialmente la lesión suele afectar solo uno de los compartimentos de alguno de los componentes del sistema hígado (parenquimatoso, vascular o ductal), seguido por la

afectación de todos ellos. La expresión clínica de los distintos tipos de lesión se concreta con tres tipos de síndromes :

- Insuficiencia orgánica aguda y crónica:

    - Insuficiencia hepática aguda: fallo hepático fulminante
    - Insuficiencia hepática crónica: cirrosis

- Síndrome de ocupación de espacio:

    - Lesión ocupante de espacio (LOE), tumor primario o metastásico.

- Síndrome de obstrucción biliar

    - Ictericia

Debe también considerarse una cuarta entidad, caracterizada por la afectación del compartimiento vascular. Lo que también llamamos síndrome de hipertensión portal. (Casanova, 2004).

El hígado es un órgano poco expresivo desde el punto doloroso, ya que solo la capsula presenta terminaciones sensitivas. Su distensión brusca causa dolor sordo en el cuadrante superior derecho del abdomen, pero su distensión progresiva es indolora. La inflamación o infiltración capsular producen el mismo tipo de dolor, que en estos casos puede ser agravado por la respiración. La dilatación aguda de la vesicula biliar y la via biliar principal provocan dolor fijo y continuo que se localiza en línea media, y que puede irradiarse desde el hipocondrio derecho hacia la espalda con un patrón típico que reconocemos como cólico biliar.

3.9 Pruebas de Función Hepática

3.9.1 Bilirrubinemia

La valoración de la bilirrubina en el plasma mide la conjugación y excreción hepática. La concentración de normal de bilirrubina plasmática es <1 mg/ 100 mL, por encima del 30% del total, debe ser bilirrubina directa (conjugada con el ácido glucorónico) y el 70% restante bilirrubina indirecta (no conjugada).

La elevación de la bilirrubina indirecta puede deberse a un defecto de su captación por el hepatocito; así mismo el aumento de la bilirrubina directa, está asociada a una obstrucción de los conductos biliares. Tanto el incremento de la bilirrubina conjugada y no conjugada se observa en la hepatitis y cirrosis.

3.9.2 Enzimas plasmáticas

Estas pruebas se pueden clasificar en 2 grupos.

- Enzimas que reflejan daño en los hepatocitos: las aminotranferasas (transaminasas) son indicadores de lesión del hepatocito y son útiles para detectar enfermedades hepatocelulares como la hepatitis. Las principales son la aminotransferasa de aspartato (AST o GTP) y la aminotransferasa de alanina (ALT o TGO).

- Enzimas que indican colestasis. Aquí se encuentran elevadas la fosfatasa alcalina (procede principalmente de los huesos) y la 5- nucleotidasa.

3.9.3 Proteínas

La cuantificación de albúmina y de globulina determina la función de síntesis de las proteínas. Las globulinas α y β son producidas en los hepatocitos, por lo que las inmunoglobulinas se forman en las células plasmáticas a partir de los linfocitos B. las gammaglobulinas están elevadas en las enfermedades hepáticas crónicas como la hepatitis crónica y la cirrosis.

3.9.4 Factores de coagulación

Todos los factores (excepto factor VIII) son fabricados exclusivamente en los hepatocitos, por lo cual con el fin de medir la función hepática es de mucha utilidad la determinación del tiempo de protrombina plasmático (normal 10-20 seg). El tiempo de protrombina puede estar elevado en la hepatitis y en la cirrosis, al igual que en los trastornos que producen un déficit de vitamina K, como la ictericia obstructiva o la malabsorción de grasas. (Koolman, 2004).

3.10 Etiopatogenia

Existen dos tipos de hepatotoxicidad: intrínseca e idiosincrásica. La HTX intrínseca, o dosis dependiente, es predecible y reproducible y ocurre con una minoría de fármacos.

La HTX idiosincrásica, en cambio, ocurre de modo impredecible, no se relaciona con la dosis y no es reproducible en animales de experimentación. Esta última a su vez se divide en idiosincrasia metabólica e inmunoalérgica. (Encinas, 2001)

3.11 Factores De Riesgo

Los factores de riesgo comúnmente relacionados con las reacciones adversas hepáticas son los factores genéticos, la edad, el sexo, los factores metabólicos y hormonales, el consumo de alcohol, el uso concomitante de otros medicamentos y la presencia de determinadas enfermedades subyacentes. (Tejada, 2010).

- **Factores Genéticos**: es posiblemente el factor de riesgo más importante en hepatotoxicidad, ya que el polimorfismo genético tiene una fuerte influencia en el metabolismo de los medicamentos y sustancias ajenas al organismo. La existencia de polimorfismos genéticos del complejo enzimático citocromo P-450 y de otras enzimas hepáticas provoca una variabilidad individual en el metabolismo de los medicamentos que puede favorecer o producir reacciones de hepatotoxicidad. El ejemplo más característico es la asociación entre el déficit de CYP2D6 y la HTX secundaria a perhexilina.

- **Edad:** parece ser debido a un conjunto de eventos como una capacidad metabólica reducida, cambios en el flujo sanguíneo hepático y en la respuesta inmune tisular, la disminución del aclaramiento renal y la polimedicación a la que están expuestos. la intoxicación por paracetamol en la que la edad mayor de 40 años se ha identificado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de fallo hepático fulminante y mortalidad.

- **Sexo**: se ha atribuido un mayor riesgo de hepatotoxicidad en el sexo femenino.7

- **Factores metabólicos y hormonales**: la obesidad, la desnutrición, la gestación y el hipertiroidismo incrementan el riesgo de toxicidad hepática por algunos fármacos.

- **Alcohol:** El mecanismo es complejo y podría combinar la inducción de la isoforma CYP2E1, involucrada en el metabolismo de estas sustancias, el agotamiento

intracelular de glutatión (resultado de la inhibición directa de su síntesis) y la malnutrición que suele acompañar al alcoholismo crónico.

- **Fármacos**: Las interacciones entre fármacos pueden predisponer a la hepatotoxicidad, tanto por inducción de determinados isoenzimas del CYP, aumentando así la tasa de producción de metabolitos reactivos, como por inhibición del mismo. Este hecho está bien ilustrado por el mayor potencial hepatotóxico de la asociación de isoniazida con rifampicina que el de isoniazida sola. A la inversa, la inhibición microsomal del metabolismo estrogénico puede precipitar la aparición de colestasis. Es más, un estudio poblacional de casos-control demostró que la combinación de dos o más fármacos con potencial hepatotóxico aumentaba el riesgo de hepatotoxicidad

- **Dosis**: cuanto mayor es la dosis mayor es el riesgo de sufrir hepatotoxicidad

Tabla 1. Fármacos en los que la aparición de una lesión hepática se ha asociado a la dosis administrada

Fármaco	Efecto dosis dependiente
Amiodarona	Dosis acumulada: esteatohepatitis
Anticonceptivos orales	Dosis acumulada: asociación con adenomas hepáticos
Bromfenaco	Dosis acumulada: necrosis de hepatocitos
Ciclofosfamida	Dosis altas: necrosis de hepatocitos
Ciclosporina	Dosis altas: lesión colestásica
Cocaína	Dosis altas: necrosis isquémica
Metotrexato	Dosis altas o acumuladas: necrosis de hepatocitos, fibrogenesis
Niacina	Dosis altas: necrosis isquémica
Paracetamol	Sobredosis: necrosis de hepatocitos, apoptosis

3.12 Medicamentos Hepatotóxicos

a) Antiinflamatorios no esteroideos.

Los AINE, el grupo farmacológico que con mayor frecuencia se prescribe en la práctica clínica diaria, se han vinculado a la inducción de HTX con una incidencia aproximada de 1 a 10 por 100,000 exposiciones al año. Aunque se han descrito reacciones hepatotóxicas tanto con los AINE clásicos como con los modernos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, el mayor número de incidencias reportadas corresponde a diclofenaco y sulindaco. Los factores de riesgo posiblemente relacionados con el desarrollo de RAH por AINE son el sexo femenino, la edad mayor de 50 años, el uso concomitante de otros fármacos con potencial hepatotóxico, la presencia de hepatitis C crónica y en algunos casos el tipo de artropatía para la que se prescribe el tratamiento, ya que se ha descrito una mayor frecuencia en pacientes con artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico.

La mayoría de los AINE produce una lesión hepatocelular (citolítica) por un mecanismo de idiosincrasia, con la excepción del ácido acetilsalicílico, que causa HTX intrínseca o dependiente de la dosis. (García, 2017).

Tabla 2. Antiinflamatorios no esteroideos asociados a daño hepático

Medicamento	Mecanismo de HTX	Tipo de lesión	Periodo de latencia
Diclofenaco	-Generación de metabolitos activos (n,5-dihidroxidiclofenaco) que ocasionan citotoxicidad directa, estrés oxidativo y lesión mitocondrial.	(intermedia entre hepatocelular y colestásica) y se presenta generalmente en	Tardío que varía entre 1 y 3 meses.

		forma de hepatitis aguda. -Hepatitis crónica de tipo autoinmunitaria.	
Salicilatos	-------	-Necrosis hepática focal dependiente de la dosis	Cuando los valores en sangre sobrepasan los 25mg/dl.
Paracetamol	-Forma un metabolito tóxico (N-acetil-p-benzoquinoneimina) que es detoxificado por el glutatión hepatocitario. -Las dosis elevadas del fármaco o el aumento de actividad del CYP 2E1 (fármacos o alcohol) determinarán el incremento del metabolito tóxico que produce necrosis zonal o centrolobulillar.	-Toxicidad hepática intrínseca o dependiente de la dosis.	-Factores que aumentan la susceptibilidad son la ingesta crónica de alcohol, la administración concomitante de otros medicamentos (p. ej., fenitoína e isoniacida) y el ayuno.

b) Antimicrobianos

Los antibióticos como grupo conllevan una incidencia estimada de HTX de 1-10 por 100,000 prescripciones.

Tabla 3. Antimicrobianos asociados a hepatotoxicidad

Grupo	Medicamento	Tipo de lesión
Penicilinas semisintéticas	-Ampicilina -Amoxicilina	-Lesión hepatocelular
Oxipenicilinas	-Oxacilina -Dicloxacilina -Flucoxacilina	-Hepatitis colestásica - Síndrome de desaparición de conductos biliares o ductopenia.
Sulfamidas	-Cotrimoxazol	-Elevaciones transitorias de las transaminasas hasta hepatitis aguda colestásica. - Hepatitis crónica y hepatitis granulomatosa.
Macrolidos	-Eritromicina -Claritromicina -Roxitromicina -Espiramicina	-Hepatitis colestasica aguda -Colestasis prolongada -Fallo hepático fulminante -Lesion hepatocelular
Tetraciclinas	-Minociclina -Doxiciclina	-Esteatosis microvesicular -Hepatitis crónica autoinmunitaria y ductopenia -Colestasis prolongada
Quinolonas	-Ciprofloxacino -Norfloxacino -Ofloxacino	-Elevaciones discretas de transaminazas

	-Pefloxacino	
Nitrofuranos	-Nitrofurantoína	-Hepatitis crónica activa autoinmunitaria -Lesión aguda colestásica/ hepatocelular
Antifúngicos	-Itraconazol -Ketoconazol -Terbinafina	-Elevación transitoria de enzimas hepáticas -Lesión hepatocelular -Hepatitis colestásica

c) Fármacos antituberculosos.

El fármaco antituberculoso con mayor potencial hepatotóxico es la isoniacida, seguida de la pirazinamida y la rifampicina. La isoniacida puede producir elevación de aspartato aminotransferasa en un 10-30% de los pacientes en tratamiento y hepatitis con ictericia en un 1% (2% en mayores de 50 años. La lesión hepática que produce este fármaco es la necrosis hepatocelular por un mecanismo de idiosincrasia metabólica.

d) Antidiabéticos.

Dentro del grupo de antidiabéticos orales tanto la acarbosa, las sulfonilureas, la metformina como los de última generación, las tiazolidindionas, se han implicado en casos de HTX.

- La acarbosa es un fármaco que actúa mediante la inhibición competitiva de la alfa-glucosidasa intestinal, disminuyendo así la absorción de carbohidratos. Este medicamento se ha relacionado con el desarrollo de HTX idiosincrásica de carácter metabólico, cuyo tipo de lesión más frecuente es el hepatocelular.

- Las sulfonilureas son antidiabéticos orales ampliamente utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En general, parece que la HTX por sulfonilureas responde a un mecanismo idiosincrásico inmunoalérgico que podría estar relacionado con el radical del anillo benceno de la estructura química de estos fármacos.

e) Hipolipemiantes.

La dislipemia y sus consecuencias cardiovasculares son muy frecuentes en la sociedad actual. Se han descrito casos de HTX con los inhibidores de la CoA reductasa (estatinas), con la niacina y más raramente con los fibratos.

