



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA
A TRAVÉS DEL MONITOREO DE LA BIOQUÍMICA CLÍNICA EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN UNA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

DANIELA CERVANTES RAMÍREZ

DIRECTORA DE TESIS

M. en C.F. PRISCILA RUBÍ SÁNCHEZ BUENFIL



Ciudad Universitaria, CD. MX, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: FRANCO RODRIGUEZ CECILIA

VOCAL: Profesor: BAUTISTA PORTILLA PÁVEL EBER

SECRETARIO: Profesor: SÁNCHEZ BUENFIL PRISCILA RUBÍ

1er. SUPLENTE: Profesor: VARGAS NERI JESSICA LILIANA

2° SUPLENTE: Profesor: CRUZ TRUJILLO ARELI

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

ASESOR DEL TEMA:

M. en C.F. Priscila Rubí Sánchez Buenfil

SUSTENTANTE (S):

Daniela Cervantes Ramírez

Agradecimientos

A mi padre y madre que siempre me apoyaron y estuvieron a mi lado en cada paso, que sin ellos no sería lo que soy hasta el día de hoy, a mi hermana que a través de ella aprendo y me guía.

A mi asesora de tesis, Priscila, una maravillosa persona que da lo mejor de sí, gracias por siempre orientarme y ayudarme en mi camino profesional.

A la Universidad Nacional Autónoma de México que brindó herramientas, ciencia y cultura para ser cada día una mejor profesionista.

A mis profesores de la Facultad de Química que sembraron una semilla en mí a través de su pasión, dedicación y compromiso.

A mis revisores de tesis que con su conocimiento y experiencia me aconsejaron.

A todo el personal y pacientes del HES CMN SXXI con los que tuve contacto durante la realización de esta tesis.

A mis compañeros y amigos que hicieron este camino más ameno.

Dedicatoria

A mi familia de México y Chile,
que a pesar de la distancia
estamos siempre unidos.

A mis amigas y amigos.

ÍNDICE

RESUMEN	1
CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN	2
INTRODUCCIÓN.....	3
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	6
2.1 Programas de Farmacovigilancia	7
2.2 Notificación de Sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos en México	9
2.3 Barreras de seguridad; conciliación de medicamentos e idoneidad de prescripción	12
2.4 Errores de medicación.	14
2.5 Hepatotoxicidad por fármacos	15
2.6 Nefrotoxicidad por fármacos	17
CAPÍTULO III OBJETIVOS.....	19
3.1 Planteamiento del problema	20
3.2 Justificación	20
3.3 Objetivos	21
3.4 Hipótesis	21
CAPÍTULO IV METODOLOGÍA.....	22
4.1 Tipo de Estudio	23
4.2 Tamaño de muestra	24
4.3 Materiales	25
4.4 Procedimiento	27
4.5 Variables a estudiar, procesamiento de datos y aspectos estadísticos	31
4.6 Aspectos éticos	31
CAPÍTULO V RESULTADOS	32
5.1 Datos demográficos	33
5.2 Análisis de prescripciones	38
5.2.1 Conciliación de medicamentos.....	38
5.2.2 Errores de medicación.....	38
5.2.3 Idoneidad de prescripción.....	41
5.2.4 Interacciones farmacológicas	43
5.3 Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos	43
5.3.1 Correlación y análisis estadístico de SRAM detectadas en la población.....	48

5.3.2 Desenlaces preliminares de las SRAM y Acciones tomadas	59
5.4 Factores de Riesgo	63
5.5 Recursos para la operación del programa de farmacovigilancia activa y estrategias para optimizar la búsqueda de SRAM.	64
CAPÍTULO VI DISCUSIÓN	66
CAPÍTULO VII CONCLUSIONES	95
CAPÍTULO VIII PERSPECTIVAS	97
CAPÍTULO IX REFERENCIAS	99
CAPÍTULO X ANEXOS	109
ANEXO I.....	110
ANEXO II	112
Anexo III	112
ANEXO IV	114
ANEXO V.....	114
ANEXO VI.....	115

RESUMEN

El propósito de esta tesis es implementar un programa de farmacovigilancia activa que identifique sospechas de reacción adversas a medicamentos, que hayan causado una posible nefrotoxicidad o hepatotoxicidad, a través de la correlación de la bioquímica clínica y la prescripción médica, con el fin de conocer aquellos medicamentos más riesgosos en pacientes adultos hospitalizados de una Unidad Médica de Alta Especialidad.

El implementar un programa de farmacovigilancia radica en la necesidad de proteger y velar la seguridad de los pacientes con respecto a su farmacoterapia. Por lo que, los hospitales, centros fundamentales para la obtención de información sobre el uso de medicamentos, así como sus correspondientes SRAM en la fase de comercialización, resultan de gran importancia para generar estrategias relacionadas a la detección y disminución de posibles riesgos asociados a medicamentos. (OMS,2006, p.22)

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: Se identificaron 24 SRAM que causaron alguna nefrotoxicidad y 57 SRAM, hepatotoxicidad. Aciclovir (RR 3.04 IC:1.71-5.42) y Meropenem (RR 2.75 IC:1.40-5.39) se catalogaron como los medicamentos más nefrotóxicos, por otro lado, de acuerdo con la clasificación ATC, el grupo N (RR 1.38 IC:1.08-1.75) se consideró el más hepatotóxico.

Adicionalmente, se consideraron a los medicamentos: Aciclovir como aquel con el mayor riesgo (RR 4.29 IC: 2.25-8.16) de generar alteraciones en la función renal; Ceftriaxona (RR 3.33 IC: 1.34-8.30) y Ketorolaco (RR 3.04 IC: 1.30g-7.09) aquellos con mayor riesgo de generar hipertransaminasemia; por último, a Clonazepam (RR 8.67 IC: 2.86-26.29) y Fluconazol (RR 5.64 IC: 1.19-26.74) como aquellos con más riesgo de elevar la fosfatasa alcalina sérica.

Finalmente, el establecer un sólido procedimiento sustentado en formatos, bases de datos y un algoritmo de riesgo renal y hepático; fueron herramientas indispensables para generar barreras de seguridad que detectaron oportunamente SRAM.



CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

A raíz de la noticia sobre los efectos de focomelia que causaba la talidomida en recién nacidos, se potenció la necesidad e importancia de detectar reacciones adversas a medicamentos (RAM). Para 1960, varios países de Europa iniciaron las actividades de vigilancia de los medicamentos y, por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó en 1968 el Programa Internacional de Monitoreo de medicamentos (OPS, 2011).

Por la relevancia del tema, la OMS, así como otros organismos, han organizado sistemas que facilitan 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 (Cofepris, 2017).

Es de esta forma, que la farmacovigilancia, con sus múltiples objetivos, ha cobrado una gran importancia para las naciones, industria farmacéutica y centros de salud.

Asimismo, es importante tener presente que el costo de un sistema de farmacovigilancia, en comparación con los gastos que generan las RAM para una nación, es pequeño. Un sistema confiable es esencial para el uso seguro, costo efectivo y racional de los medicamentos, permitiendo mejorar la salud pública (OMS, 2006).

Las reacciones adversas tienden a ser vistas de una forma incorrecta, generalmente como efectos secundarios usuales y, por lo tanto, como distracciones de las prioridades de los pacientes y los médicos. Sin embargo, la correcta y oportuna detección de estas reacciones brinda una mayor confianza, tanto al profesional de la salud como al paciente, a la hora de utilizar un medicamento (OMS 2002).

Con base en lo anterior, se puede señalar que lo fundamental de la detección de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) que causaron alguna nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, radica en la posible afectación de órganos



esenciales y, en consecuencia, de sus funciones, desencadenando diferentes tipos de alteraciones y lesiones generando, en los casos más graves, insuficiencias agudas (Halli-Tierney AD, et al, 2019).

Con relación a la nefrotoxicidad por fármacos, se ha reportado una frecuencia de insuficiencia renal aguda (IRA) relacionada con medicamentos de un 18 a un 27% sobre el total de casos de IRA (Taber SS & Pasko DA, 2008). Sin embargo, en pacientes mayores de 60 años, los medicamentos han sido causa de IRA intrahospitalaria hasta en un 66% de los casos (Kohli HS, et al, 2000).

La IRA incrementa el riesgo de acidosis metabólica, hiperpotasemia, arritmias cardíacas, sangrado gastrointestinal y también el riesgo de alteraciones neurológicas por el desequilibrio electrolítico (Pruchnicki MC, et al, 2002), por esta razón es vital reconocer patrones que indiquen una nefrotoxicidad asociada a medicamentos.

Por otro lado, el daño hepático inducido por fármacos es la causa más común de muerte por fallo hepático agudo y representa del orden del 10% de los casos a nivel mundial (Tejada F, 2010).

En cuanto a la hepatotoxicidad por fármacos, esta se considera una RAM de baja frecuencia, ya que tienen una incidencia de 1 en 10 000 o 1 en 100 000 pacientes, por lo tanto, dichas reacciones probablemente se observarán después de las fases clínicas; sin embargo, el detectar hepatotoxicidad relacionada a un medicamento, es uno de los motivos más frecuentes de retirada de fármacos del mercado (Fernández C, 2015).

El hecho de presentar una insuficiencia renal o hepática implica no sólo el deterioro de funciones en el organismo, sino también la afectación de la farmacocinética al momento de consumir medicamentos, debido a que la mayor parte de estos son metabolizados y eliminados a nivel hepático o renal. (Chipi J, et al, 2014). Dichas alteraciones provocan una reducción de la capacidad del



organismo para eliminar los fármacos, por lo que lo ideal es realizar el ajuste de dosis.

En estudios recientes, como el presentado por Welch HK, et al (2018), utilizando la base de datos del Sistema de Informes de Eventos Adversos de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), los medicamentos encontrados asociados a insuficiencia renal aguda fueron: aprotinina, fosfato sódico, furosemida vancomicina y metformina.