Tabla 4. Medicamentos hipolipemiantes asociados a daño hepático

Grupo	**medicamento**	**Tipo de lesión**
Estatinas	-Lovastatina -Pravastatina -Atorvastatina	-Elevación asintomática de transaminasas -Hepátitis colestásica -Hepatitis aguda

- El ácido nicotínico puede provocar lesión hepática moderada dependiente de la dosis (dosis mayores de 3 g) en más de un tercio de pacientes. También se han descrito casos de HTX idiosincrásica secundaria a preparados de liberación retardada. Este fármaco está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática subyacente.

f) Cardiovasculares

Tabla 5. Medicamentos cardiovasculares causantes de lesión hepática

Grupo	Medicamento	Tipo de lesión
Antihipertensivos	-Labetalol -Metildopa -Hidralazina	-Incremento de transaminasas -Hepatitis agua -Hepatitis crónica -Lesión hepatocelular
Antagonistas del calcio	-Labetalol	-Hepatitis aguda grave -Necrosis hepática masiva
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensica (IECA)	-Captopril -Enalapril -Lisinopril -Fosinopril	-Colestasis -Hepatitis colestásica -Lesión hepatocelular
Inhibidores de los receptores de la angiotensina II	-Irbesartan -Candesartan -Losartan	-Hepatitis aguda -Elevación transitoria de transaminasas, daño hepatocelular -Lesión hepatocelular
Antiarritmicos	-Amiodarona	-Elevación de las transaminasas -El riesgo aumenta con el tiempo de exposición

g) Psicotrópicos

Tabla 6. Medicamentos psicotrópicos causantes de lesión hepática

Medicamento	Tipo de lesión
Clorpromazina Halperidol Proclorperazina Sulpirida	-Hepatitis colestásica -Elevación de transaminasas
Clozapina Risperidona Olanzapina	-Lesión hepática -Hepatitis aguda fulminante
Clotiazepan bentazepam	-Lesión hepática crónica
Amineptino Tianeptina Imipramina	-Lesión colestásica -Ictericia colestásica
Inibidores selectivos de la recaptación de la serotonica (ISRS)	-Elevación de las transaminasas -Daño hepatocelular reversible
Nefazodona Trazodona	-Fallo hepático agudo -Necrosis centrolobular -Lesión hepatocelular y colestasis

h) Antiepilépticos

Tabla 7. Medicamentos antiepilépticos asociados a hepatotoxicidad

Medicamento	Tipo de lesión
Fenitoína	-Aumento importante de transaminasas
Ácido valproico	-Elevación de enzimas hepáticas

	-Lesión hepática -Esteatosis microvesicular
Carbamazepina	-Lesión granulomatosa -Ictericia colestásica -Lesión hepatocelular
Felbamato Topitamato	 -Fallo hepático agudo

3.6.6 Mecanismos de Hepatotoxicidad

Los mecanismos de hepatoxicidad incluyen la necrosis celular por peroxidación lipídica, la apoptosis, el estrés oxidativo, la formación de metabolitos reactivos que pueden llevar a reacciones inmunológicas o autoinmunes y las alteraciones de la función mitocondrial. (Tejada, 2010).

Se cree que el mecanismo básico subyacente a esta forma de HTX es una variabilidad genética de las isoenzimas del CYP, que determinaría la ausencia de metabolismo de un precursor determinado, o generación en exceso de metabolitos tóxicos (idiosincrasia metabólica). El compuesto tóxico generado (radicales libres que agotan el glutatión de la célula o compuestos electrofílicos) puede unirse irreversiblemente (por un enlace covalente) a macromoléculas, principalmente proteínas y lípidos. En ocasiones el metabolito reactivo altera el funcionalismo mitocondrial, o se comporta como especie oxidativa al inducir un estrés oxidativo celular, que es un importante mecanismo de activación de la muerte celular programada (apoptosis). De forma simultánea y no excluyente con el anterior puede predominar un mecanismo inmunoalérgico (hipersensibilidad), probablemente derivado de la formación de aductos fármaco-proteínas que actúan como neoantígenos y son expuestos en la superficie del hepatocito con el concurso de las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad HLA, y despiertan una respuesta inmunitaria humoral o celular. La respuesta inmunitaria es otro importante mecanismo de inducción de la muerte celular programada. Un mismo fármaco

puede provocar lesión hepática por diferentes mecanismos, aunque el mecanismo patogénico más comúnmente implicado en los efectos adversos hepáticos es la idiosincrasia metabólica.

Aunque el hepatocito es la célula diana habitual del efecto toxico de los medicamentos sobre el hígado y la hepatitis aguda ictérica la forma de presentación más frecuente de la hepatotoxicidad (90% de los casos), cualquier célula del hígado puede resultar dañada de forma aislada o combinada, desarrollando cualquier tipo de enfermedad hepática conocida, por lo tanto, el tipo de lesión depende del tipo de célula que esté predominantemente afectada:

a) **Lesión hepática aguda**: se definen como las alteraciones con evolución menor a 3 meses.

- Lesión hepatocelular, se caracteriza por un incremento aislado de ALT mayor del doble del limite superior de la normalidad o una relación entre ALT/ FA cinco veces mayor a los niveles normales. Es la forma de HTX mas frecuente y puede ser debida tanto a un mecanismo intrínseco (paracetamol), como idiosincrático. La recuperación suele darse de 1-3 meses tras la suspensión del tratamiento.

- Lesión colestasica: se manifiesta por un incremnto aislado de fosfatasa alcalina mayor del doble de los niveles normales. Puede ser de dos tipos:

  - Colestasis blanda: se caracteriza por la aparición de ictericia y prurito con transaminasas normales o mínimamente alteradas en ausencia de síntomas de hipersensibilidad.

  - Hepatitis aguda colestasica: se manifiesta clínicamente por cuadro de dolor a nivel de hipocondrio derecho, acompañamdose frecuentemente de reacciones de hipersensibilidad. Entre los fármacos que han sido

involucrados con este tipo de lesión son la amoxicilina-clavulanico, antibióticos macrolidos y las fenotiazinas.

- Lesión hepatocelular/ colestasica mixta: se asocia al aumento de ALT y FA mayor del doble de los niveles normales. Se asocia frecuentemente a síntomas de hipersensibilidad.

b) **Lesión hepática crónica**: se definen como crónicas cuando las anormalidades bioquímicas persisten más allá de tres meses. La persistencia del daño hepático puede ser debida a una exposición prolongada al producto responsable o bien a la secuela de un daño agudo.

A pesar de que clásicamente los fármacos se han considerado responsables de menos de un 1% de los casos de afectación hepática crónica y cirrosis, estudios recientes demuestran que esta cifra es mayor.

Tabla 8. Tipos de lesión hepática dependiendo del tipo de célula afectada y ejemplos de fármacos que la producen

Tipo de célula afectada	Cuadro clínico- patológico	Ejemplos
Lesión hepatocitos	Hepatitis aguda hepatocelular	Paracetamol Halotano Isoniazida Diclofenaco Sulfamidas Trazadonas Nefazodonas Troglitazona
	Hepatitis colestásica/ mixta aguda	Amoxicilina/ Ac. Clavulánico Eritromicina Clorpromazina
	Hepatitis granulomatosa	Difenilhidantoína Alopurinol Sulfamidas Diltiazem
	Hepatitis crónica	Nitrofurantoína Diclofenaco Metildopa Bentazepam
	Esteatosis- Esteatohepatitis	Amiodarona Tetraciclinas

		Metotrexato Ácido valproico Corticoides Tamoxifeno Antagonistas del calcio
	Adenoma/ Adenocarcinoma hepático	Anticonceptivos orales Andrógenos
Colangiocito	Colestasis aguda	Anabolizantes Estrógenos
	Colestasis crónica	Clorpromazina
	Colangitis esclerosante	
Célula Endotelial	Enfermedad venooclusiva	Azatioprina
	Dilatación sinusoidal	Ácido nicotínico
	Peliosis hepática	Ciclofosfamida
	Síndrome Budd-Chiari	Anticonceptivos orales/ anabólicos
Células estrelladas (lto)	Fibrosis perisinusoidal	Metotrexato Vitamina A

4.Metodología

4.1 Metodología de investigación

El estudio realizado en esta investigación es de tipo observacional, retrospectivo, longitudinal, considerando la población de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutierrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI y con una duración de 6 meses.

4.2 Infraestructura

Este trabajo se llevó a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI; específicamente en la jefatura de consulta externa, ubicada en el primer piso de éste hospital.

En ésta área se contó con computadoras e internet, en las cuales se tiene acceso a varios sistemas operativos utilizados por la institución, también se tuvo acceso a la biblioteca del instituto, donde se pudo ingresar de manera libre y hacer las consultas necesarias para así manejar la mejor calidad de información posible.

4.3 Selección de pacientes

4.3.1 Identificación de la población

Todos los pacientes hospitalizados en los servicios quirúrgicos de la Unidad Médica de Alta Especialidad, entre los que comprendían gastrocirugía, neurocirugía, cirugía de cabeza y cuello, oftalmología, cardiocirugía, urología y cirugía general.

a) Criterios de inclusión

- Pacientes con pruebas de laboratorio alteradas representativas del funcionamiento hepático.

- Pacientes con medicamentos prescritos conocidos por ocasionar RAM´s de tipo hepático.

- Pacientes con interacciones farmacológicas asociadas a función hepática.

b) Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico clínico o comorbilidades asociadas a daño hepático

- Pacientes con pruebas de función hepática anormales antes del inicio del tratamiento farmacológico

4.4 Recogida de datos

Se llevó a cabo una revisión de resultados de laboratorio, mediante la base de datos institucional de la UMAE llamada “MODULAB” en el cual se obtenían diariamente los resultados de la química sanguínea realizada a los pacientes hospitalizados de los servicios de interés, teniendo como ayuda una tabla de "Valores de referencia de análisis clínico para la distinción de toxicidad o insuficiencia hepática, cardiaca o renal, causada por el uso de medicamentos” (Anexo 5) la cual se realizó mediante una extensa búsqueda en la literatura con el fin de tener como apoyo en la detección de RAM´s.

Se hizo una identificación de los pacientes con resultados anormales en pruebas de funcionamiento hepático y se verificó el diagnóstico y comorbilidades del paciente, mediante una revisión bibliográfica para confirmar que las alteraciones en la función hepática no fuesen producidas por dichas condiciones, una vez realizado este punto, se decidía descartar o darles seguimiento a los pacientes, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados.

Al decidir darle seguimiento al paciente se inició la monitorización del mismo, solicitando al personal de enfermería encargado del servicio al que pertenecía éste la carpeta que contenía las indicaciones médicas, las cuales tenían datos como nombre del medicamento, dosis, vía y motivo de administración, frecuencia y duración del tratamiento, entre otros datos filiativos del paciente. Además en esta carpeta también se encontraban las hojas de enfermería, donde ellas realizaban anotaciones sobre el medicamento administrado, la dosis y hora de administración, y en otro apartado las posibles incidencias u observaciones relacionadas con la medicación, o bien, cualquier evento clínico ocurrido en cualquiera de los tres turnos de asistencia diaria.

Todo lo anterior se realizó de forma diaria hasta obtener información suficiente para su posterior análisis y seguimiento.

4.5 Entrevista Farmacéutica

Los datos recolectados durante la monitorización del paciente se reseñaron en una hoja especialmente diseñada para concentrar todos los datos importantes a tomar en cuenta en la detección de reacciones adversas medicamentosas, la cual llevó por nombre “Perfil de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos” (Anexo 6) donde además se detallaban los hábitos del paciente referidos al consumo de tabaco, alcohol, automedicación y ejercicio, así como antecedentes médicos y familiares, y otros datos de importancia para complementar su historia clínica y tener mejor calidad de

información; todo esto se llenó durante una entrevista al paciente o su familiar que lo asistía en ese momento.

- Saludo y presentación con el paciente: "buenos días/ tardes soy la farmacéutica Lesly y vengo del área de Farmacia Hospitalaria y le voy a hacer unas pequeñas preguntas para verificar su tratamiento farmacológico y dar seguimiento a cualquier molestia que pudiera usted presentar con sus medicamentos, ¿está usted de acuerdo? " esto con el fin de enterar al paciente sobre los beneficios que recibía al intervenir un farmacéutico en su terapia.

4.6 Idoneidad de la prescripción

Los datos recolectados fueron transcritos electronicamente en el mismo formato de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos para facilitar así el análisis y validación de la prescripción médica.

Una vez teniendo lo anterior se realizó la verificación de la idoneidad de prescripción, en la cual se buscaba comprobar que los medicamentos prescritos realmente tuvieran concordancia con el diagnóstico y/o comorbilidades del paciente, que la dosis, vía de administración y frecuencia fueran las correctas o que no existiera alguna duplicidad farmacológica, todo esto mediante bases de datos como lo son UpToDate, Micromedex y Medscape.

En una segunda vertiente y ocupando las mismas bases de datos mencionadas anteriormente, se realizó una búsqueda de cada medicamento prescrito, con la finalidad de conocer y documentar todas las reacciones adversas reportadas en la literatura relacionadas con el funcionamiento hepático, así como su porcentaje de aparición, y de esta manera poder asociar con mayor facilidad los eventos observados a alguno de los medicamentos presentes en la prescripción médica.

Por último se hizo un análisis para la identificación de interacciones medicamentosas y en caso de haberlas analizar si eran o no las responsables de las alteraciones en las pruebas de la función hepática estudiadas provocando la sospecha de RAM.

4.7 Análisis de Datos obtenidos

Una vez teniendo lo anterior se analizó toda la información recolectada, como primer punto, se verificó la fecha en que comenzaron a aparecer dichos resultados de laboratorio alterados y se determinó si coincidía o no con la fecha de inicio del tratamiento, para así poder descartar o no la posibilidad de que estas anomalías estuvieran relacionadas con los medicamentos administrados y así poder anotar todos los posibles acontecimientos relevantes desde un punto de vista clínico.

Una vez encontrada la posible relación entre alguno de los medicamentos prescritos y la alteración de las pruebas de función hepática se le asignó el nombre de "medicamento sospechoso" y se realizó el llenado del Algoritmo de Naranjo (Anexo 2) con el fin de descartar o confirmar la sospecha de reacción adversa y obtener una clasificación para la misma, la cual podía ser: probable, posible, dudosa o incondicional.

Siendo el caso de que la sospecha de RAM fuese producida probablemente por una interacción entre los medicamentos, se analizó mediante el llenado del Algoritmo de Horn (Anexo 3) el cual fue una herramienta muy útil para poder darle una clasificación a las interacciones encontradas, la cual podía ser: dudosa, posible, probable y altamente probable.

4.8 Reporte de Sospecha de Reacción Adversas

Al confirmarse la presencia de una reacción adversa debida a medicamentos mediante el Algoritmo de Naranjo y Algoritmo de Horn, se llenó de forma manual el formato de aviso de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (Anexo 4) y se entregó al

responsable de la unidad de farmacovigilancia de la UMAE para su reporte en la plataforma de COFEPRIS.

4.9 Intervención Farmacéutica

Una vez realizado el reporte ante COFEPRIS se buscó hablar con el médico responsable del servicio donde se encontraba hospitalizado el paciente al que se confirmó la sospecha de reacción adversa y se le hizo la observación de lo sucedido, más una sugerencia con base al análisis farmacéutico realizado de la prescripción médica, teniendo como obligación verificar la acción tomada por el médico y posteriormente se realizó una segunda visita al paciente para verificar su evolución.

5.Resultados

5.1 Descripción general de la muestra

Durante el periodo de 6 meses en que se realizó éste estudio comprendiendo los meses de junio al mes de noviembre del año 2016 se revisaron 3645 pruebas de laboratorio de pacientes hospitalizados, los cuales comprendían de hombres y mujeres entre 18 y 90 años, en los servicios quirúrgicos de la UMAE, de los cuales 3221 no presentaron alteraciones en sus resultados, mientras que 424 casos (12%) presentaron parámetros alterados en los resultados de laboratorio, de éstos 424 casos se descartaron 390 (92%) debido a las siguientes razones:

- Los resultados anormales involucraban otras pruebas de química sanguínea que no tenían relación con la función hepática.

- Los pacientes ya presentaban antecedentes de alguna enfermedad hepática o alguna condición en específico que ocasionaba dichas alteraciones.

Descartados éstos pacientes solo al 8% (34 pacientes) con alteraciones en sus resultados de funcionamiento hepático (bilirrubina, AST, ALT, deshidrogenasa láctica, GGT Y fosfatasa alcalina), se les analizó y dio seguimiento. (Tabla 9)

Tabla 9. Registro de numero de resultados en pruebas de laboratorio y casos analizados durante el periodo de estudio que constó del mes de junio al mes de noviembre del 2016.

Día	Número de resultados en pruebas de laboratorio	Número de pacientes con resultados de función hepática alterados	No. de casos revisados y analizados	No. de RAM´s encontradas	Casos descartados
13/06/2016	128	23	1	0	22
14/06/2016	151	31	2	2	29
15/06/2016	163	12	1	0	11
16/06/2016	137	26	1	1	25
17/06/2016	108	15	2	2	13
20/06/2016	142	9	1	1	8
21/06/2016	115	29	1	1	28
22/06/2016	123	16	2	2	14
01/07/2016	107	8	1	1	7
18/07/2016	144	10	1	0	9
19/07/2016	159	17	3	3	14
20/07/2016	187	25	1	1	24
15/08/2016	169	32	1	1	31
16/08/2016	229	13	2	2	11
17/08/2016	136	4	1	1	3
19/09/2016	193	16	1	1	15
27/09/2016	138	21	1	1	19
10/10/2016	154	6	1	1	5
25/10/2016	134	17	1	1	16
26/10/2016	145	23	1	1	22

27/10/2016	167	15		1	1		14	
14/11/2016	129	9		1	1		7	
17/11/2016	98	13		1	1		12	
28/11/2016	76	7		2	2		5	
29/11/2016	89	9		1	1		8	
30/11/2016	124	18		2	1		16	
Promedio		Max	34		**Total**		Max	31
por día	140	Min	4	**34**	**RAM´s**	**30**	Min	3

En el grafico 1 se muestra que de los 34 casos de pacientes analizados se encontraron 23 casos (68%) con sospecha de RAM´s confirmada, ocasionada por sólo un medicamento, 7 casos (21%) con sospecha de RAM debida a interacciones farmacológicas, mientras que el resto se rechazó por la siguiente causa:

- Los problemas presentados fueron ocasionados por una complicación de la enfermedad del paciente, o a causas ajenas a la medicación recibida en ese momento (hábitos alimenticios).

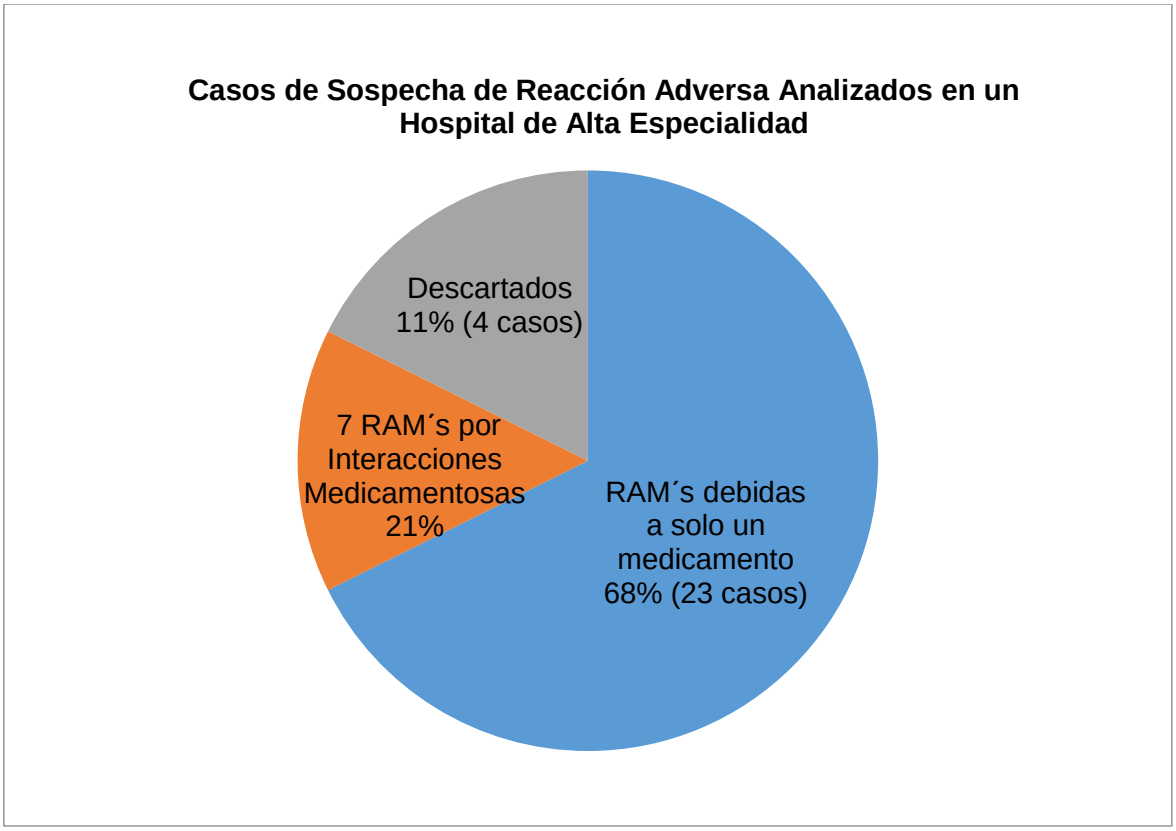

Grafico 1. Porcentaje de sospecha de Reacciones Adversas confirmadas en los 34 casos de pacientes analizados

5.2 Características generales de la muestra analizada

Se obtuvo que 16 de los 30 casos analizados fueron en pacientes masculinos (53%), mientras que 14 de los casos (47%) fueron pacientes femeninos (Grafico 2). En ambos casos el rango de edad en los que se presentó mayor riesgo de RAM fue entre los 60 y 90 años (Grafico3). En la Tabla 10 se muestran los datos y características de los pacientes, además de la descripción y clasificación del tipo de reacción que presentaron a los medicamentos.

Tabla 10. Datos de pacientes con sospecha de RAM´s comprobadas debidas a solo 1 medicamento

Paciente	Genero	Edad	Tipo de sospecha	Medicamento sospechoso	Descripción de RAM presentada	Resultado Algoritmo de Naranjo
Almanza, Placido	M	62	Hepática	Danazol	Aumento de transaminasas hepáticas y fosfatasa alcalina	Posible
Castañeda, Juan	M	46	Hepática	Danazol	Aumento de transaminasas hepáticas	Posible
Garcés, Maria	F	69	Hepática	Piperacilina con Tazobactam	Aumento de bilirrubina y transaminasas hepáticas	Dudosa
Pérez, Karen	F	23	Hepática	Danazol	Aumento de bilirrubina y transaminasas hepáticas	Posible
Vazquez, Graciela	F	38	Hepática	Celecoxib	Aumento de creatinina sérica y transaminasas hepáticas	Dudosa
Delgadillo, Maria	F	76	Hepática	Patracetamol	Aumento de enzimas hepáticas	Posible
Amezcua, Héctor	M	60	Hepática	Moxifloxacino	Aumento de creatinina, proteínas totales bajas, aumento de enzimas hepáticas	Dudosa
Ventura, María	F	81	Hepática	Paracetamol	Aumento de glucosa, creatinina, baja en proteínas totales, aumento de transaminasas	Posible
Olivares, José	M	55	Hepática	Caspofungina	aumento de urea, y enzimas hepáticas	Posible
Ortega, Antonio	M	63	Hepática	Cefotaxima	aumento de nitrógeno ureico, y enzimas hepáticas	Dudosa
Hernández Federico	M	75	Hepática	Cefotaxima	Aumento de Nitrógeno ureico,	Dudosa

					creatinina y niveles bajos de proteínas totales	
Rivera Fernando	M	90	Hepática	Paracetamol	Aumento de creatinina, BUN, glucosa y bajas proteínas totales, Aumento de enzimas hepáticas	Dudosa
Maya Evaristo	M	66	Hepática	Piperacilina/ Tazobactam	Aumento de enzimas hepáticas	Dudosa
Zarco Tomasa	F	60	Hepática	paracetamol/ tramadol	Aumento de enzimas hepáticas	Dudosa
Centeno Ricardo	M	41	Hepática	Danazol	electrolitos bajos, Aumento de enzimas hepáticas	Dudosa
Blanca Martha	F	56	Hepática	Danazol	niveles altos de urea, creatinina y nitrógeno ureico	Dudosa
Reséndiz Allan	M	21	Hepática	Caspofungin a	Aumento de ALT, LDH y GGT	Dudosa
Hernánde z Rosa	F	82	Hepática	Paracetamol	electrolitos bajos, enzimas hepáticas altas	Dudosa
Rodrígue z David	M	55	Hepática	Paracetamol	electrolitos bajos, transaminasas altas	Dudosa
Martínez Jorge	M	47	Hepática	Paracetamol	Creatinina, BUN, urea, transaminasas altos y proteínas totales bajas	Dudosa
Arteaga José	M	30	Hepática	Piperacilina-Tazobactam	Aumento de enzimas hepáticas	Posible
Galindo Teresa	F	34	Hepática	Paracetamol	Aumento de enzimas hepáticas	Posible
Ríos Andrés	M	72	Hepática	Piperacilina/ Tazobactam	Aumento de enzimas hepáticas	Dudosa