Por otra parte, George N, et al (2018), examinaron el efecto de las variables de sexo, edad y medicamentos en eventos hepáticos, para evaluar los riesgos relacionados al presentar una lesión hepática inducida por fármacos. Se encontró que, de un total de 375 medicamentos, 59 mostraron un incremento en la frecuencia de reporte (FR) en mujeres de menos de 50 años, presentando un patrón de lesión hepatocelular; en contraste, la mitad de los 17 medicamentos que mostraron un aumento de la FR en los hombres tenían un patrón colestásico

Dentro del hospital de especialidades, en el servicio de Farmacia Hospitalaria y Farmacovigilancia, se ha planteado realizar estudios para conocer los tipos de SRAM que afectan a la población que es usuaria de los diferentes servicios médicos. Se han llevado a cabo estudios de farmacovigilancia intensiva en servicios de trasplante renal, en la unidad de terapia avanzada enfocada en medicamentos biotecnológicos, así como un estudio previo de sólo identificación de SRAM hepáticas. En esta ocasión se quiere profundizar y conocer más acerca de las SRAM que afectan los sistemas hepático y renal.

Finalmente, con base en lo descrito anteriormente, la presente investigación tiene como propósito contribuir a identificar este tipo de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM), en la población mexicana que se atiende en esta Unidad Médica de Alta Especialidad. Lo que permitirá conocer los posibles riesgos asociados y establecer barreras de seguridad para el uso más adecuado de dichos medicamentos en su fase de comercialización.



CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO



2.1 Programas de Farmacovigilancia

Integrar la farmacovigilancia como un componente esencial de los programas de salud pública es importante, ya que ningún medicamento está exento de reacciones adversas, aunque estas varíen en gravedad y frecuencia (OMS,2006).

La vinculación entre la farmacovigilancia y los programas de salud debe ser continua, que, junto con una estrategia adecuada, permitirán monitorear y detectar reacciones adversas de las medicinas empleadas en el sector público, lo que representa un beneficio para este último al conocer los posibles riesgos implicados.

Por lo general, la mayoría de los gerentes encargados de los programas no tienen claro, ya sea por falta de conocimientos o capacitación, de la necesidad de detectar y notificar reacciones adversas, por lo que se asume que todas las medicinas son seguras y no es necesario monitorearlas (OMS,2006).

En años recientes, ya sea por iniciativa propia o bajo el liderazgo de la Organización Mundial de la Salud, algunos países han generado iniciativas para crear y desarrollar sistemas de farmacovigilancia que monitoreen programas referentes a vacunas, antirretrovirales y programas para combatir la malaria (OMS,2006).

En cuanto a los programas de farmacovigilancia hospitalarios, como parte de su contenido, deben considerar los siguientes objetivos:

Detectar oportunamente RAM, describir las nuevas RAM que se hayan detectado, realizar el análisis de causalidad entre la RAM y el medicamento, establecer las incidencias de las RAM detectadas, determinar y evaluar los factores predisponentes a la aparición de RAM, capacitar a profesionales y pacientes en materia de farmacovigilancia y, por último, adoptar medidas encaminadas al



tratamiento farmacológico eficaz y a la posible prevención de las RAM (Gómez LM, et al, 2005).

En este sentido, es pertinente tener claridad sobre el concepto de farmacovigilancia, en México la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, la define como 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.

El proceso de farmacovigilancia en México se sustenta en un marco legal compuesto por la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Art.4; la Ley General de Salud, Art. 58, fracción V bis; el Reglamento de Insumos para la salud, Art. 38 y 131; el Reglamento de COFEPRIS, Art. XII; para llegar finalmente a la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

Derivado de estos fundamentos se crea el Programa permanente de farmacovigilancia, que estuvo presente principalmente en los institutos de salud pública de México, y que tenía como objetivo el uso racional de los medicamentos y el análisis de seguridad de estos en la fase de post-comercialización, en la población mexicana, siguiendo los lineamientos establecidos por la OMS (Aguilar I, 2021).

Dicho programa permitió conocer cómo las RAM afectaban la mortalidad, morbilidad y la economía mexicana. Posteriormente, al entrar en vigor la NOM-220-SSA1-2016, el Instituto Mexicano del Seguro Social se consideró un Centro Institucional Coordinador, permitiéndole ejercer sus actividades de farmacovigilancia a través del "Programa Institucional de Farmacovigilancia" con

el cual ha difundido información por diferentes medios y brindados cursos de capacitación sobre las actividades de farmacovigilancia (Aguilar I, 2021).

2.2 Notificación de Sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos en México

La Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, junto con guías derivadas de esta, establecen cómo se deben desarrollar las actividades correspondientes para llegar a notificar las SRAM.

Primeramente, definen una Reacción Adversa a Medicamento (RAM) como la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible, y se diferencia de una sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM), ya que esta última se refiere a cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada, que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos.

Una vez que el personal farmacéutico, o aquel capacitado, haya detectado y analizado la SRAM se procederá a notificar el caso, en el apartado 8, Metodología para las actividades de farmacovigilancia, de la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, se mencionan los criterios que deben cumplir dichas notificaciones, permitiendo clasificarlas de la siguiente manera:

1.- Por su grado de información, de acuerdo a la cantidad de datos recopilados:

Grado 0. Se incluyen: a) un paciente/consumidor identificable; b) al menos una SRAM, RAM, Evento Adverso (EA), Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI) o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas; c) medicamento o vacuna sospechoso y d) datos del notificador.



Grado 1. Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen: a) fechas de inicio de la SRAM, EA, RAM o ESAVI; b) fecha de inicio del tratamiento y c) fecha de término del tratamiento (día, mes y año).

Grado 2. Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen: a) denominación genérica; b) denominación distintiva; c) posología; d) vía de administración; e) motivo de prescripción; f) consecuencia del evento; g) datos importantes de la historia clínica para el caso; h) número de lote y i) nombre de laboratorio fabricante.

Grado 3. Cuando además de los datos del Grado 2, se incluye el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna.

2.- De acuerdo a la gravedad de un caso:

Graves (serias). Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que: Causan la muerte del paciente; ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan; hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria; son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa; son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido y/o son considerados medicamento importantes.

No Graves. A las SRAM, RAM, EA o ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no cumplan los criterios de gravedad.

3.-Conforme a la severidad del caso, que se refiere a la intensidad de la manifestación clínica en:



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

Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.

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

Otro aspecto para considerar es la necesidad de llevar a cabo la evaluación de la causalidad, la cual, a través de algoritmos, busca demostrar una asociación de tipo causa-efecto entre el medicamento y la SRAM (UMC, 2020).

Con respecto a este análisis de causalidad, la Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, menciona que se debe elegir necesariamente el algoritmo de Naranjo como la metodología a utilizar (Cofepris, 2020).

El algoritmo de Naranjo consiste en una escala de probabilidad que contempla la secuencia temporal entre el/los medicamentos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento), el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reexposición al medicamento sospechoso y la posible existencia de causas alternativas (Red PARF, 2008).



Las sospechas de reacciones adversas quedan clasificadas en las siguientes cuatro categorías: 1) reacción adversa definida, 2) probable, 3) posible y 4) Dudosa (Red PARF, 2008).

Es importante recalcar que esta información se deberá añadir al sistema de notificación Vigiflow, el cual gestiona las notificaciones y funciona como la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia, permitiendo la recepción, procesamiento y análisis de notificaciones, para así, facilitar la transferencia de información a la base de datos mundial de la Organización Mundial de la Salud/Uppsala Monitoring Centre gracias a la compatibilidad que tiene este sistema con el estándar internacional ICH-E2B (R2 y R3), (Cofepris, 2020).

Cabe mencionar que la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, especifica que la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia determinará y/o validará esta información con base en los datos recibidos en las notificaciones.

2.3 Barreras de seguridad; conciliación de medicamentos e idoneidad de prescripción

De acuerdo con los estándares para implementar el modelo de Seguridad del Paciente del SiNaCEAM, en hospitales 2015, edición 2018, existe el estándar: Manejo y Uso de Medicamentos (MMU), el cual tiene como propósito, tomando en cuenta la legislación aplicable vigente, desarrollar un Sistema de Medicación seguro y eficiente que integre a todas las áreas de la organización en las cuales se manejan y/o utilizan los medicamentos.

Dichas áreas contemplan la selección y adquisición, almacenamiento, prescripción, transcripción, distribución / dispensación, preparación, administración y control.



Para el proceso de prescripción y transcripción existen dos conceptos que destacan por ser indispensables; conciliación de medicamentos e idoneidad de prescripción.

Este documento señala que como barrera de seguridad, la organización implementa la conciliación de medicamentos como un proceso consciente y deliberado en el cual otra persona competente (que no es quien prescribe) obtiene, a partir de un interrogatorio al paciente o su familia, un listado de los medicamentos que el paciente tomaba antes del ingreso para que en el momento entre la prescripción hecha por el médico y la administración de los medicamentos, se comparen estas listas con el propósito de detectar discrepancias, por ejemplo omisiones, duplicaciones, contraindicaciones, información confusa y cambios en la medicación (Consejo de Salubridad General, 2018).

Además, establece qué se debe realizar en las siguientes situaciones: al ingreso del paciente, cuando el paciente cambia de área o de servicio, hay cambio de médico tratante y al egreso del paciente; ya que, de no hacerlo, existe un mayor riesgo de cometer errores de medicación.

Otra barrera de seguridad que menciona es la revisión de la idoneidad de la prescripción, la cual tiene como objetivo revisar que la medicación sea la adecuada para cada paciente en particular, considerando a) la dosis, la frecuencia y la vía de administración; b) la duplicación terapéutica; c) las alergias o sensibilidades; d) las interacciones reales o potenciales entre el medicamento y otros medicamentos o alimentos; e) la variación con respecto al criterio del uso del medicamento en el establecimiento; f) el peso del paciente y demás información fisiológica; y g) otras contraindicaciones (Consejo de Salubridad General, 2018).