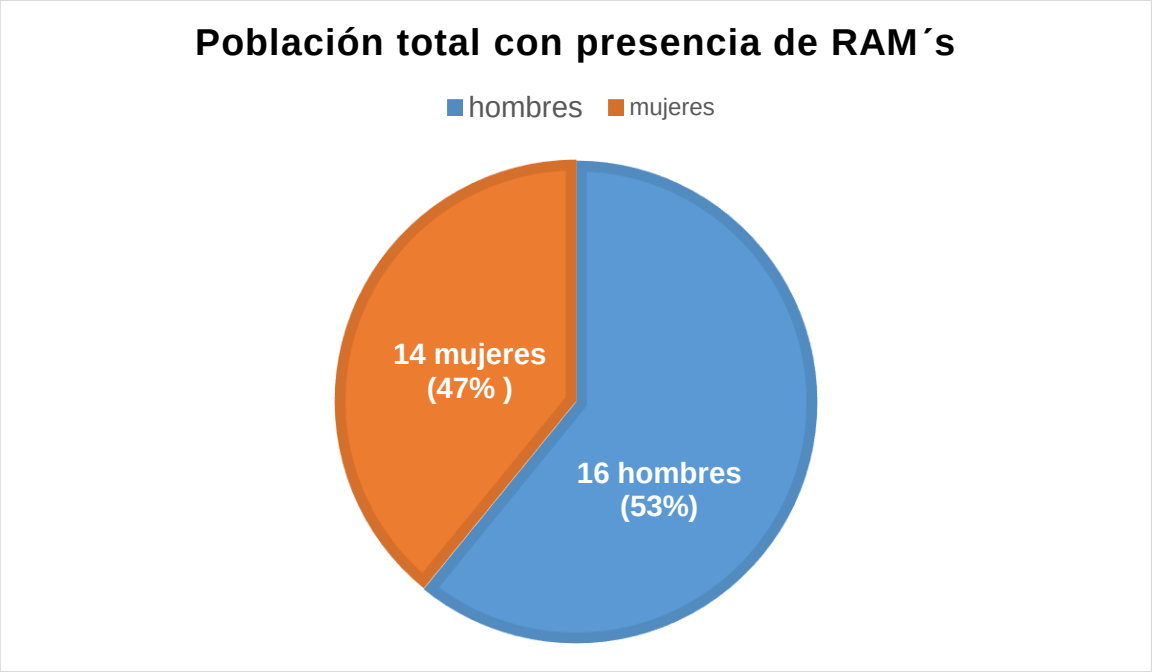

Grafico 2. Porcentaje de hombres y mujeres que presentaron alguna sRAM

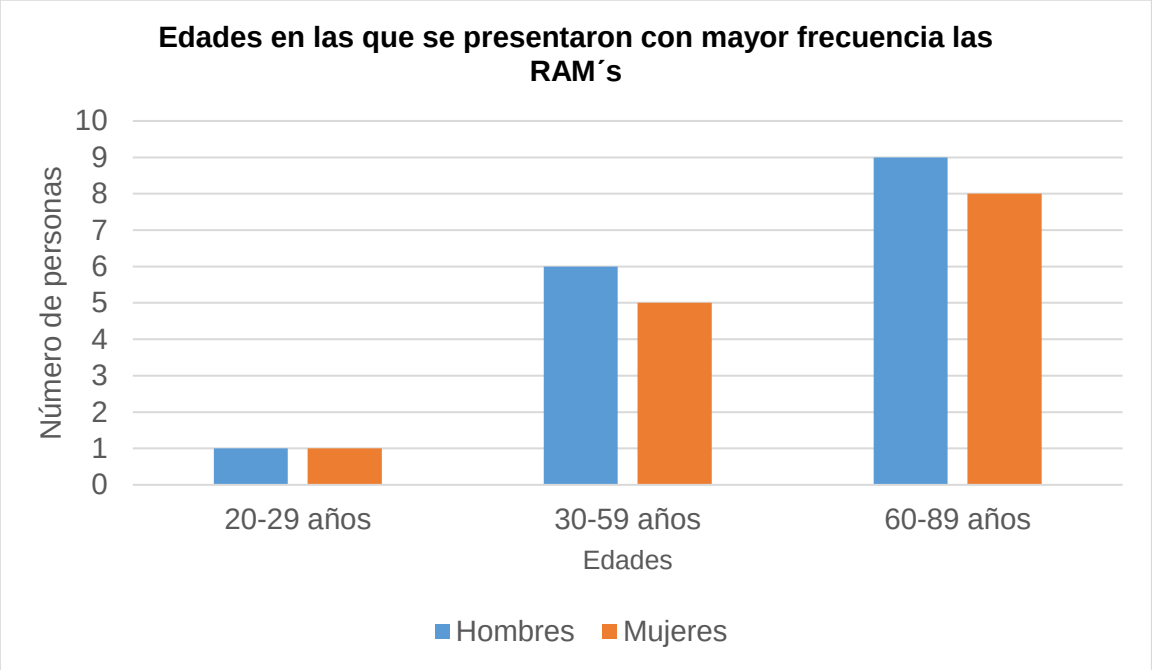

Grafico 3. Rangos de Edad en hombres y mujeres en los que se presentaron mayor número de RAM´s de tipo hepático

5.3 Interacciones medicamentosas

En 13 de los 30 casos analizados se obtuvo como resultado la presencia de interacciones farmacológicas, 3 de ellas leves, 8 moderadas y 2 graves (Grafico 4).

A continuación se muestra la tabla 11 con las interacciones medicamentosas encontradas en el estudio, así como una pequeña descripción de las manifestaciones clínicas que provocan y la clasificación de cada una de ellas.

Tabla 11. Descripción y clasificación de las Interacciones medicamentosas detectadas en los casos analizados de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos.

Medicamentos	Descripción de la interacción	Clasificación
Omeprazol- Ciprofloxacino	Disminución de los niveles de ciprofloxacino	Moderada
Gabapentina- Tramadol	Aumentan los efectos del otro por sinergismo farmacodinamico.	Grave
Gabepentina- paracetamol	Disminución de niveles de paracetamol	Leve
Ketorolaco- ciprofloxacino	Aumento de la estimulación del SNC y riesgo de convulsiones con altas dosis de fluoroquinolonas	Grave
Fluconazol- haloperidol	Ambos incrementan el intervalo QT	Grave
Tramadol- haloperidol	Ambos incrementan la sedación	Moderada
Dexametasona-Omeprazol	Disminución de los niveles de omeprazol	Leve
Metronodazol-nifedipino	Incrementa los efectos del nifedipino	Leve
Omeprazol- Losartan	Omeprazol aumenta el efecto de losartan	Moderada
Fluconazol- Omeprazol	Fluconazol Incrementa los niveles de omeprazol	Moderada
Fluconazol- Losartan	Omeprazol aumenta el efecto de losartan.	Moderada
Nifedipino- Loperamida	Disminución del efecto de loperamida	Moderada

Enoxaparina- Losartan	Enoxaparina aumenta la toxicidad de losartan.	Moderada

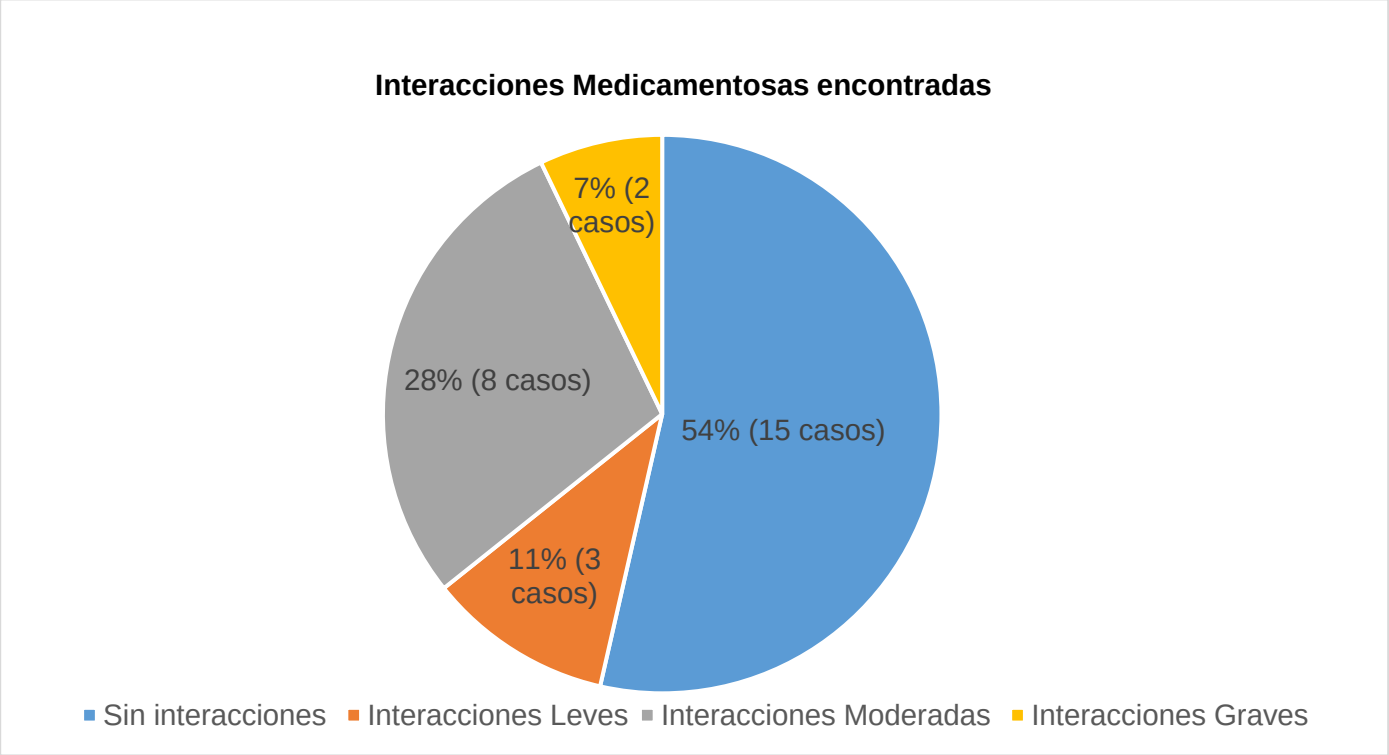

Grafico 4. Interacciones medicamentosas leves, moderadas y graves encontradas en el análisis de la prescripción médica de pacientes con sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos del sistema hepático

5.4 Medicamentos responsables de RAM´s

En el Grafico 5 se muestra que dentro de los 23 casos con sospecha de Reacción en sistema hepático confirmado debido a un solo medicamento, se encontró que:

- 22 % (5 casos) presentó toxicidad por Danazol

- 17 % (4 casos) toxicidad por Piperacilina con Tazobactam

- 35 % (8 casos) toxicidad por paracetamol y

- 26 % por algún otro medicamento

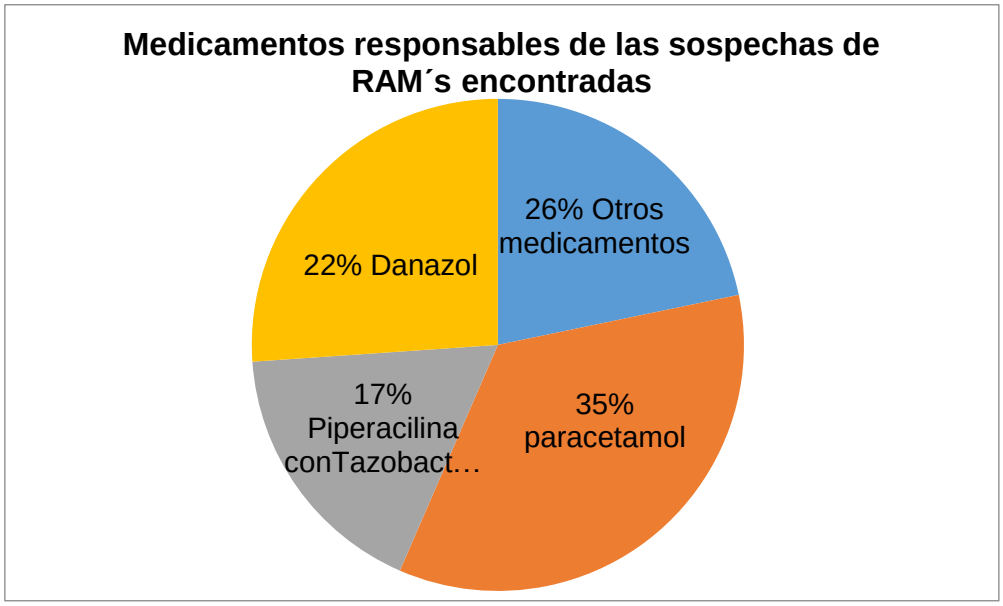

Grafico 5. Porcentaje de Reacciones adversas presentadas por medicamentos prescritos en la terapia de los pacientes con sospecha de reacción Adversa a Medicamentos

En el Grafico 6 se muestra que según la evaluación de la causalidad por el Algoritmo de Naranjo, se obtuvo que el 35% de los casos de RAM´s (8 pacientes) fueron de tipo posible, mientras que el 65% (15 pacientes) fueron de tipo dudosa.

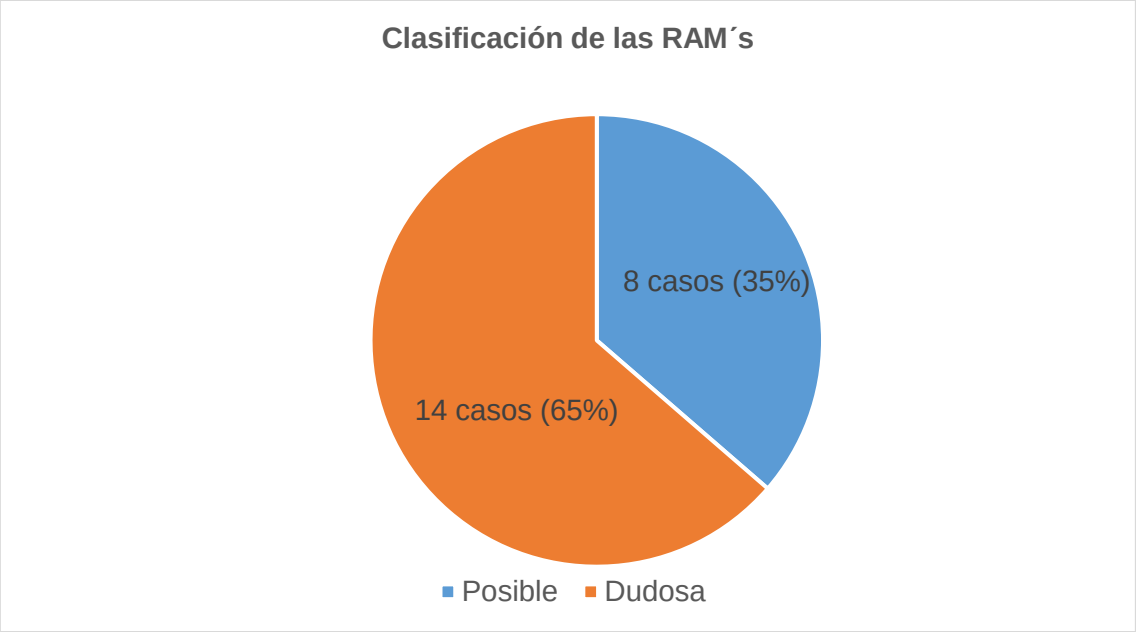

Grafico 6. Clasficación de las RAM´s presentadas por los pacientes según el Algoritmo de Naranjo

Dentro de los 7 casos con sospecha de RAM debida a interacciones medicamentosas analizadas mediante la Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas, se encontraron las siguientes clasificaciones. (Tabla 12)

Tabla 12. Clasificación de las interacciones medicamentosas mediante Algoritmo de Horn

Medicamentos	Clasificación según Algoritmo de Horn
Dexametasona-Omeprazol	Probable
Ketorolaco- ciprofloxacino	Probable
Tramadol- Haloperidol	Probable
Metronidazol-Nifedipino	Probable
Omeprazol- Losartan	Probable
Fluconazol- Omeprazol	Probable
Fluconazol- Losartan	Probable

Con base a la clasificación obtenida de las sospechas de RAM´s con ayuda del Algoritmo de Naranjo y Algoritmo de Horn, se hicieron un total de 30 reportes de sospecha de Reacción Adversa ante COFREPRIS.