La revisión de la idoneidad de la prescripción se debe llevar a cabo basándose en la realización de un perfil farmacoterapéutico a cada paciente. Este perfil incluye todos los medicamentos prescritos y administrados, información que permitirá la ejecución del proceso de análisis.

2.4 Errores de medicación.

La Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, define a los errores de medicación como cualquier acontecimiento prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos y vacunas, cuando éstos están bajo el control de los profesionales de la salud o del paciente o consumidor.

Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación (distintiva o genérica), preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización.

El National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) adoptó en 1996 el sistema propuesto por Hartwig et al. para categorizar los errores de medicación dependiendo de la gravedad del daño; establecieron nueve categorías (A-I) que se agruparon en cuatro niveles: error potencial o no error, error sin daño, error con daño y error mortal (Otero M, et al 2002).

Distribuyéndose estas nueve categorías de la siguiente manera: En error potencial o no error se encuentra la categoría A; en error sin daño, las categorías B, C y D; en error con daño, las categorías E, F, G y H; finalmente el error mortal se constituye por la categoría I.



En 1998, el NCCMERP publicó una clasificación estandarizada, la cual actualizó con base en la elaborada por la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) en 1993, pasando de 11 a 13 tipos de errores de medicación, finalmente la adaptación española agregó dos errores más teniendo así los siguientes tipos de errores de medicación:

1) Medicamento erróneo, 2) omisión de dosis o medicamento, 3) dosis incorrecta, 4) frecuencia de administración errónea, 5) forma farmacéutica errónea, 6) error de preparación, manipulación y/o acondicionamiento, 7) técnica de administración incorrecta, 8) vía de administración errónea, 9) velocidad de administración errónea, 10) hora de administración incorrecta, 11) paciente equivocado, 12) duración del tratamiento incorrecta, 13) monitorización insuficiente del tratamiento, 14) medicamento deteriorado, 15) falta de cumplimiento por el paciente (Otero M, et al 2002).

2.5 Hepatotoxicidad por fármacos

La hepatotoxicidad, específicamente aquella que genera una lesión hepática inducida por fármacos, es un término utilizado para describir el daño inesperado que los medicamentos de uso común pueden causar al hígado, incluyendo daño a hepatocitos y otras células hepáticas (Andrade RJ, et al 2019).

Existen dos mecanismos por medio de los cuales los fármacos pueden generar hepatotoxicidad: a) intrínseco y b) idiosincrático.

a) El tipo intrínseco, el cual es predecible, está directamente relacionado con la dosis y ocurre poco después de la exposición (horas a días) en la mayoría de los individuos (Andrade RJ, et al 2019).

Los medicamentos más comunes que tienen este mecanismo son los siguientes: paracetamol, ciclofosfamida, metotrexato, niacina y tetraciclinas (Iasella CJ, et al, 2017).



b) El mecanismo idiosincrático (indirecta o impredecible) está determinada por la interacción de factores ambientales y de factores propios del paciente, generalmente ocurre en <1 de cada 10,000 individuos expuestos, y tiene un período de latencia más largo de unos pocos días a varios meses, (Andrade RJ, et al 2019).

Los medicamentos que causan este tipo de mecanismos incluyen antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos y anticonvulsivos (Iasella CJ, et al, 2017).

En relación a la lesión hepática aguda, esta se caracteriza por alteraciones que se presentan en un periodo menor a tres meses, y se clasifican de acuerdo al tipo de daño hepático, tomando en cuenta los estudios de laboratorio, ya que no siempre se cuenta con la posibilidad de realizar biopsias.

De esta forma, se definen tres tipos de patrones de lesión hepática:

La lesión hepatocelular (citólítica, citotóxica) se caracteriza por un incremento aislado de Alanina amino transferasa (ALT) mayor del doble del límite superior normal o una relación entre Alanina aminotransferasa/ Fosfatasa Alcalina (ALT/FA) mayor de 5. Los síntomas suelen ser inespecíficos, simulando generalmente una hepatitis viral aguda. Suele ser la forma más frecuente de lesión hepática aguda. Ejemplo: paracetamol e isoniazida (Tejada F, 2010).

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. Ejemplos: citarabina y antibióticos macrólidos (Tejada F, 2010).

La lesión hepatocelular/colestásica mixta se asocia al aumento de ALT y FA mayor del doble del límite superior de la normalidad y una relación entre ALT/FA entre 2 y 5. Se asocia frecuentemente a síntomas de hipersensibilidad y el



pronóstico es generalmente bueno. Ejemplos: amoxicilina/Ac.clavulánico y eritromicina (Tejada F, 2010).

Los factores de riesgo específicos del paciente pueden incluir el uso concomitante de otros medicamentos o hierbas, la edad, el estado nutricional, la función del sistema inmunitario, el sexo, la genética y la actividad física (Ulrich R, 2007).

2.6 Nefrotoxicidad por fármacos

Nefrotoxicidad se define como la afectación renal por tóxicos, que se caracteriza por alteraciones funcionales (insuficiencia renal aguda) o estructurales (necrosis tubular aguda), pueden ser productos químicos o biológicos, que actúan de forma directa o a través de sus metabolitos, y que pueden ser ingeridos, inhalados, inyectados o producidos por el propio organismo (Clínica Universidad de Navarra, 2020).

Algunos de los medicamentos más comunes implicados en generar nefrotoxicidad son: antibióticos como gentamicina y amikacina; contrastes yodados; antiinflamatorios no esteroideos; antifúngicos como anfotericina B y caspofungina; inmunomoduladores como ciclosporina y tacrolimus; antagonistas de los receptores de la angiotensina II; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; antivíricos como aciclovir e indanavir y finalmente citostáticos como cisplatino (Madrilejos M, 2012).

Son varios los mecanismos por los cuales los fármacos provocan nefrotoxicidad y en ocasiones pueden incluir uno o varios de los siguientes: alteración de la hemodinámica intraglomerular; toxicidad de células tubulares; desarrollo de procesos inflamatorios; nefropatía cristalina; rabdomiólisis y microangiopatía trombótica (CIEMPS,2010).

Por otro lado, las lesiones renales agudas se pueden clasificar de la siguiente manera:



Lesión renal aguda pre-renal, se asocia con una disminución de la perfusión renal y de la tasa de filtración glomerular (TFG) causada por el agotamiento del volumen intravascular secundario a la hipovolemia, vasodilatación periférica, disminución de la presión arterial y deterioro de la función cardíaca. Inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina y antiinflamatorios no esteroideos son los medicamentos más comunes que reducen la perfusión renal (Mercado MG, 2019).

Lesión renal intrínseca, se caracteriza por la ubicación de la lesión, más comúnmente en el glomérulo o túbulo. La nefritis intersticial aguda, una causa común de lesión renal aguda, se debe con mayor frecuencia a una reacción de hipersensibilidad a los medicamentos, generalmente un antibiótico o antiinflamatorio no esteroideo. (Praga M, 2010) Además, la nefritis intersticial aguda relacionada con los inhibidores de la bomba de protones es cada vez más común, especialmente en las personas mayores (Mercado MG, et al, 2019).

Lesión renal aguda post renal, se debe a la obstrucción extrarrenal del flujo urinario. Las causas incluyen vejiga neurogénica, diabetes, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular y efectos adversos farmacológicos de fármacos anticolinérgicos y antidepresivos (Mercado MG, et al, 2019).

Finalmente, algunos factores de riesgo a considerar son edad avanzada, tener diagnóstico de diabetes, insuficiencia cardíaca, sepsis y perturbaciones metabólicas; en cuanto al uso de fármacos, Tratamientos a largo plazo, utilizar fármacos con efecto nefrotóxico potente y combinaciones que aumenten la nefrotoxicidad (Madrilejos M, 2012).



CAPÍTULO III

OBJETIVOS



3.1 Planteamiento del problema

En el cuerpo humano, los riñones y el hígado, órganos con funciones importantes para mantener una buena salud, pueden verse afectados debido al uso, en ocasiones inevitable, de fármacos y la presencia de polifarmacia. (Halli-Tierney AD, et al, 2019)

En estos órganos se pueden presentar diferentes tipos de lesiones generando, en los casos más graves, insuficiencias agudas. Tener alguna de estas complicaciones afecta, además, la farmacocinética de varios medicamentos. (Sola Morena MD, 2011)

En consecuencia, la dificultad de detectar a tiempo la nefrotoxicidad y hepatotoxicidad de los medicamentos representa un riesgo inminente para los pacientes. Por lo que resulta fundamental identificar este tipo de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM), en la fase de comercialización, lo que permitirá disminuir estos riesgos y establecer el uso más adecuado de dichos medicamentos.

3.2 Justificación

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) señala en el documento técnico No 5: Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. (OPS, 2011), que dentro de los objetivos de la Farmacovigilancia esta fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz

Por lo que implementar un programa de farmacovigilancia en una Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAЕ), contribuye y refuerza la importancia de velar y proteger la seguridad del paciente en un centro de salud, el cual cuenta con el personal adecuado, la infraestructura y los insumos para poder detectar, tempranamente, SRAM que puedan causar nefrotoxicidad o hepatotoxicidad., condiciones que alteran los órganos en cuestión y sus funciones.

Este programa y la detección temprana permitirán, entre otros elementos, generar estrategias y barreras de seguridad que sirvan para orientar los trabajos futuros de otros farmacéuticos y demás profesionales de la salud relacionados con este tema.



3.3 Objetivos

Objetivo General:

Implementar un programa de farmacovigilancia activa que identifique sospechas de reacción adversas a medicamentos, que hayan causado una posible nefrotoxicidad o hepatotoxicidad, a través de la correlación de la bioquímica clínica y la prescripción médica, con el fin de conocer aquellos medicamentos más riesgosos en pacientes adultos hospitalizados en una Unidad Médica de Alta Especialidad.