6.Análisis de Resultados

En el presente estudio se realizó un trabajo de Farmacovigilancia, donde el principal objetivo fue la detección de reacciones adversas que comprometían el funcionamiento hepático de pacientes hospitalizados en los diferentes servicios quirúrgicos de un hospital de alta especialidad. Dado que la población de pacientes en hospitales públicos es muy alta y al tratarse de una unidad médica de alta especialidad se tuvo que determinar varios criterios de inclusión que se detallaron en la metodología de estudio, con lo cual se dio pauta a una selección especifica de pacientes para su posterior análisis y seguimiento farmacológico, dándonos como resultado un total de 30 casos estudiados.

Dentro de los resultados detallados anteriormente se encontró que del total de los casos analizados la mayoría se trató de pacientes del sexo masculino y aunque la asociación del sexo con la aparición de reacciones adversas medicamentosas ha sido sugerida en varios estudios, esta cuestión no está totalmente declarada ya que en algunos trabajos no se han encontrado diferencias significativas para el sexo femenino del total de los estudios revisados.

Por otro lado, en un estudio realizado en Wisconsin, afirmaban que las mujeres eran dos veces más propensas a informar de RAMs que los hombres (Gray, et al, 1999). En otro estudio sobre ingresos hospitalarios asociados a medicamentos, se detectó que las mujeres son más propensas a desarrollar reacciones adversas (Grymompre, et al, 1988). En una encuesta realizada en Italia se determinó que el sexo femenino fue predictor independiente de ingreso hospitalario por reacción adversa (Onder, et al, 2002). Un análisis prospectivo sobre el ingreso a hospitales a causa de reacciones adversas a medicamentos, también mostró que el porcentaje de mujeres en el grupo que presentó reacciones medicamentosas era significativamente mayor que en el control (Pirmohamed, et al, 2004). En el estudio sobre frecuencia y costo de reacciones adversas graves en un departamento de medicina general, se detectaron resultados concordantes

con los anteriores ya que las mujeres representaron la mayoría de ingresos por RAMs (Moore, et al, 1998).

Si bien parece ser que el sexo femenino podría ser un factor asociado a la aparición de RAM, en el presente estudio no se siguió el mismo patrón, quedando sin definir estadísticamente esta asociación, ya que en presente estudio no hubo diferencias muy significativas en base al número de pacientes del sexo masculino sobre el número de pacientes del sexo femenino.

Como ya se mencionó antes, en este estudio, la gran mayoría de los pacientes que presentaron reacción adversa a medicamentos, fueron de la tercera edad (60-90 años), seguido de los que se encontraban en un rango de edad entre 30 y 60 años y en su minoría pacientes menores a 30 años. Los adultos mayores son los más susceptibles a presentar algún tipo de reacción adversa asociada a medicamentos, una de las posibles explicaciones a esto es que el metabolismo es más lento en rangos de edad avanzada "durante el envejecimiento se presenta una desaceleración natural del metabolismo, lo cual va asociado a un deterioro en la salud" (Ortíz, 2012) razón por la cual se debe tener especial cuidado en este tipo de pacientes, para evitar posibles complicaciones, además de que existe evidencia de que las RAMS son más frecuentes en ancianos, porque en ellos se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. (Prado, 2008).

Existen varias razones que pudieran explicar la asociación entre la edad y reacciones adversas medicamentosas: los ancianos reciben más medicamentos por su pluripatología; las enfermedades de los pacientes mayores precisan tratamientos con fármaco que poseen un índice terapéutico estrecho; las interacciones farmacológicas son más frecuentes debido a la polimedicación; las alteraciones en la farmacocinética (en relación a la eliminación hepática y renal modificadas por la edad) y en la farmacodinamia por la que los ancianos que presentan una sensibilidad aumentada a ciertos fármacos como los cardiovasculares y del sistema nervioso central. (Routledge, 2003).

Cinco de los veintitrés casos reportados de toxicidad hepática se dieron por el uso de Danazol, el cual provocó un aumento en las enzimas hepáticas de los pacientes.

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

El danazol se metaboliza por vía hepática por enzimas como el CYP3A4, produciendo el 2-hidroximetiletisterona (también conocida como 2-hidroximetildanazol). Uno de los mecanismos de hepatotoxicidad que siguen los fármacos, es la producción de un metabolito que suele ser toxico y que altera el funcionamiento mitocondrial e inducir un estrés oxidativo celular, que es un importante mecanismo de activación de la muerte celular programada. (García, Andrade &Lucen, 2005). La hepatotoxicidad producida por danazol sigue el antes mencionado mecanismo de acción, por lo tanto se trata de una hepatotoxicidad intrínseca.
El danazol es un inhibidor del CYP3A4, la cual es una enzima encargada del 30% de la actividad metabólica realizada en el hígado y del 70% de la realizada en el intestino delgado y es la más importante ya que es la responsable del 50% de los procesos oxidativos hepáticos. (Aldaz, 2013).

A pesar de no encontrarse en la literatura algún dato reportado de RAM que pudiera hacer referencia a ésto, se pudo comprobar de cierta manera ya que los pacientes presentaron reacciones similares en un periodo de tiempo similar, aunado a esto un posible factor que favoreció la toxicidad antes mencionada, pudo ser algún componente de la formulación de dicho medicamento, ya que cuatro de los cinco casos presentados habían sido tratados con la misma marca comercial.

Otro de los medicamentos con mayor incidencia de RAM´s presentada en el estudio, fue el paracetamol, el cual tuvo una prevalencia del 35% del total de los casos analizados.

El **paracetamol** presenta metabolismo hepático por conjugación con ácido glucurónico (60%), ácido sulfúrico (35%) y cisteína (5%). Una pequeña parte del fármaco (5%) se N-hidroxila por el citocromo P450 (CyP) 2E1 hasta formar N-acetil p-benzoquinoneimina (NAPQI) que interacciona con los grupos sulfidrilos del glutation. El NAPQI normalmente es detoxificado (reducido) por el glutation y la unión a grupos sulfidrilos.

El paracetamol presenta efectos tóxicos dependientes de la dosis, causando necrosis de los hepatocitos predominantemente en la región centrolobulillar, correspondiente a la zona 3 del acino hepático de Rappapport2. Las bases de la toxicidad por paracetamol están bien estudiadas. Al ingerir dosis grandes de la droga el citocromo P450 (CYP2E1, CYP1A2 y CYP3A) genera cantidades de NAPQI capaces de agotar las reservas hepáticas de glutation. Este metabolito ejerce su toxicidad al unirse de forma covalente a macromoléculas y produciendo radicales libres, desarrollando necrosis hepática en tan sólo 12 horas. (Sisamón, 2003).

La intoxicación con paracetamol es la causa del 39% de los casos de fallo hepático agudo, algunos de los metabolitos del paracetamol pueden ser hepatotóxicos, y aunque se eliminan por el glutatión hepático en condiciones normales, la administración conjunta de paracetamol con potentes inductores enzimáticos puede dar lugar a acumulación de metabolitos y producir reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol o durante períodos de tiempo prolongados. (Aldaz, 2013).

Los AINEs como grupo farmacológico son responsables de 70.000 ingresos hospitalarios y 7.000 fallecimientos anuales como consecuencia de sus diversos efectos adversos.(González, 2002)

Una de las principales causas de que éste fuera el medicamento con mayor incidencia de reacciones adversas encontradas, fue que en la práctica médica es muy común prescribir este medicamento para su uso en caso de “razón necesaria”, como lo es dolor o fiebre y al tratarse de un estudio en servicios quirúrgicos, éste medicamento estaba

presente en la mayoría de las prescripciones médicas analizadas, lo cual condicionó que la intoxicación por paracetamol fuera frecuente.

Otro de los medicamentos que presentó con frecuencia reacciones adversas en el sistema hepático fue la **piperacilina con tazocactam** (3 casos), la cual es una penicilina sintética y el tazobactam es un inhibidor de betalactamasa.

La piperacilina es un antibiótico beta-lactámico, principalmente bactericida. Inhibe la tercera y última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana uniéndose preferentemente a las proteínas de unión a penicilinas (PBP específicas) que se encuentran dentro de la pared celular bacteriana. Las proteínas de unión a penicilina son responsables de varios pasos en la síntesis de la pared celular y se encuentran en cantidades de varios cientos a varios miles de moléculas por célula bacteriana.

El daño hepático inducido por penicilinas como grupo es extremadamente raro, a menudo asintomático y más frecuentemente cursa con daño hepatocelular que colestásico (Robles et al 2008), aunque se han descrito ambos patrones. Hay pocos casos publicados de hepatotoxicidad asociada al uso de penicilinas naturales, bencilpenicilina y fenoximetilpenicilina.

Se han descrito casos aislados de HTX con lesión de tipo mixto secundaria a las penicilinas de amplio espectro, ticarcilina y piperacilina; es más común la producida por carbenicilina. Al igual que la amoxicilina, la combinación de piperacilina con ácido clavulánico se ha asociado con la aparición de hepatitis colestásica. (García, 2005)

Las penicilinas asociadas a un inhibidor de betalactamasa también han sido vinculadas con colestasis (kokklu, 2004). La lesión colestásica se manifiesta por un incremento aislado de Fosfatasa Alcalina (FA) mayor del doble del límite superior de la normalidad o una relación entre Alanina aminotransferasa/Fosfatasa Alcalina (ALT/FA) menor de 2. (Tejada, 2010).

Otro de los medicamentos que presentó sospecha de reacción adversa hepática fue el **Celecoxib** el cual es un fármaco inhibidor selectivo de la COX-2 con efectos anti-inflamatorios y analgésicos similares y con menos lesiones gástricas agudas que los AINES no selectivos en animales. (Clemett, 2000).

Celecoxib sufre un extenso metabolismo hepático, procesos de conjugación y oxidación (enzima CYP2C9), transformándose en tres metabolitos inactivos. (Davies, 2000).

En 14 ensayos clínicos realizados en más de 11.000 pacientes, el 0,02% de los 6.376 pacientes en tratamiento con celecoxib presentaron cuadros de hipersensibilidad43 manifestados como urticaria, angioedema, o edema de laringe. (Patterson, 1999)

La mayoría de los AINE produce una lesión hepatocelular (citolítica) por un mecanismo de idiosincrasia. Se cree que el mecanismo básico subyacente a esta forma de HTX es una variabilidad genética de las isoenzimas del CYP, que determinaría la ausencia de metabolismo de un precursor determinado, o generación en exceso de metabolitos tóxicos (idiosincrasia metabólica). El compuesto tóxico generado (radicales libres que agotan el glutatión de la célula o compuestos electrofílicos) puede unirse irreversiblemente (por un enlace covalente) a macromoléculas, principalmente proteínas y lípidos. En ocasiones el metabolito reactivo altera el funcionalismo mitocondrial, o se comporta como especie oxidativa al inducir un estrés oxidativo celular, que es un importante mecanismo de activación de la muerte celular programada (apoptosis). De forma simultánea y no excluyente con el anterior puede predominar un mecanismo inmunoalérgico (hipersensibilidad), probablemente derivado de la formación de aductos fármaco-proteínas que actúan como neoantígenos y son expuestos en la superficie del hepatocito con el concurso de las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad HLA, y despiertan una respuesta inmunitaria humoral o celular. La respuesta inmunitaria es otro importante mecanismo de inducción de la muerte celular programada. Un mismo fármaco puede provocar lesión hepática por diferentes mecanismos, aunque el mecanismo patogénico más comúnmente implicado en los efectos adversos hepáticos es la idiosincrasia metabólica (García, 2005)

Aunque es importante tener presente que cualquier fármaco o sustancia ajena al organismo puede ser susceptible de provocar lesión hepática, ciertos grupos farmacológicos como los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los analgésicos se incriminan con mayor frecuencia que otros en la aparición de reacciones hepatotóxicas, debido probablemente en mayor medida a su amplísimo consumo que a un más elevado potencial hepatotóxico. (García, 2005)

A continuación se describe el mecanismo de hepatoxicidad de los medicamentos que ocasionaron reacciones adversas en menor frecuencia, cabe destacar que la mayoría se trata de medicamentos antimicrobianos. Los antibióticos como grupo conllevan una incidencia estimada de HTX de 1-10 por 100.000 prescripciones (George, et al, 1996)

-**Moxifloxacino**

Moxifloxacino es un nuevo antimicrobiano del grupo de las quinolonas con un espectro antibacteriano que cubre microorganismos gramnegativos y grampositivos, patógenos atípicos y anaerobios. Está indicado para las principales infecciones del tracto respiratorio (ITR), exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad y sinusitis bacteriana aguda.