Objetivos Particulares:

1. Identificar a los pacientes con posibles riesgos de nefrotoxicidad y hepatotoxicidad a través de su monitoreo clínico.
2. Evaluar la prescripción médica mediante su idoneidad y conciliación de medicamentos en los pacientes seleccionados.
3. Detectar las SRAM por medio de la correlación del monitoreo clínico y la prescripción médica.
4. Realizar una notificación oportuna de las Sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos que afecten el sistema renal y hepático, analizándolas por medio del algoritmo de Naranjo, en el documento oficial de notificación espontánea de la (UMAE) y en la base internacional VigiFlow.
5. Generar herramientas y estrategias que actúen como barreras de seguridad, para disminuir o prevenir factores que predispongan a los pacientes a presentar alguna complicación con su farmacoterapia o una SRAM.

3.4 Hipótesis

La implementación del programa de farmacovigilancia activa aumentará la identificación de Sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos, que causen una posible nefrotoxicidad y/o hepatotoxicidad, en un 12 %, generando conocimiento sobre los medicamentos implicados y sus efectos en la población estudiada.



CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA



4.1 Tipo de Estudio

El estudio realizado en este trabajo es de tipo cohorte prospectivo, analítico-observacional y longitudinal.

Universo:

Pacientes de 18 años en adelante, de ambos sexos, que se encuentren hospitalizados en la Unidad Médica de Alta Especialidad, con estudios de química sanguínea que presenten alteraciones en parámetros de la función hepática y/o renal.

Población:

Para determinar la población a estudiar, se establecieron los siguientes **Criterios de Selección de Pacientes:**

1.-Pacientes Hospitalizados de 18 años en adelante, de ambos sexos, que sean usuarios de los servicios médicos que brinda el Hospital de Especialidades como, por ejemplo: Gastrocirugía, Gastroenterología, Medicina Interna, Hematología, Neurología, Neurocirugía, UTR, Angiología, Nefrología, Endocrinología, Reumatología, etc.

2.-Pacientes que tengan escrito en su hoja de enfermería el diagnóstico por el cual ingresaron a hospitalización, identificado por el servicio médico responsable.

3.-Pacientes que en sus resultados de química sanguínea presenten alteraciones en mínimo 3 parámetros de función hepática y/o renal, de acuerdo con la siguiente clasificación:

- **Precaución:**

- a) Creatinina, BUN, Ácido úrico, AST, ALT, Fosfatasa Alcalina, y Bilirrubinas: $\geq 1.3x$ Límite Superior Normal (LSN).
- b) Albúmina= Límite Inferior normal (LIN)

- **Atención:**

- a) Creatinina, BUN, Ácido úrico: $\geq 2 \times$ LSN.
- b) AST, ALT, Bilirrubinas, FAL: $\geq 2X$ LSN
- c) Albúmina: Valores entre 2.8 - 3.5 g/dL. TP: 3-6 segundos sobre el control e INR: Valores entre 1.8 -2.3



- **Alerta:**

- a) Creatinina, BUN, Ácido úrico: $\geq 3 \times \text{LSN}$. AST, ALT, Bilirrubina, FAL: $\geq 3X \text{ LSN}$
- b) Albúmina $< 2.8 \text{ g/dL}$. TP: > 6 segundos sobre el control e INR: Valores > 2.3

4.-Pacientes que tengan prescrito medicamentos y cuenten con la prescripción médica y la hoja de enfermería.

5.-Pacientes cuya hospitalización se presente durante la fase de estudio de este proyecto. (octubre 2019 a marzo 2020)

6.-Pacientes que cuenten con al menos cinco días de hospitalización desde su ingreso hasta que se concluya la observación.

Adicionalmente, se establecieron los siguientes **Criterios de Exclusión de Pacientes:**

- 1.-Pacientes que se encuentren en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), Trasplante de médula ósea (TMO) y en Unidad de terapia avanzada (UTA).
- 2.- Pacientes con estudios de química sanguínea, pero sin tratamiento farmacológico.

Finalmente, se definió el siguiente **Criterio de Eliminación de Pacientes:**

- 1.- Pacientes que no cuenten con hoja de enfermería o prescripción médica

Periodo de estudio:

Octubre 2019 a Marzo 2020.

Observación y seguimiento de pacientes seleccionados: Durante siete días.

4.2 Tamaño de muestra

Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó la siguiente ecuación:

$$n = \frac{z^2 pq}{B^2}$$



Donde:

n= Tamaño de la muestra

z= 1,96 para el 95% de confianza

p= Frecuencia esperada del factor a estudiar = 12% = 0.12

q= 1- p = 1-0.12 = 0.88

B= Precisión o error admitido = 6% = 0.06

Sustituyendo los valores en la ecuación del tamaño de la muestra, se tiene:

$$n = \frac{1.96^2 * (0.12) * (0.88)}{0.06^2} = 112.68 :$$

Por lo que para este trabajo el tamaño de la muestra es **n = 113**

4.3 Materiales

Durante el desarrollo de este trabajo se utilizaron diversas herramientas, materiales y equipos, mismos que se describen a continuación, señalando en qué etapa o fase del proyecto se emplearon.

A) La observación y elección de pacientes, a través de sus estudios clínicos, se llevó a cabo por medio del software ModuLab, el cual ya se encuentra instalado en la computadora de la oficina de farmacovigilancia de la UMAE.

B) Se diseñó un formato propio de perfil farmacoterapéutico , herramienta la cual permitió concentrar de un forma práctica y detallada, información del paciente, enfermedades, medicamentos, estudios de laboratorio y SRAM .Con este formato se obtuvo la historia del paciente y la conciliación de medicamentos.

C) Se utilizó la base de datos © 2020 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. de Wolters Kluwer para buscar información sobre medicamentos, reacciones adversas e interacciones fármaco-fármaco para analizar la idoneidad de prescripción.



D) Adicionalmente, para analizar la idoneidad, se utilizaron los parámetros establecidos en el documento Estándares para la certificación de hospitales 2018, que se encuentran en el apartado de Manejo y Uso de Medicamentos.

E) Para agrupar los diferentes diagnósticos de los pacientes seleccionados se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión, Volumen 1.

F) Como apoyo para identificar errores de medicación y medicamentos que requieren ajuste de dosis, se utilizó la base de datos antes mencionada y el Cuadro Básico de Medicamentos (agosto 2019) del Instituto Mexicano del Seguro Social.

G) Para la evaluación de errores de medicación se utilizó la clasificación: Tipos de errores de medicación y las Categorías de gravedad de los errores de medicación de la Adaptación española de la clasificación del National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP). (Anexo I).

H) La causalidad de las reacciones adversas a medicamentos se realizó de acuerdo con el Algoritmo de Naranjo (Anexo II), el grado de información, gravedad y severidad de dichas reacciones se evaluó siguiendo la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

I) Las SRAM identificadas, y posteriormente evaluadas se clasificaron de acuerdo con el tipo de lesión que provocaron, ya sea hepática (hepatocelular, colestática o mixta) o renal (RIFLE, del acrónimo Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney Disease) (Anexo III); estas se notificaron utilizando el formato exclusivo perteneciente a la UMAE y la base Internacional VigiFlow.

J) Finalmente, para el mejor análisis de los medicamentos implicados en reacciones adversas se utilizó la clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC) (Anexo IV).



4.4 Procedimiento

Con el propósito de sistematizar las actividades a realizar en este proyecto, se estableció y aplicó el siguiente procedimiento para llevar a cabo el programa de farmacovigilancia activa:

- 1) Para iniciar las actividades de farmacovigilancia, se realizó la selección de pacientes a través de los resultados de química sanguínea, identificados por medio del software ModuLab. Posteriormente, los resultados de los pacientes se transcribieron al formato del perfil farmacoterapéutico y se clasificaron de acuerdo con el siguiente grado de alerta: a) Precaución, b) Atención y c) Alerta.
- 2) Una vez clasificados, se procedió a realizar una breve entrevista al paciente o familiar para recopilar información sobre i) los antecedentes clínicos como falla renal o hepática y comorbilidades y ii) Medicamentos que consumía antes del ingreso hospitalario para recrear la acción de conciliación de medicamentos al ingreso.
- 3) Los resultados de conciliación se clasificaron como: a) No discrepancias, b) Discrepancias justificadas, c) Discrepancias que requieren aclaración y d) Sin información en dado caso que no se pudiera encontrar al paciente consciente o a un familiar.
- 4) Una vez realizada la entrevista se llenó el formato de perfil farmacoterapéutico, utilizando la información de la prescripción médica y hoja de enfermería, en dónde se registraron todos los medicamentos que tenía prescrito el paciente, diagnóstico, edad, sexo, días de hospitalización, alergias, servicio médico, cama y número de identificación.
- 5) En el momento del llenado del perfil farmacoterapéutico, se aprovechó la visita al área de hospitalización para fomentar la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, así como para la aclaración de dudas y diferentes aspectos referentes a la medicación con el resto del equipo de profesionales de la salud.



6) La información del perfil farmacoterapéutico se utilizó para analizar la idoneidad de prescripción en dónde se evaluaron aspectos como: 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, la variación con respecto al criterio del uso del medicamento, el peso del paciente y demás información fisiológica y contraindicaciones, además de la búsqueda de errores de medicación.

7) Los primeros siete aspectos se utilizaron para medir el grado de riesgo en la farmacoterapia, además se focalizó la búsqueda de errores de medicación en la etapa de prescripción y administración de medicamentos.

8) Al terminar el análisis y con la información recabada se procedió a la determinar si efectivamente el paciente había presentado una sospecha de reacción adversa a medicamento que haya generado la alteración en los parámetros de Química sanguínea, en especial aquellos que contribuyen a la función renal y hepática.

9) Este procedimiento se repite hasta que se registre la observación mínima de 5 y máximo de 7 días de hospitalización.