El fármaco no se metaboliza por el sistema del citocromo P450, lo que reduce su riesgo de interacciones farmacológicas. (Carretero, 2001). Moxifloxacino no inhibe el CYP1A2, pero suele considerarse antibiótico de reserva y además pueden prolongar el segmento QT. (Aldaz, 2013).

Las fluoroquinolonas de segunda generación (ciprofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino y pefloxacino) pueden producir elevaciones discretas de transaminasas en el 2-3% de los pacientes, pero se han descrito pocos casos de HTX clínicamente significativa. (García, 2005).

-Caspofungina

Antimicótico sistémico de amplio espectro del grupo de las equinocandinas que interviene en la síntesis de la pared celular de diversas levaduras y hongos filamentosos, inhibiendo la síntesis de β-glucano, por lo que la toxicidad sobre las células de mamíferos es baja. (Aldaz, 2013). Es fungicida in vitro e in vivo contra la mayoría de las especies de Candida, y fungistático contra diversas especies de Aspergillus, Pneumocystis jiroveci, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis y Sporothrix schenckii. Su efecto lo produce por la inhibición de la síntesis de β-(1,3)-D-glucano, componente necesario de la pared de la célula del hongo, produciendo inestabilidad osmótica y muerte celular. Sólo se administra por vía intravenosa.(Rodríguez, 2012)

Las equinocandinas tienen poco o nulo efecto en el sistema del citocromo P450, aunque se han descrito algunas interacciones con otros fármacos en los que podría estar involucrado el CYP450 y otros mecanismos desconocidos.

La caspofungina se elimina lentamente del organismo, en parte por apertura del anillo y producción de derivados inactivos, y también por un proceso de captación por el hepatocito mediante el transportador OATP1B1, con posterior metabolismo a través de N-acetilación y aparición de dos metabolitos inactivos; ni el CYP450 ni la Gp-P participan en el metabolismo de caspofungina. (Aldaz, 2013).

El 0,5-10% de los fármacos antifúngicos pueden producir elevación transitoria de enzimas hepáticas. (García, 2005).

-Cefotaxima

Cefotaxima es un antibiótico semisintético de amplio espectro, pertenece al grupo de las cefalosporinas de tercera generación. Está indicada para el tratamiento de infecciones de huesos y articulaciones; genitourinarias, del sistema nervioso central, del tracto

respiratorio bajo; de la piel y tejidos blandos; ginecológicas, bacteriemia y septicemia; infecciones intraabdominales y profilaxis en intervenciones quirúrgicas con riesgo de contaminación e infección.

Igual que otros antibióticos beta-lactámicos, la cefotaxima es bactericida. Inhibe el tercer y último paso de la síntesis de la pared bacteriana, uniéndose específicamente a unas proteínas denominadas PBPs (del inglés "penicillin-binding proteins") proteínas presentes en todas las células bacterianas, aunque la afinidad hacia las mismas varía de una especie bacteriana a otra. De esta forma, la capacidad de la cefotaxima hacia un determinado microorganismo depende de su capacidad para llegar y fijarse a las PBPs. Una vez fijado el antibiótico a estas proteínas, la síntesis de la pared bacteriana queda interrumpida y la bacteria experimenta la una autolisis. La lisis de la bacteria se lleva a cabo gracias a determinadas enzimas (las autolisinas) y, algunos autores creen que algunos antibióticos interfieren con el inhibidor de las autolisinas que mantiene la integridad de la célula. (Mouton, 1979).

Las reacciones adversas hepáticas secundarias a cefalosporinas (CFE) son poco frecuentes, en general autolimitadas y de tipo mixto o colestásico. Las CFE de tercera generación pueden alterar las pruebas de función hepática en un 6% de los pacientes. (García, 2005).

Como ya se mencionó anteriormente, en 23 de los casos analizados con sospecha de reacción adversa hepática, se dieron a causa de un solo medicamento, de los cuales se analizó la clasificación de la causalidad, la cual nos indica la relación entre el medicamento y el evento adverso presentado, esta clasificación fue creada por la OMS debido a la necesidad de reconocer definiciones semánticas de las reacciones adversas con mayor claridad. Esta clasificación divide a las reacciones adversas en reacciones definitivas,probables, posibles o dudosas.

En este estudio mediante Algoritmo de Naranjo, se obtuvo que el 65% (15 casos) de éstas sospechas analizadas fueron dudosas, mientras que el 35% (8 casos) fueron posibles, en ninguno de los casos se clasificó como definitiva la sospecha de reacción

adversa a medicamentos en sistema hepático. De las 7 reacciones adversas encontradas en sistema hepático a causa de interacciones medicamentosas, analizadas mediante Algoritmo de Horn, se obtuvo una clasificación posible para los 7 casos.

En la práctica, pocos Eventos Adversos son “certeros/definidos” o “improbables”; la mayoría de los mismos se encuentran entre esos extremos; por ejemplo “probable” o “posible”. (Scublinsky, 2013).

En la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, en su apartado número 4, menciona la clasificación de las reacciones adversas de acuerdo a su gravedad y los aspectos que deben de ser tomados en cuenta para poder catalogar a cada reacción presentada dentro de un grupo.

Como se mencionó anteriormente, otra de las actividades realizadas fue la detección de reacciones adversas en sistema hepático ocasionadas como consecuencia de una interacción entre los medicamentos presentes en la prescripción médica de los pacientes. En éste estudio se encontraron 13 interacciones medicamentosas, teniendo 2 reacciones leves, 8 moderadas y 3 graves, pero sólo 7 de las interacciones encontradas fueron sospecha de reacción adversa sobre el sistema hepático y resultaron ser 2 de tipo leve, 4 moderadas y 1 grave.

La incidencia de las interacciones medicamentosas es difícil de determinar, pero se relaciona fundamentalmente con el número de fármacos administrados conjuntamente al mismo paciente. (Morales, 2006). En todos los casos en los que se encontró la presencia de interacciones medicamentosas, tenían más de 6 medicamentos prescritos.

A continuación se hace una descripción de las 13 interacciones medicamentosas encontradas en el presente estudio y el posible mecanismo de acción por el cual se originan.

- **Omeprazol- Ciprofloxacino**

Omeprazol disminuye el nivel o efecto de ciprofloxacino por un mecanismo desconocido. Se debe usar con precaución. (Medscape, 2020)

- **Gabapentina- Tramadol**

Cualquiera de los dos aumenta los efectos del otro por sinergia farmacodinámica. La administración conjunta de depresores del SNC puede provocar depresión respiratoria grave, potencialmente mortal. Se debe usar la dosis más baja posible y controlar la depresión respiratoria y la sedación. Modificar la terapia / monitoree de cerca (Medscape, 2020).

Estos agentes solo deben combinarse si las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas. Si se combinan, limite las dosis y la duración de cada medicamento al mínimo posible mientras logra el efecto clínico deseado y considere la reducción de la dosis del opioide o el depresor del SNC al inicio. (Lexicomp, 2020).

- **Dexametasona-Omeprazol**

La dexametasona disminuirá el nivel o el efecto de omeprazol al afectar el metabolismo de la enzima hepática / intestinal CYP3A4. (Medscape, 2020)

El CYP3A4 es el más predominante de todos, puesto que es responsable del 50% de los procesos oxidativos hepáticos. El sitio activo del CYP3A4 es grande si se compara con otros enzimas, lo que le permite aceptar sustratos de elevado peso molecular. El tamaño de la zona activa le permite aceptar sustratos de distintas características estructurales. Cabe destacar que por el hecho de que dos medicamentos se metabolicen por el CYP3A4 no significa que compitan, ya que pueden unirse a zonas diferentes del isoenzima. Es un enzima que puede inhibirse e inducirse. (Aldaz, 2013)

Las diversas isoenzimas del CYP son fácilmente inducibles, lo que posee implicaciones clínicas importantes, puesto que constituye un mecanismo bioquímico de interacción farmacológica. En el aumento de la expresión de los diversos tipos de CYPs, están involucrados un incremento de la transcripción génica o mecanismos postranscripcionales como la estabilización del RNA

La actividad y la expresión de las diversas especies de CYP son profundamente alteradas en la enfermedad. Aunque la modulación de las diversas enzimas es especie selectiva y difiere entre las diversas patologías, en general los niveles de CYP hepáticos están deprimidos, causando un potencial y documentado deterioro del efecto y, en algunos casos, el aumento de la toxicidad de ciertas drogas.

Aunque la principal función del CYP es participar en reacciones de detoxificación transformando un compuesto farmacológicamente activo en inactivo excretado por la orina, también participa en procesos de activación metabólica, de manera que compuestos inertes y poco reactivos son convertidos en otros de gran reactividad química que son tóxicos para el organismo. (Orellana, 2004)

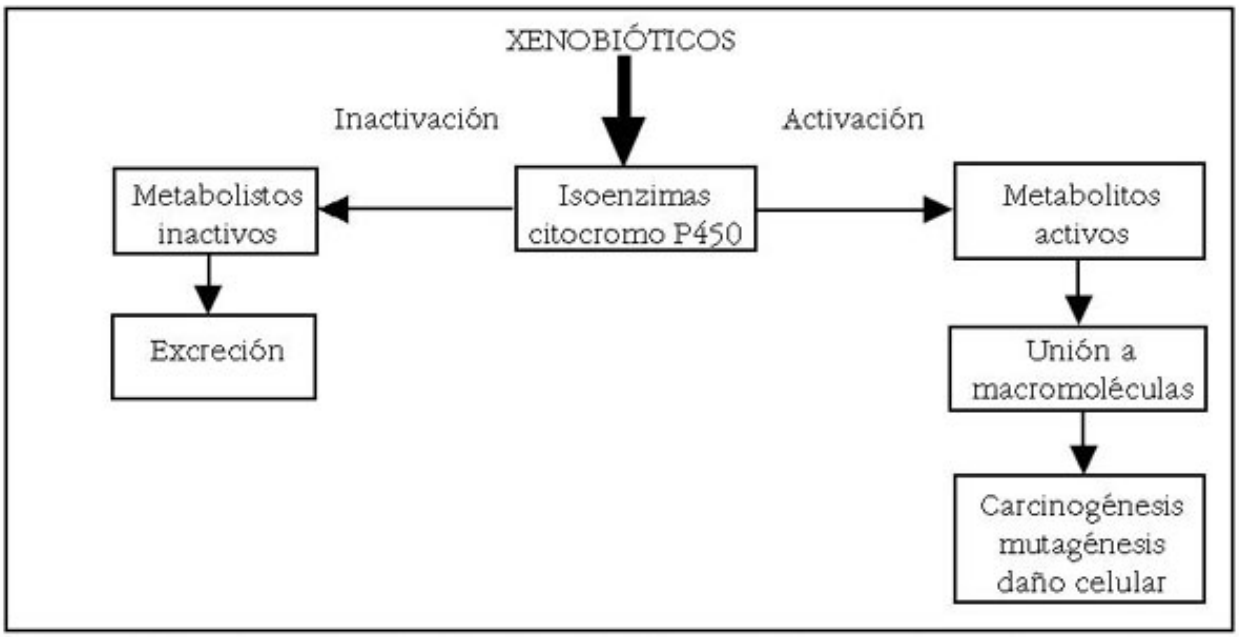

Figura 1. Reacciones de activación o inactivación mediadas por enzimas citocromo P450

- **Gabapentina-Paracetamol**

La gabapentina disminuye los niveles de acetaminofen al aumentar el metabolismo. Metabolismo mejorado incrementa niveles de metabolitos hepatotóxicos. (Medscape, 2020)

- **Ketorolaco-Ciprofloxacino**

Mayor riesgo de estimulación del SNC y convulsiones con altas dosis de fluoroquinolonas. (Medscape, 2020)

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos pueden aumentar la concentración sérica de quinolonas. Los datos in vitro y animales describen una mayor inhibición central de GABA-A como un mecanismo posible de tal interacción. (Lexicomp, 2020)

Las fluoroquinolonas de segunda generación (ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino y pefloxacino) pueden producir elevaciones discretas de transaminasas en el 2-3% de los pacientes, pero se han descrito pocos casos de HTX clínicamente significativa. (García, 2005)

- **Fluconazol-Haloperidol**

El uso concomitante de fluconazol con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y son sustratos de CYP3A4, como el haloperidol, está contraindicado debido a la mayor exposición al haloperidol y al riesgo de prolongación del intervalo QT. La inhibición de CYP3A4 mediada por fluconazol continúa durante 4 a 5 días después de la interrupción debido a la larga vida media. (Micromedex, 2020)

Muchos de los sustratos, inhibidores e inductores de la Gp-P lo son también del CYP3A4, lo que aumenta el riesgo de interacción, al alterar la cantidad de medicamento disponible a través de dos mecanismos diferentes. (Aldaz, 2013)

- **Tramadol- Haloperidol**

El uso simultáneo de tramadol y depresores del SNC puede potenciar el efecto depresor de los agonistas opioides y aumentar el riesgo de depresión respiratoria y del SNC. (Lexicomp,, 2020).

Los analgésicos opiáceos no inducen ni inhiben de forma significativa los enzimas hepáticas y por lo tanto las interacciones más importantes se derivan del efecto de otros fármacos sobre su farmacocinética y farmacodinamia.

El sistema metabólico responsable del metabolismo de los opiáceos incluye el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450), y las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). La mayoría de los analgésicos opiáceos son metabolizados en el hígado, vía CYP450. Intervienen los sistemas enzimáticos CYP3A4 y CYP2D6. El CYP3A4 produce la N-desmetilación de los opiáceos y constituye la principal vía metabólica del tramadol. El CYP3A4 metaboliza más del 50% de los fármacos y consiguientemente los opiáceos que se metabolizan por este enzima tienen un riesgo más alto de interacción. (Aldaz, 2013)

- **Metronidazol-Nifedipino**

El metronidazol aumenta el nivel o el efecto del nifedipino al afectar el metabolismo de la enzima hepática / intestinal CYP3A4. (Medscape, 2020)

Nifedipino es un sustrato del CYP3A4 y es susceptible de interaccionar con numerosos fármacos metabolizados por esta vía. En algunos casos estas interacciones pueden conducir a una elevación plasmática de las concentraciones del antagonista del calcio y

en otros pueden aumentar los niveles plasmáticos del competidor. Nifedipino tiende a aumentar la perfusión hepática, conduciendo potencialmente a un metabolismo de primer paso. (Aldaz, 2013)

- **Omeprazol-Losartan**

Omeprazol aumenta el nivel o efecto de losartán al afectar el metabolismo de la enzima hepática CYP2C9 / 10. Puede inhibir la conversión de losartán a su metabolito activo E-3174. (Medscape, 2020)

Losartan presenta afinidad por el CYP2C9 y por el CYP3A4 que lo convierten en su metabolito activo E-3174. La coadministración con otros fármacos que sean sustrato, inhibidor o inductor de esta isoforma puede modificar sus niveles plasmáticos y su acción farmacológica. (Aldaz, 2013)

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

- **Fluconazol- omeprazol**

Fluconazol aumentará el nivel o efecto de omeprazol. El mecanismo probable de esta interacción es la inhibición del metabolismo de omeprazol (mediado por CYP2C19 y CYP3A4, como otros inhibidores de la bomba de protones) por fluconazol, que se ha demostrado in vitro que es un potente inhibidor de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP3A4. (Lexicomp, 2020).

- **Fluconazol-Losartan**

El fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima hepática del citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Los estudios in vitro han determinado que CYP2C9 y CYP3A4 están involucrados en el metabolismo de losartán a un metabolito activo de ácido carboxílico, E-3174. E-3174 es de 10 a 40 veces más potente que losartán y es responsable de la mayor parte del antagonismo del receptor de angiotensina II que ocurre con la terapia con losartán. (Micromedex, 2020).

Los inhibidores de los receptores de la angiotensina II se han relacionado con reacciones adversas hepáticas, tanto de tipo colestásico como hepatocelular, este último más frecuente, cuyo mecanismo patogénico parece corresponder a idiosincrasia metabólica, el losartán puede producir lesión hepatocelular.

- **Nifedipino-Loperamida**

Nifedipino provoca una Inhibición del efecto de loperamida por descenso de la absorción digestiva, debido a unión a la resina de intercambio iónico. (Medscape, 2020).

- **Enoxaparina- Losartan**

Las heparinas de bajo peso molecular pueden mejorar el efecto hipercalémico de los bloqueadores del receptor de angiotensina II. Pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona, lo que potencialmente puede causar hipercalemia. (Lexicomp, 2020).

En la práctica clínica existen varios factores que dificultan la detección de las reacciones adversas producidas por medicamentos, pueden ocurrir de manera muy inusual a pesar de que el fármaco se utilice con frecuencia, por lo que la relación entre ambos puede pasar inadvertida, afectar a cualquier órgano o sistema, por lo que la aparición de otros signos y síntomas pueden ser considerados manifestaciones de la enfermedad que se

está tratando, o síntomas de un nuevo padecimiento. Cada vez es más frecuente que los pacientes presenten por lo menos una vez en su vida alguna reacción adversa, y alno ser la Farmacovigilancia algo tan promovido a nivel nacional, difícilmente se reportan dichos eventos. (García, 2016).

Al dar inicio con el presente trabajo, nos encontramos con otros factores que llevaron a hacer un poco más difícil la práctica de la Farmacovigilancia, ya que cierto número del personal de salud incluyendo médicos y enfermeras, asociaban la aparición de alguna RAM con errores en la prescripción o ministración de los medicamentos, lo cual estaba dando como consecuencia la omisión de la notificación de sospecha de RAM por miedo a alguna represalia.

Para el desarrollo de las actividades de farmacovigilancia de acuerdo con los procedimientos empleados para la obtención de la información, se pueden dividir en farmacovigilancia pasiva y activa. (García, 2016). En el presente estudio nos basamos en la farmacovigilancia activa ya que nos centramos en la monitorización de los pacientes hospitalizados revisando la medicación recibida en el periodo de estancia hospitalaria aunque tomando en cuenta los medicamentos consumidos previamente.

Se considera necesaria la farmacovigilancia en nuestro país, (ya que existen grandes diferencias en cuanto a regiones de un mismo país), en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con estos, lo que puede ser por diferencias en la producción, la distribución y el uso, por ejemplo, indicaciones, dosis o disponibilidad. La genética, la dieta, las tradiciones de la población, la calidad y la composición (excipientes) de los productos farmacéuticos de fabricación local, el uso de plantas medicinales que pueden presentar problemas toxicológicos, cuando se usan bien solos o en combinación con otros medicamentos justifican también la actividad de farmacovigilancia, ya que en la actualidad se habla mucho de tratamientos “alternativos” para tratar enfermedades.

Es de suma importancia de detección de Reacciones Adversas a Medicamentos, debido a que al llevar una monitorización adecuada del paciente y al tomar acciones necesarias

para contrarrestar los efectos no deseados, se pueden evitar muchas de las complicaciones que traen consigo dichas RAM, (ya que frecuentemente se ve afectado el funcionamiento orgánico de los pacientes, lo que incluye toxicidad hepática, renal o cardiaca) y por lo tanto disminuir el tiempo y gastos de estancia hospitalaria. De igual manera es importante la notificación de RAM´s para seguir creando evidencias y permitir mayor documentación de los efectos no deseados causados por los medicamentos y así poder prevenirlos o en su caso poder detectar a tiempo signos y síntomas que nos lleven a las complicaciones anteriormente mencionadas.

El objetivo principal de la notificación espontánea de reacciones adversas es la detección precoz de las señales de problemas relacionados con la seguridad de los medicamentos que no han podido ser identificadas durante la etapa de desarrollo clínico previa a la comercialización. (Borja, 2006)

Al realizar este trabajo se pudo dar a conocer el papel de los farmacéuticos como parte importante del personal profesional de la salud, de dicho hospital, dando orientación tanto a enfermeras, como haciendo recomendaciones a los médicos para mantener monitoreada la terapia de los pacientes atendidos. De igual manera se invitó a los pacientes y familiares de los mismos a informar al personal de salud que lo asistía, de cualquier suceso o síntoma que se presentara durante su estancia hospitalaria.

Esto contribuyó a una mayor información sobre los efectos adversos presentados, lo que se vio reflejado en una reducción en la estancia hospitalaria de los pacientes, el mejoramiento en la seguridad de la farmacoterapia, ahorro tanto a nivel hospitalario como en la economía del paciente y a su vez se logró prevenir algunos de estos eventos fomentando el uso racional y seguro de los medicamentos.

Al final de este trabajo se pudo hacer tomar conciencia primordialmente al personal de enfermería sobre la importancia del reporte de estas reacciones adversas, ya que como se mencionó, en un principio ellas no lo hacían por miedo al regaño, ya que tenían la idea de que estas situaciones se presentaban debido a una mala ministración en los medicamentos. Al platicar con ellas sobre el tema se les hizo comprender la importancia

y posteriormente ellas mismas e incluso los médicos nos iban a buscar para informarnos sobre RAM´s presentadas, sin necesidad de nosotros tener que estar detrás de ellos. Lo que beneficia a todos y principalmente a los pacientes tanto hospitalizados en ese lapso de tiempo, como los que estén posteriormente.

Gracias a este trabajo se pudo realizar una detección temprana de las RAM´s presentadas y evitar complicaciones posteriores, además se logró implementar de manera más certera el área de Farmacovigilancia en la UMAE con Farmacéuticos ya que antes de ésto, ésta área se limitaba a la notificación ante COFEPRIS, de escasas reacciones que se llegaban a detectar, y no se indagaba más allá en la terapia de los pacientes para poder prevenirlas o detectarlas, antes de ocasionar alguna complicación.

Toda esta experiencia tuvo como resultado un mayor crecimiento y desarrollo tanto personal como profesional, ya que además de los enormes conocimientos y experiencia adquirida durante la realización de este proyecto, se mejoró la relación y comunicación con los demás profesionales de la salud, como lo son el personal de enfermería y médicos, haciéndose notar el papel tan importante que cada uno de nosotros representa para el éxito de la farmacoterapia de los pacientes y el cómo influye el estar todos en sincronía e ir hacia un mismo objetivo para poder lograr nuestro fin, que es el bien y la pronta recuperación de los pacientes. Ayudó a tener un mayor compromiso, a desarrollar mayor sentido humano y profesionalismo.

7.Conclusiones

1. Se realizó la detección, análisis y seguimiento de Reacciones Adversas a Medicamentos que afectaban el sistema hepático de 30 pacientes hospitalizados en los servicios quirúrgicos dentro de un hospital de alta especialidad, mediante la revisión de resultados de pruebas de laboratorio, previniendo complicaciones para la salud del paciente y dando así un servicio de detección temprana.

2.-Se analizó mediante Perfil Farmacoterapéutico el tratamiento farmacológico de 34 pacientes hospitalizados, haciendo posible una correcta y mejor interpretación de los datos recaudados en la identificación de RAM´s y PRM.

3.-Se dio un acercamiento al paciente al realizar entrevista farmacéutica, para la detección de RAM´s, logrando la participación del mismo en la notificación de signos y síntomas, contribuyendo a una atención y prevención oportuna.

4.-Se detectaron y notificaron ante COFEPRIS un total de 30 Reacciones Adversas a Medicamentos, de las cuales 7 de ellas fueron debidas a Interacciones Farmacológicas.

5.-Se identificó que el medicamento que ocasionó con mayor frecuencia toxicidad hepática fue el Paracetamol, siendo el responsable en 8 de los 30 casos con RAM´s

6.- Se obtuvo que el mecanismo más frecuente de aparición de RAM´s debida a una interacción medicamentosa es por la inhibición de la actividad de las enzimas del CYP450 encargadas de la biotransformación de dichos medicamentos involucrados.

7.-Se mejoró la comunicación entre el distinto personal de salud, fomentando la participación y la notificación de RAM´s, siempre teniendo como prioridad la seguridad del paciente.

8.Referencias

1. DeVane, L. (2017). *American College of Clinical Pharmacy.* Washington. Recuperado de http://www.accp.com/about/clinicalPharmacyDefined.aspx,accessed3/25/16.

2. Herrera, J.(2010). *Manual de Farmacia Clínica y Atención farmacéutica*. Elsevier. Madrid, España.

3. Albarran, P. (2018). *Anamnesis.* Salud CCM. Recuperado de http://salud.ccm.net/faq/28695-anamnesis

4. Morales M, Ruiz I, Morgado C, González X. (2002). *Farmacovigilancia en Chile y el mundo*. Revista chilena de Infectología. .DOI.org/10.4067/S0716-10182002019100008
5. COFEPRIS (2010). *4o Boletín informativo de Farmacovigilancia*. México DF.

6. Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud. (2010). *Farmacovigilancia y Tecnovigilancia*. Cuarta Edición. FEUM. México

7. Organización Mundial de la Salud. (2005). *Reglamento Sanitario Internacional.* Recuperado de http://www.who.int/ihr/survellance_responsable/es/

8. Roldan, J. (2016). *Farmacovigilancia: datos sobre el estado actual de esta disciplina en Chile.* Revista Médica Clínica las Condes. Santiago, Chile. 27(5) pp. 585-593 DOI: 10.1016/j.rmclc.2016.09.003

9. World Health Organization. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. The Uppsala Monitoring Centre(the UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring Uppsala, Sweden, 2001. ISBN 91-631-1561-1

10. Alcantara, L. (2010). *Aplicación de Algoritmos Estandarizados internacionalmente para evaluar Notificaciones Espontaneas de Sospecha de Reacción Adversa en el CNFV del año 2010.* Tesis Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. Recuperado de https://www.zaragoza.unam.mx/portal/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_alcantara_acevedo.pdf

11. Linares, A. Millán, P, Zayas, A. (2002). *Hepatotoxicidad Inducida por Medicamentos.* Instituto Superior de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruíz de Zarate". Santa Clara, Villa Clara.

12. Muñoz, J. (1998). *Fisiología de Células, Órganos y Sistemas.* Fondo de Cultura Económica. USA.

13. Hoolman, J. Röhm H. (2004). *Bioquímica Texto y Atlas, Hígado*. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.

14. Tejada, F.(2010). *Hepatotocixidad por Fármacos*. Revista clínica de medicina de familia. 3(3). España D.O.I ISSN 2386-8201

15. Encinas, A. Pulido, L. Fernández, M. (2001). *Factores Asociados a la Hepatotoxicidad por Fármacos.* Medicina Integral.37(9). Pp.390-394. Madrid

16. Cascales, M., Ferrandiz, F. (1987). *Aspectos bioquímicos y farmacológicos en disfunciones hepáticas*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid, España.