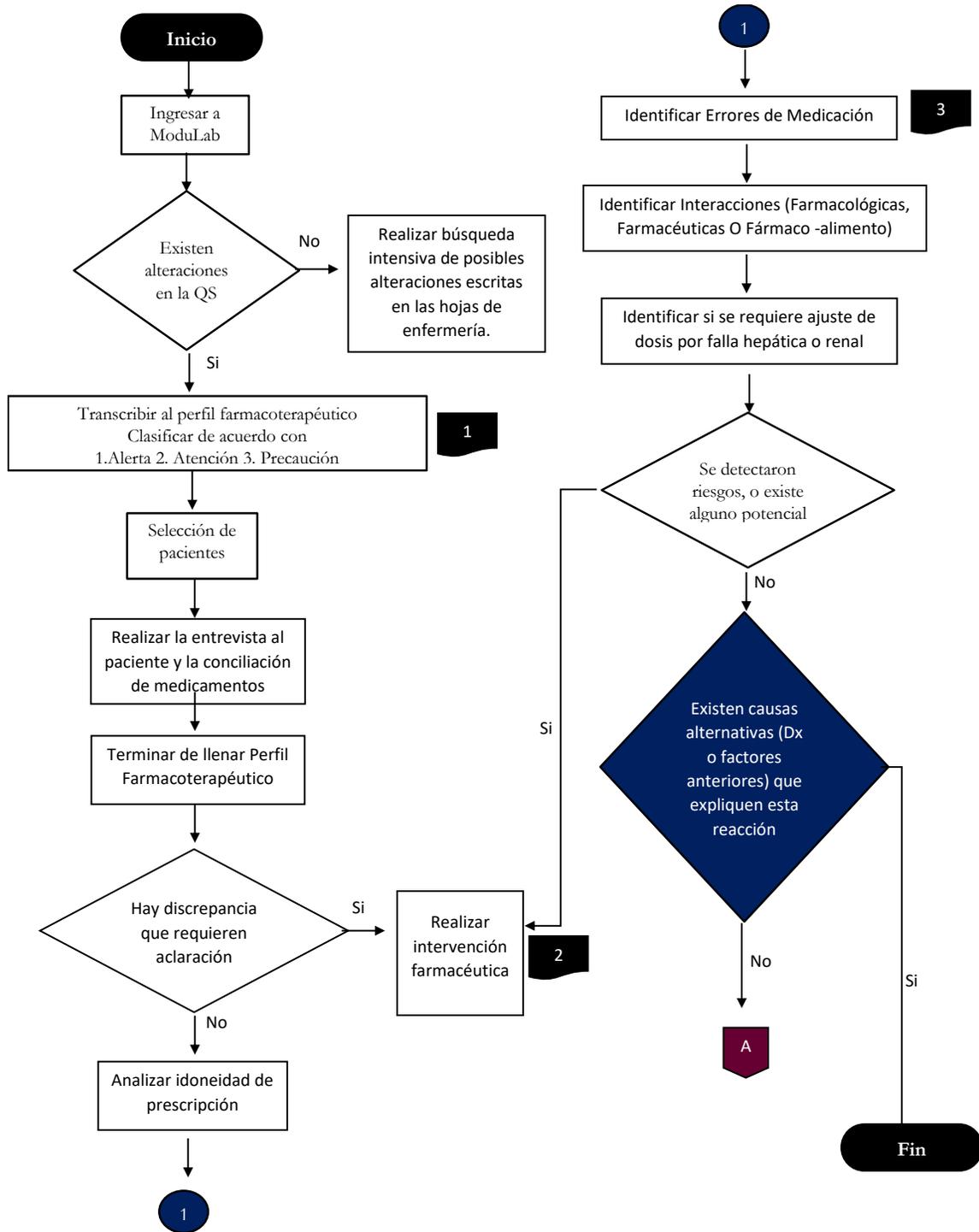
10) Para evaluar las sospechas de reacciones adversas encontradas, se utilizó el algoritmo de naranjo y se obtuvieron sus causalidades; se continuó con las evaluaciones de severidad, gravedad y posible tipo de lesión; finalmente se procedió a la búsqueda de información de los medicamentos para su clasificación por grado de información. Estos datos se registraron en el formato de notificación de SRAM de la UMAE y la base internacional VigiFlow quedando debidamente documentadas.

11) Por último, los datos obtenidos se organizaron en una base de datos para su análisis y procesamiento.

Todas las actividades se realizaron en la oficina de farmacovigilancia y en el área de hospitalización de la UMAE.

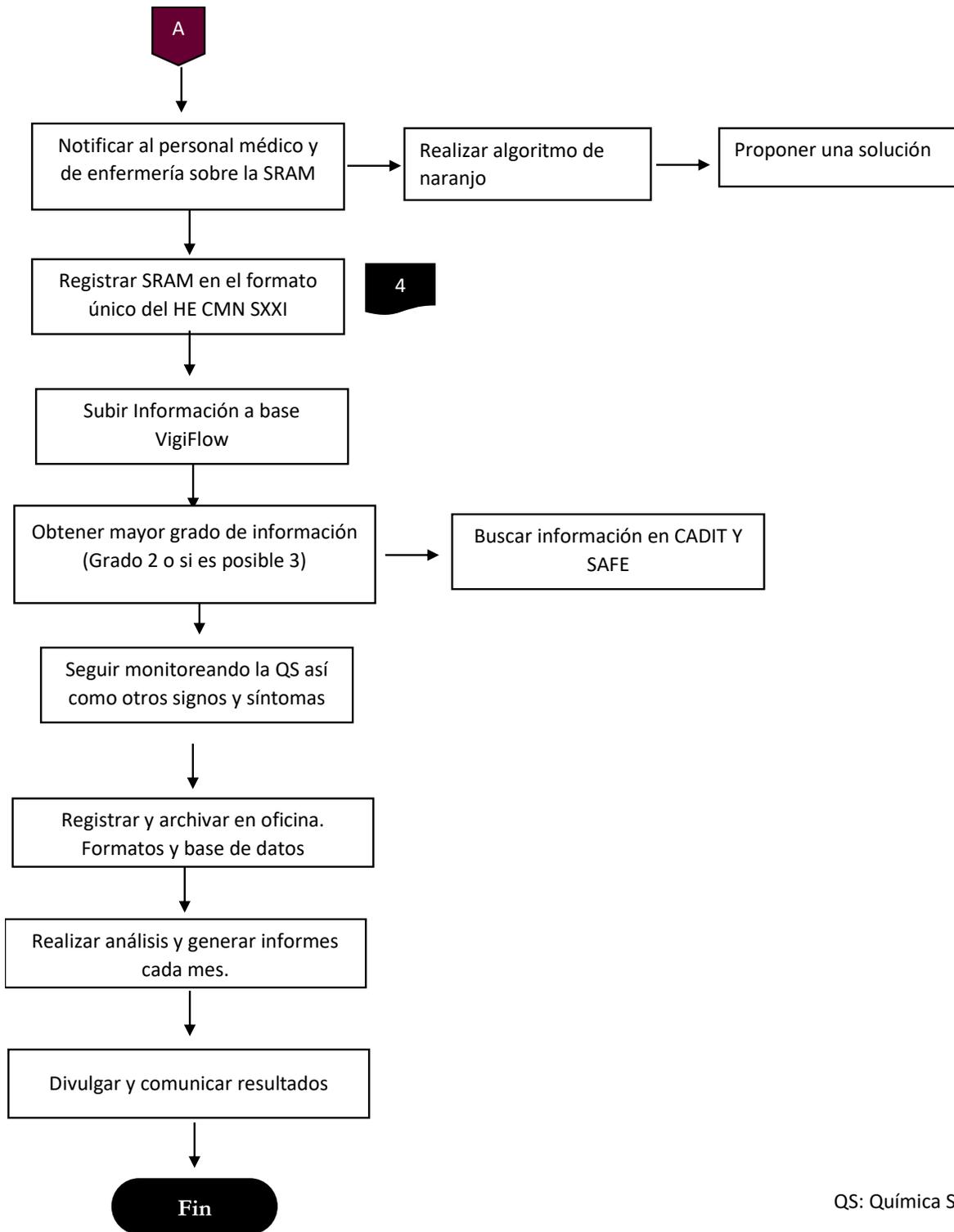


Diagrama de flujo del procedimiento para identificar y notificar SRAM que causen una posible nefrotoxicidad o hepatotoxicidad



QS: Química Sanguínea





QS: Química Sanguínea



4.5 Variables a estudiar, procesamiento de datos y aspectos estadísticos

Como parte integral del procedimiento aplicado, a continuación, se presentan las características generales del tratamiento que se le dio a la información generada.

Variables cuantitativas: Edad

*Los resultados se muestran con medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar)

- Prueba estadística empleada: T de Student. Se consideró estadísticamente significativo cuando $p \leq 0.05$.

Variables cualitativas: Sexo, Servicio médico al que pertenece el paciente, Comorbilidades, Antecedentes clínicos, Signos y síntomas, Consumo de productos naturistas, remedios herbolarios o suplementos, Grado de conciliación de medicamentos y Grado de cumplimiento de Idoneidad de prescripción.

*Los resultados se muestran en porcentajes.

- Prueba estadística empleada: Chi cuadrada. Se consideró estadísticamente significativo cuando $p \leq 0.05$.

La estimación del riesgo se evaluó a través del cálculo del Riesgo Relativo (RR) al 95 % de confianza. Aquellas variables con Riesgo relativo > 1 y con un intervalo de confianza que no cruzaron la unidad se consideraron como significativas.

4.6 Aspectos éticos

El siguiente proyecto no representa ningún peligro, de salud, físico o mental para el paciente.

Los procedimientos aquí realizados se apegan a la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2015, Instalación y Operación de la farmacovigilancia. y al Reglamento de la Ley General de Salud.

Protocolo aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud 3601.

Número de registro Institucional: R2020-3601-03



CAPÍTULO V

RESULTADOS



En el periodo de estudio, que comprendió de octubre del 2019 a marzo del 2020, se recopilaron los datos de 113 pacientes que cumplieron con los requisitos de inclusión, obteniendo los siguientes resultados.