17. Casanova, D. Figueras, J. Pardo, F. (2004). *Cirugía hepática*. Sección de cirugía hepatobiliopancrática y trasplante. Aran. Madrid. Recuperado de https://books.google.com.mx/books?id=2exkwi3DNMcC&pg=PA44&dq=pruebas+de+funcionamiento+hepatico&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwimm4LWyIbbAhVlh-

AKHe9xCTYQ6AEILjAB#v=onepage&q=pruebas%20de%20funcionamiento%20hepatico&f=false

18. Feldman, M. Brandt, L. (2010). *Enfermedades digestivas y hepáticas*. Elsevier. España.

19. Reyes,AR (2011). *Farmacovigilancia en Instituciones de Salud.* Centro de Investigación Farmacológica y Biotecnológica, Médica Sur. México

20. Organización Mundial de la Salud. (2004). *La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos.* Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Ginebra.

21. Pardo A. (2008).*Reacción adversa a medicamentos fatales en pacientes hospitalizados.* Tesis Doctoral, Granada. Universidad de Granada.Facultad de Medicina.

22. Gray, S. Mahoney, J. Blough, K. (1999*). Adverse drug events in elderly patients receiving home health services following hospital discharge*. Ann Pharmacother 33: 1147-1153.

23. Grymompre, R. Mitenko, P. Sitar, D. Aoki, Y. (1988).*Drug-associated hospital admissions in older medical patients*. J Am Geriatr Soc; 36: 1092-1098.

24. Onder, G. Pedone, C. Landi, F. Cesari, M. (2002) *Adverse Drug Reactions as Cause of Hospital Admissions:Results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA*). J Am Geriatr Soc; 50: 1962-1968.

25. Pirmohamed M, James S, Meakin S. (2004). *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients*. BMJ; 329: 15-19.

26. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabille M. (1998). *Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine*. Br J Clin Pharmacol; 45: 301-308.

27. Routledge PA, O´Mahony MS, Woodhouse KW. (2003). *Adverse drug reactions in elderly patients*. Br J Clin Pharmacol;57: 121-126.

28. García M., Andrade R., Lucen M. (2005). *Hepatotoxicidad secuandaria a fármacos de uso común*. Revista de Gastroenterología y hepatología. 28(8).461-472. Elsevier. España DOI:10.1157/13079002

29. Sisamón I., (2003). *Acerca de la Hepatotoxicidad del Paracetamol*. Revista del Hospital Privado de Comunidad. 6 (2). 21-23.

30. Aldaz A., Arocas V., Delgado O., et al (2013*). Introducción a las interacciones farmacológicas*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: SEFH. Madrid, España

31. Koklu S, Koksal AS, Asil M, Kiyici H, Coban S, Arhan M.(2004). *Probable Sulbactam/ampicillin-associated prolonged cholestasis*. Ann Pharmacother;38:2055-8.

32. Robles, M. Andrade, R. (2008*). Hepatotoxicidad por antibióticos*. Universidad de Málaga

33. García, R. Andrade, M. Lucen, R. González, R. Camargo, E. Fernández, J. Martos, R. Alcántara. (2005). *Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo*. Hospital Universitario Virgen de La Victoria. Facultad de Medicina. Málaga.

34. George, D. Crawford, D.(1996). *Antibacterial-induced hepatotoxicity. Incidence, prevention and management*.Drug Saf, 15, pp. 79-85

35. Gonzalez, R. Poza, P. Vives, R. (2002). *Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2 (COX-2).* Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, pp 247-252

36. Patterson, R. Bello, A. Lefkowith J. (1999). *Immunologic tolerability profile of celecoxib.* Clin Ther; 21: 2065-2079.

37. Carretero, M. (2001). *Moxifloxacino*. Vocal de distribución del COF de Barcelona. 20(11). Pp 138-142

38. Rodriguez, R. (2012). *Vademecum Académico de Medicamentos*. Sexta edición. Mc GraHill}

39. Mouton R. Bongaerts G. van Gestel M. (1979). Comparison of activity and beta-lactamase stability of cefotaxime with those of six other cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother. 16(6):757-60

40. Orellana, M. Guajardo, V. (2004). Actividad del citocromo P450 y su alteración en diversas patologías. Revista Médica de Chile;132: 85-94

41. Morales F. (2006). *Interacciones medicamentosas*. Nuevos aspectos.Revista de medicina clínica. 127(7). 269-275. DOI: https://doi.org/10.1157/13091269

42. Borja, J. Souto, M. (2006*). Importancia de la farmacovigilancia en la práctica del médico de familia*. Revista Medicina de familia. 32(7). 334-338. DOI: 10.1016/S1138-3593(06)73285-3

Anexos

Anexo 1. Determinación de la Causalidad según Karch y Lasagna

CRITERIO	DEFINIDA	PROBABLE	POSIBLE	CONDICIONAL
Secuencia temporal razonable	SI	SI	SI	SI
Respuesta al fármaco conocida	SI	SI	SI	NO
Explicación alternativa para la reacción	NO	NO	SI	NO
Mejoría de la Reacción Adversa al retirar el medicamento	SI	SI	SI ó NO	SI ó NO
Reaparición de la Reacción al Readministrar el Medicamento.	SI	¿?	¿?	¿?

Anexo 2. Algoritmo de Naranjo (modificado de Naranjo)

CRITERIOS	SI	NO	NS	PUNTAJE
1. Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. Apareció la reacción después de que se administro el medicamento implicado?	+2	-1	0	
3. Ocurrió mejoría de la reacción adversa después de que suspendió el medicamento implicado o se administro un antagonista específico?	+1	0	0	
4. Reapareció la reacción adversa cuando se re administro el medicamento?	+2	-1	0	
5. Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	-1	+2	0	
6. Ocurrió la reacción adversa después de administrar placebo?	-1	+1	0	
7. Se demostró presencia del medicamento en fluidos corporales en concentraciones conocidas como toxicas?	+1	0	0	
8. Ocurrió variación en la gravedad de la reacción adversa cuando se modifico la dosis?	+1	0	0	
9. Ha experimentado el paciente reacción similar en exposiciones previas al medicamento o medicamentos similares?	+1	0	0	
10. Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	

CLASIFICACION	PUNTAJE
DEFINIDA	9 o mas
PROBABLE	5 - 8
POSIBLE	1 - 4
DUDOSA	0 o menos
NS	No sabe

Anexo 3. Algoritmo de Horn

Preguntas	Si	No	Desc./NA
1-¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2-¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3- -¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4- ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5- ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6- ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7- ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8- ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9- ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluídas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10- ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0

Puntuación total:____

Altamente probable:	>8
Probable:	5-8
Posible:	2-4
Dudosa:	<2

Anexo 4. Formato de Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas de Medicamentos

Cofepris
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
SALUD

No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)	NO. RUPA

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS.
LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA

1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS:

No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)	No. DE NOTIFICACIÓN (general)	No DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)

2 DATOS DEL PACIENTE:

INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO			EDAD		SEXO	ESTATURA (cm)	PESO (kg)
	AÑO	MES	DÍA	AÑOS	MESES	☐ F ☐ M		

3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:

FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN	DÍA	MES	AÑO

DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)

CONSECUENCIAS DEL EVENTO

- ☐ RECUPERADO SIN SECUELA
- ☐ RECUPERADO CON SECUELA
- ☐ NO RECUPERADO
- ☐ MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA
- ☐ MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO
- ☐ MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO
- ☐ NO SE SABE

4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:

NOMBRE GENÉRICO	DENOMINACIÓN DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR
NÚMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSIS
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN INICIO: DÍA / MES / AÑO TÉRMINO: DÍA / MES / AÑO	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN

¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	☐ SI	☐ NO	☐ NO SABE
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	☐ SI	☐ NO	☐ NO SABE
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS? ¿CUÁNTO? _____	☐ SI	☐ NO	
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA? ¿CUÁL? _____	☐ SI	☐ NO	
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	☐ SI	☐ NO	☐ NO SABE
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO. ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?	☐ SI	☐ NO	☐ NO SABE

5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS						MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO			TÉRMINO			
			DIA	MES	AÑO	DIA	MES	AÑO	

Anexo 5. Tabla de Resultados normales de pruebas de laboratorio

PRUEBA	CARDIACO		RENAL		HEPÀTICO		REFERENCIA
	Toxicidad	*Insuficiencia*	*Toxicidad*	*Insuficiencia*	*Toxicidad*	*Insuficiencia*	
Péptido natriurético plasmático de tipo B (BNP)	100-400 pg/ml	>400 pg/ml	-	-	-	-	< 100 pg/ml
NT-proBNP	400-2000 pg/ ml	>2000 pg/ml	-	-	-	-	< 300 pg/ml
Urea	>50 mg/dL	> 60 mg/dL	50mg/ dL	>50 mg/dL	>50 mg/ dL	<10 mg/ dL	10 - 50mg/ dL
Albúmina	4.5 g/dL	>4.5 g/dL	2.8-3.4g/dL	< 2.8 g/dL	2.8- 3.4 g/dL	< 2.8 g/dL	3.5 g/dL
Glucosa	>110 mg/dL	>200 mg/dL	>126 mg/dL	>200 mg/dL	> 110 mg/ dL	<50 mg/dL	65-110 mg/dL
Creatinina	1.290-1.697 mg/dL	>1.697 mg/ dL	1.290-1.697 mg/dL	>1.697 mg/ dL	< 0.792 mg/dL	< 0.7 mg/dL	Hombres 0.792-1.290 mg/dL Mujeres 0.6- 0.995 mg/dL
International Normalized Ratio (INR)	2 - 2.5	>2.5	-	-	-	-	1
Proteínas totales	-	-	> 8.7 g/dL	>9.5 g/dL	>8.7 g/dL	< 6.6 g/dL	6.6 – 8. 7g/dL
Potasio	>7 mEq/ L	>11 mEq/ L	>5 mEq /L	>7.5 mEq/L	>4 mEq/L	>5 mEq/L	3.5 mEq/L
Deshidrogenasa láctica	>480 U/L	>550 U/L	>480 U/L	>550 U/L	>480 U/L	>550 U/L	240- 480 U/L
Gammaglutamil tranferasa (GGT)	>71 U/L	>90 U/L	>71 U/L	>90 U/L	>71 U/L	>90 U/L	10 – 71 U/L
NITROGENO UREICO	25 mg/dL	>25 mg/dL	25 mg/dL	>25 mg/dL	5 mg/ dL	< 5 mg/dL	5- 23 mg/ dL
Bilirrubina total	2-3 mg/dL	>3 mg/dL	2-3 mg/dL	>3 mg/dL	2-3 mg/dL	>3 mg/dL	0 - 1.10 mg/dL
Bilirrubina directa	-	-	-	-	>0.3 mg/dL	>1mg/dL	0 – 0.3 mg/dL
Tiempo de protrombina	4-6 seg	7 seg	-	-	4-6 seg	7 seg	1-3 seg
Fosfatasa alcalina	>129 UI/L	180 UI/L	>129 UI/L	>150 UI/L	>129 UI/L	190 UI/L	40-129 UI/L
Alaninaminotransferasa (ALT)	40 UI/L	50 UI/L	-	-	>41 UI/L	>120 UI/L	2 - 41 UI/L
Espartatoaminotransferasa (AST)	>34 UI/L	>80 UI/L	-	-	>34 UI/L	>100 UI/L	10 a 34 UI/L.
Calcio	-	-	< 8.4 mg/dl	<7 mg/dl	-	-	8.4-10.2 mg/dl
Fosforo	-	-	>5 mg/dl	> 7 mg/dl	-	-	2.7 – 4.5 mg/dl
Magnesio	<1.6 mg/Dl	<1 mg/dL	>2.6 mg/dL	>3.6 mg/dL	<1.6 mg/dL	<1 mg/dL	1.6 – 2.6 mg/dL
Cloro	-	-	>110 mEq/L	>120 mEq/L	-	-	95 – 110 mEq/L
Sodio	>145 mEq/L	>150 mEq/L	<136 mEq/L	<130 mEq/L	<136 mEq/L	<130 mEq/L	136 – 145 mEq/L
Colesterol total	>200 mg/dL	>240 mg/dL	>200mg/ dl	>300 mg/ dl	< 50 mg/dL	<40 mg/dL	50- 200 mg/ dl
Colesterol de alta densidad (HDL)	>65 mg/dL	>65 mg/dL	<40 mg/dl	<30 mg/dl	-	-	35 – 65 mg/dl
Colesterol de baja densidad (LDL)	>160 mg/dL	>190 mg/dL	>130 mg /dl	>200 mg/dl	-	-	50 – 130 mg/ dl

Anexo 6. Formato de perfil de Sospecha de Reacción Adversa

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"

Perfil de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos

Cama:				**Fecha:**			**Riesgo de RAM**					
NSS							**PARAMETROS ALTERADOS**					
Paciente:												
SFT fecha proxima visita					**presión art**							
Alergias:												
Fecha de Ingreso:			**Fecha de Egreso:**									
Sexo			**Peso**									
Edad			**Talla**									
Diagnóstico:					**Servicio**							
comorbilidades:												
PRM:												
Habitos alimenticios		Fumador	alcohol	café	ejercicio							

Medicamentos

Nombre	**Dosis**	**Via de admon**	**Frecuencia**	**Inicio de tx**	**Indicación**	**Rxn atribuible**	**Accion medica**

Nota Farmacéutica