5.1 Datos demográficos

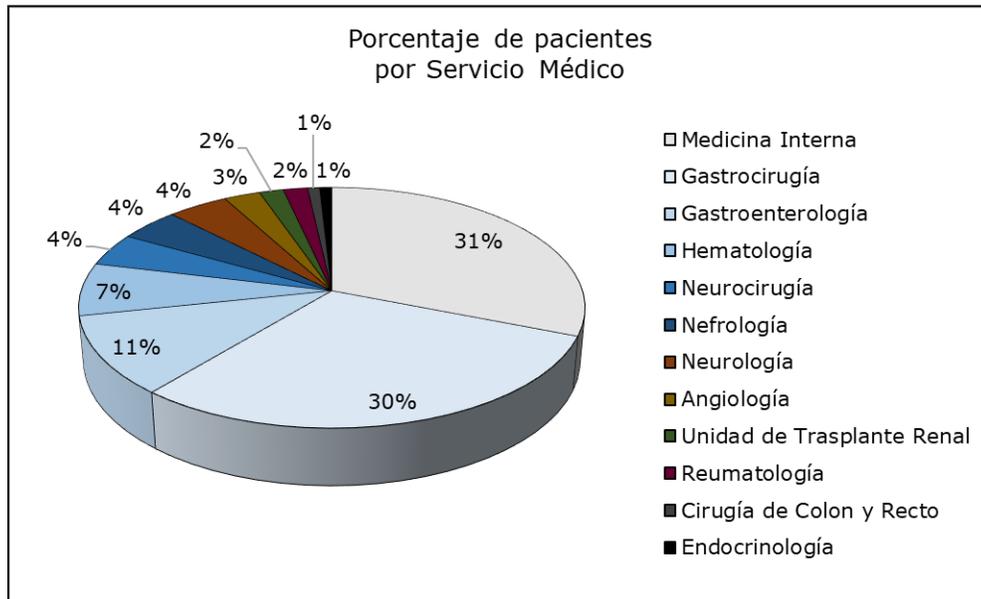


Figura 1 Distribución de pacientes seleccionados en los servicios médicos.

La edad de los pacientes se ubicó entre los 19 y 88 años, con una media de 55 ± 17 años. En la figura 2 se muestran distribuidos por rangos de 10 años, así como por sexo.

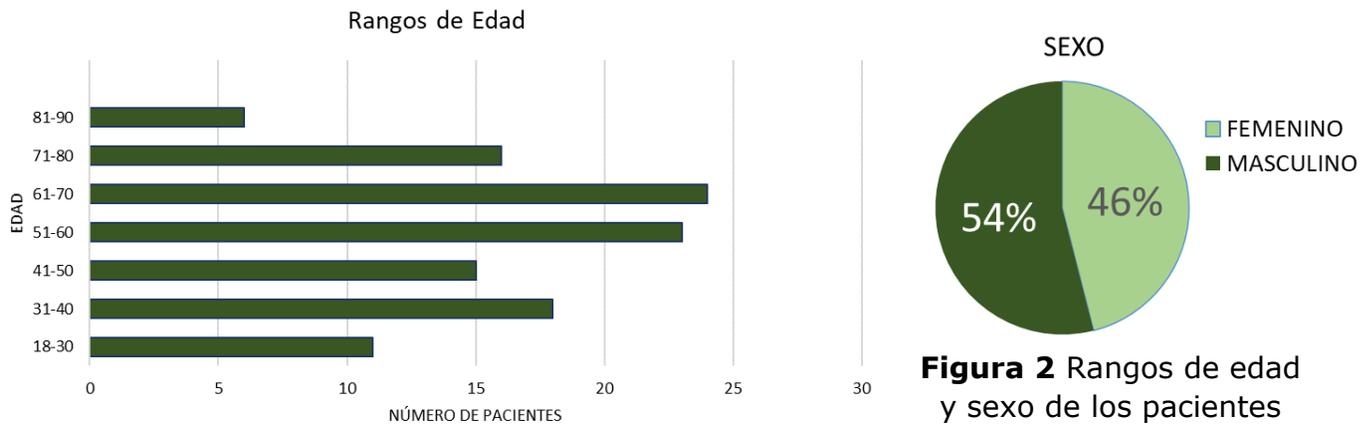


Figura 2 Rangos de edad y sexo de los pacientes seleccionados.

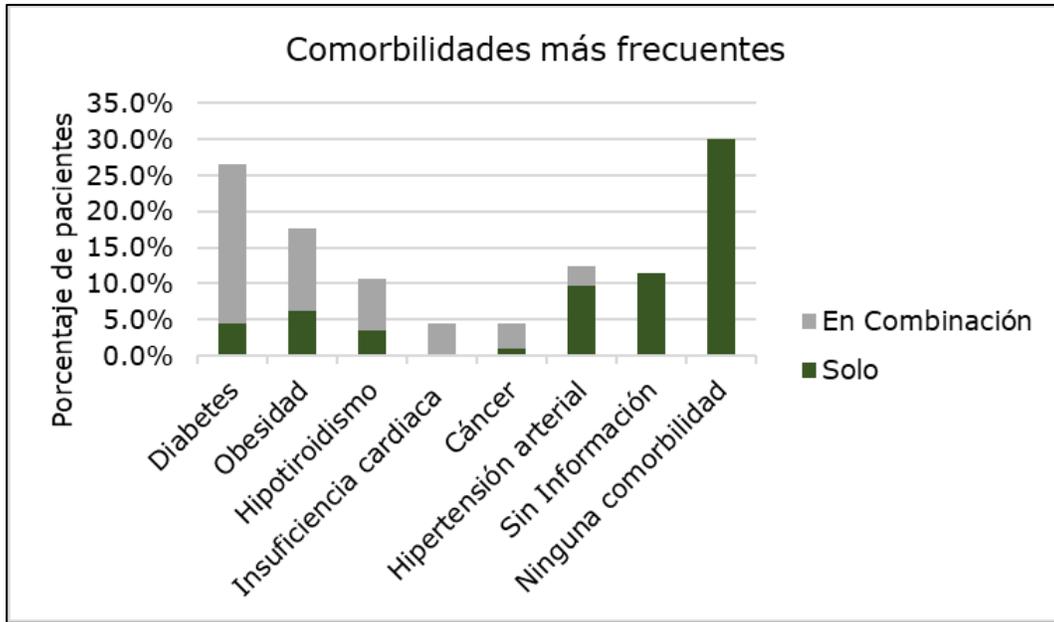


Figura 3 Comorbilidades más frecuentes en la población estudiada.

Tabla 1. Lista de las comorbilidades que se presentaron en combinación y otras comorbilidades que se presentaron en menor frecuencia.

Comorbilidades combinadas	Total	Otras Comorbilidades	Total
Diabetes + Hipertensión*	14	Anemias	3
Diabetes + Hipertensión* + Obesidad	4	Tuberculosis	1
Diabetes+ Hipotiroidismo + Hipertensión* +Obesidad	4	Colitis	1
Hipotiroidismo+ Hipertensión* + Obesidad	3	Artritis + Hipertensión en vena porta	1
Hipertensión*+ Hipertiroidismo	3	Gota	1
Diabetes + Hipotiroidismo	1	EPOC	1
Diabetes + Obesidad	1	Sobrepeso	1
Hipotiroidismo+Hipertensión*	1	LUPUS	1
Hipotiroidismo + Obesidad	1	Hipotensión arterial	1
Diabetes+ Hipotiroidismo +Hipertensión*	1	VIH	1

(*)Hipertensión arterial

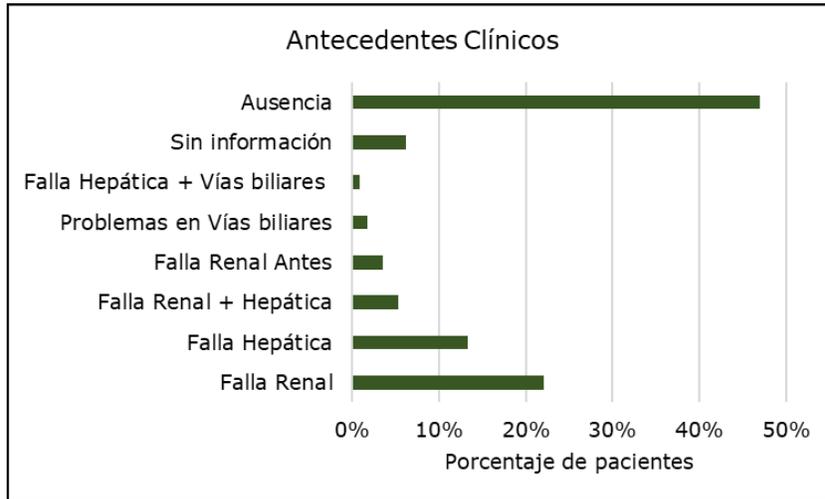


Figura 4 Antecedentes de falla renal, hepática, o biliar en la población estudiada.

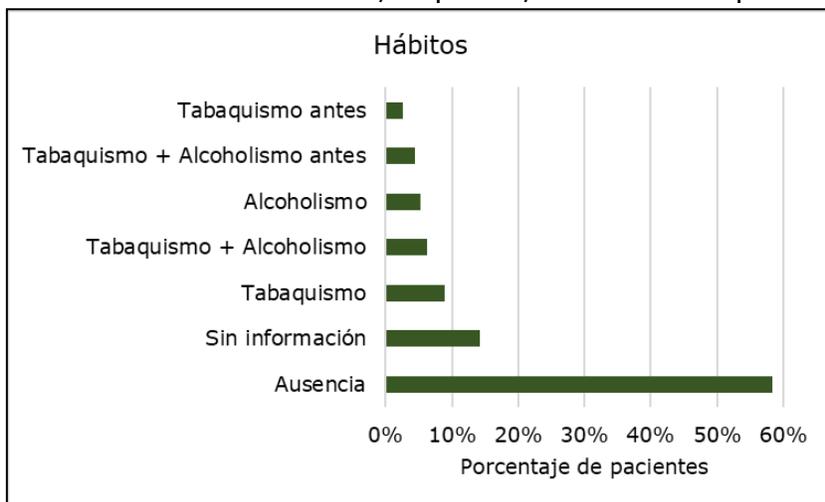


Figura 5 Hábitos de tabaquismo y alcoholismo en la población estudiada.

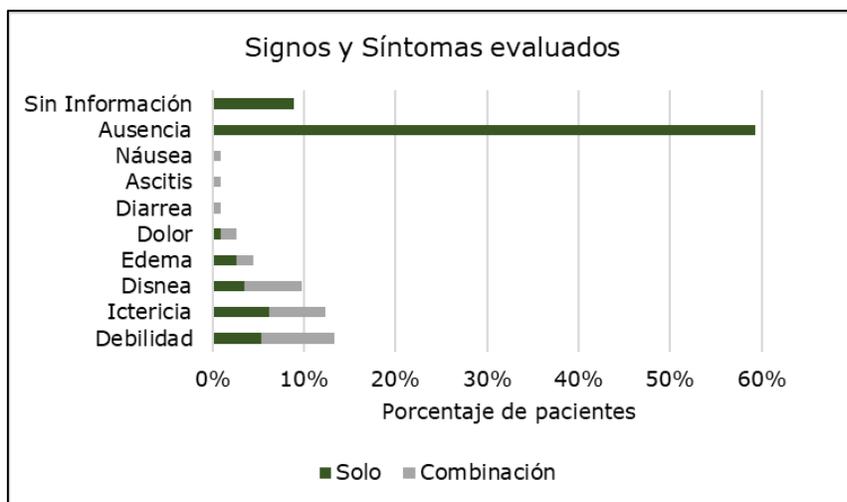


Figura 6 Frecuencia de signos y síntomas, relacionados con falla renal y/o hepática, presentados en la población estudiada.



Tabla 2 Combinaciones presentadas de signos y síntomas evaluados y otros síntomas y signos detectados.

Combinaciones de Síntomas y signos	Total	Otros síntomas y signos detectados	Total
Debilidad + Disnea	3	Glicemia inestable	3
Ictericia + Disnea	2	Hipoglucemia	2
Debilidad + Diarrea	2	Hipertensión	2
Debilidad + Náusea	2	Hipertermia	2
Ictericia + Dolor	1	Hipotensión	2
Ictericia + Edema	1	Equimosis	1
Ictericia + Disnea + Dolor	1	Hiperglucemia	1
Ictericia + Debilidad	1		
Disnea + Edema	1		
Ascitis + Debilidad + Ictericia	1		

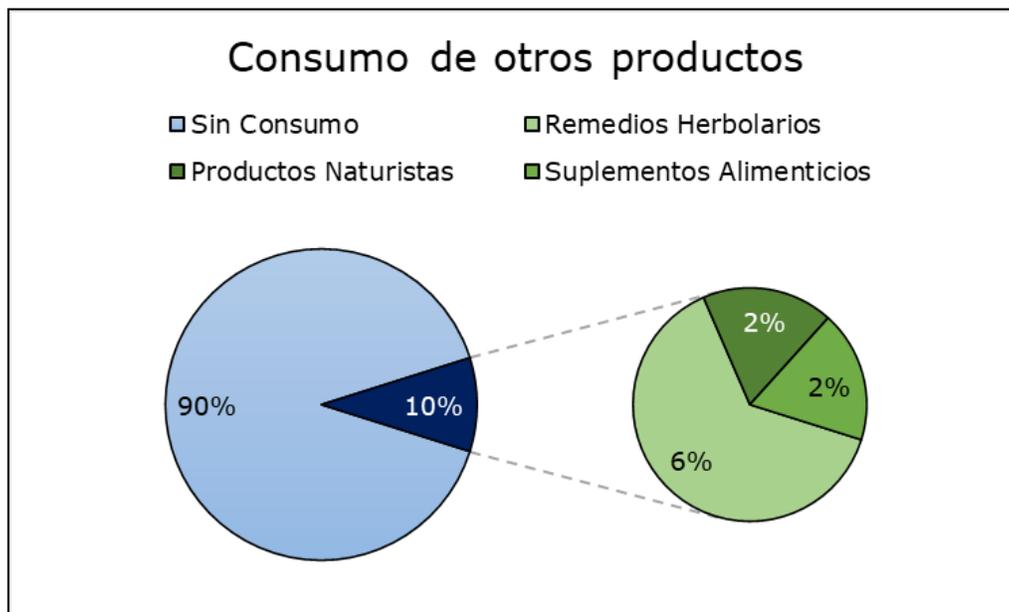


Figura 7 Consumo de productos herbolarios (Té de diversas hierbas), Suplementos alimenticios (Calcio y Cisteína) y Productos naturistas (Aloe vera y Herbalife ®).

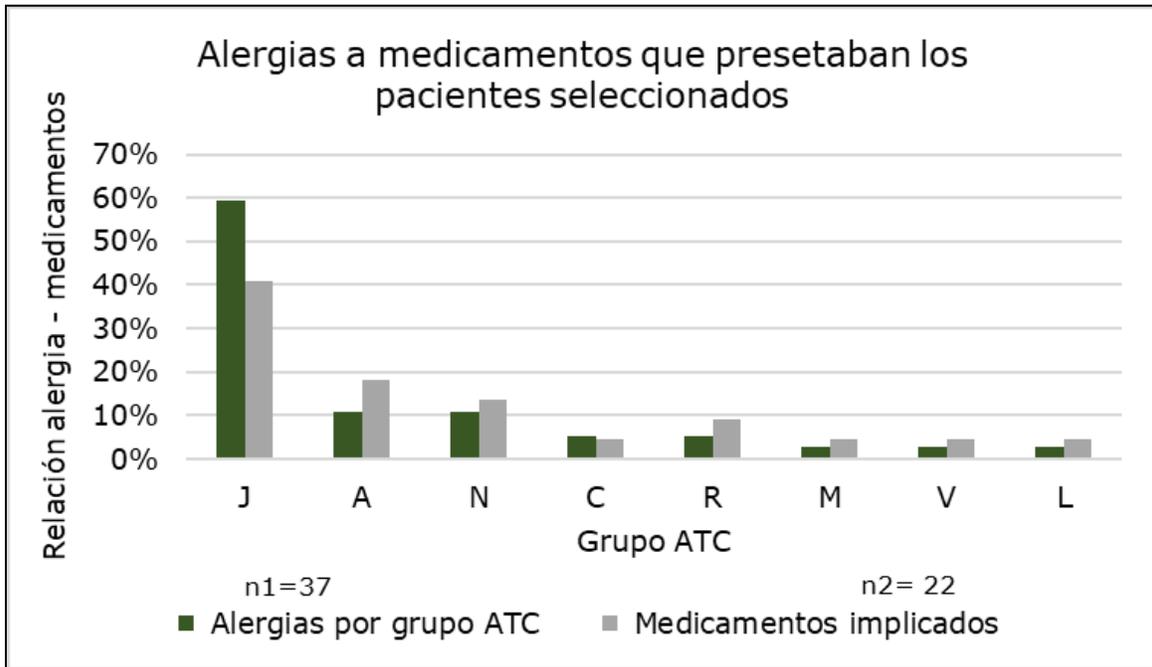


Figura 8 Alergias a medicamentos que presentaban los pacientes seleccionados distribuidas de acuerdo con la clasificación ATC.

Clasificación CIE-10	Enfermedades
R10-19	Síntomas y signos que involucran el sistema digestivo y el abdomen
A30-49	Otras enfermedades bacterianas
J10-18	Influenza [gripe] y neumonía
K80-87	Trastornos de la vesícula biliar, de las vías biliares y del páncreas
C15-26	Tumores malignos de los órganos digestivos
K55-63	Otras enfermedades de los intestinos
K65-67	Enfermedades del peritoneo
K70-77	Enfermedades del hígado
C81-96	Tumores [neoplasias] malignos del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines
I60-69	Enfermedades cerebrovasculares
Z80-99	Personas con riesgos potenciales para su salud, relacionados con su historia familiar y personal, y algunas condiciones que influyen sobre su estado de salud
G00-09	Enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central
K90-93	Otras enfermedades del sistema digestivo
N17-19	Insuficiencia renal
R50-69	Síntomas y signos generales
A04-09	Enfermedades infecciosas intestinales
A15-19	Tuberculosis
D10-36	Tumores [neoplasias] benignos
D70-77	Otras enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos
E00-07	Trastornos de la glándula tiroidea
E10-14	Diabetes mellitus
E70-90	Trastornos metabólicos

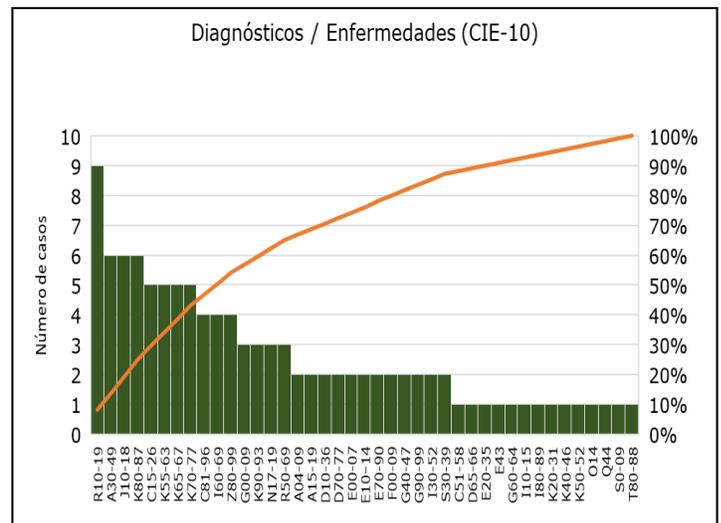


Figura 9 Diagnósticos y enfermedades que presentaron los pacientes seleccionados de acuerdo con la Clasificación internacional de enfermedades CIE-10.



5.2 Análisis de prescripciones

En esta etapa del proyecto se analizaron los aspectos de conciliación de medicamentos, idoneidad de prescripción y errores de medicación en cada una de las prescripciones de los 113 pacientes seleccionados.

5.2.1 Conciliación de medicamentos

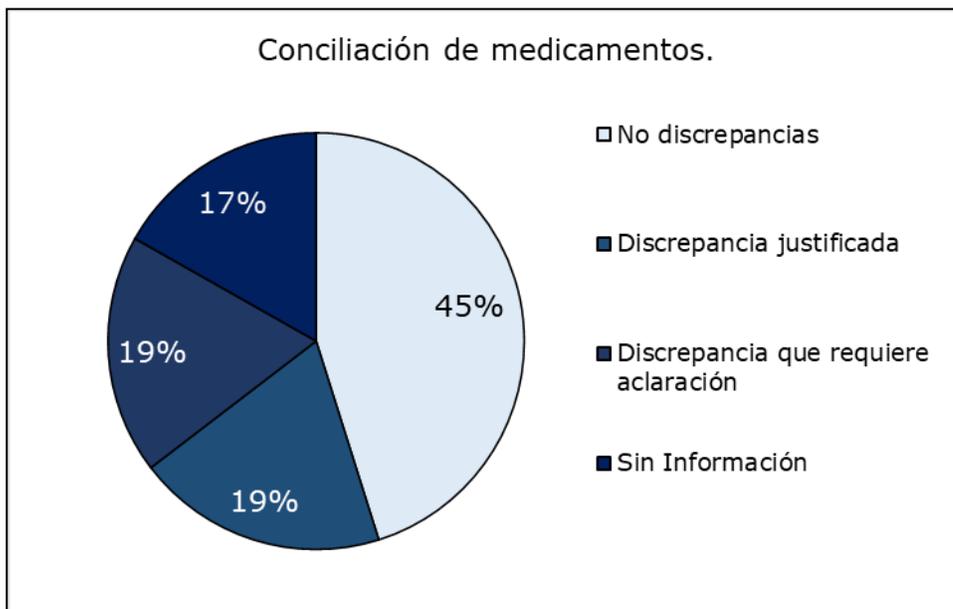


Figura 10 Conciliación de medicamentos obtenida a través de una breve entrevista al paciente con el fin de conocer la historia de medicación previa y la actual, recreando una conciliación al ingreso hospitalario.

5.2.2 Errores de medicación

Utilizando la clasificación NCCMERP, se encontraron 104 errores de medicación en las prescripciones analizadas. El 47 de ellas (41.6 %) no presentaban ningún error.

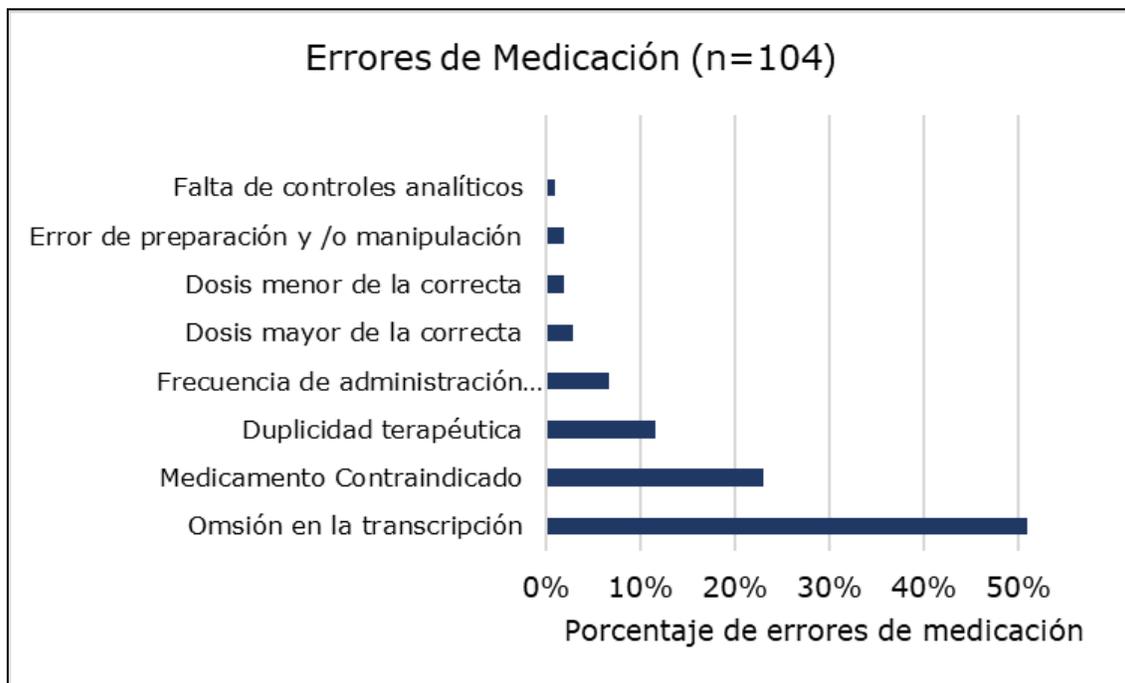


Figura 11. Errores encontrados en el 58.4 % de las prescripciones analizadas.

Tabla 3. Medicamentos más frecuentes que presentaron errores de medicación.

Omisión en la transcripción	Dosis menor a la correcta	Duplicidad terapéutica	Frecuencia de administración errónea	Dosis mayor a la correcta	Error de preparación y/o manipulación	Falta de controles analíticos
Antibióticos	Antiepilépticos	Antihipertensivos	Antibióticos	Antibióticos	Polivitaminas	Antituberculosis (Dotbal®)
Antihipertensivos	Antihipertensivos	Vitamina D	Sucralfato			
Antiepilépticos	Antiemético					
Antilipémicos						
AINES						
Antitrombótico						
Ansiolíticos						
Antiparkinsonianos						

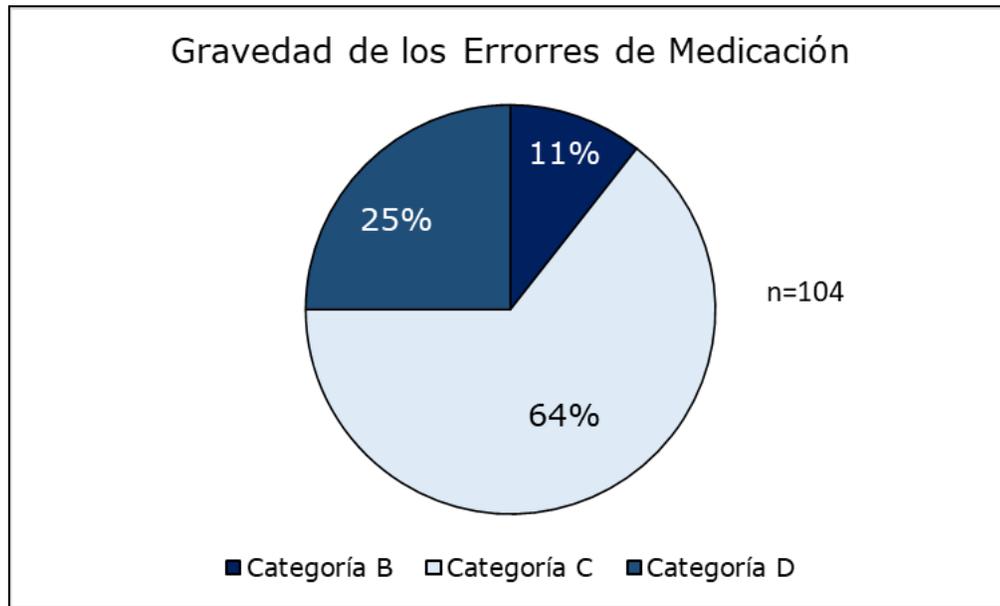


Figura 12 Distribución de los errores de medicación (Sin daño) encontrados. Categoría B: Error se produjo, pero no alcanzó al paciente, Categoría C: El error alcanzó al paciente Categoría D: El error alcanzó al paciente, pero precisó de monitorización.

Tabla 4. Medicamentos más frecuentes y tipos de errores por categoría de gravedad.

Categoría C	Tipo de errores	Caegoría B	Tipo de errores	Categoría D	Tipo de errores
Antihipertensivos	Omisión en la transcripción	Antibióticos	Omisión en la transcripción	Antibióticos	Dosis mayor a la correcta
Antibióticos		Calcio	Frecuencia de administración errónea		Frecuencia de administración errónea
Antiepilépticos		Metoclopramida	Falta de controles analíticos		
Antilipémicos		Antituberculoso			
AINES					
Gastrointestinales					
Antitrombóticos					
AINES					
Ansiolíticos					
Antieméticos					
Medicamentos para la obstrucción respiratoria					
Vitamina D					

5.2.3 Idoneidad de prescripción

Para evaluar con mayor amplitud la idoneidad de prescripción, se tomaron en cuenta los 7 aspectos mínimos que se necesitan analizar establecidos en el apartado de Manejo y Uso de Medicamentos en el documento Estándares para la certificación de hospitales 2018.

El resultado de 100 % significa que cumple con todos aspectos a evaluar y por lo tanto no hay un riesgo o uno muy bajo de presentar algún problema con la farmacoterapia; un 85.8%, que alguna de las 7 características no se cumplió y representa un riesgo bajo; el 71.5%, refleja que dos características no se cumplieron siendo un riesgo medio y, finalmente, para 57.2%, tres características no se cumplieron generando un riesgo alto.

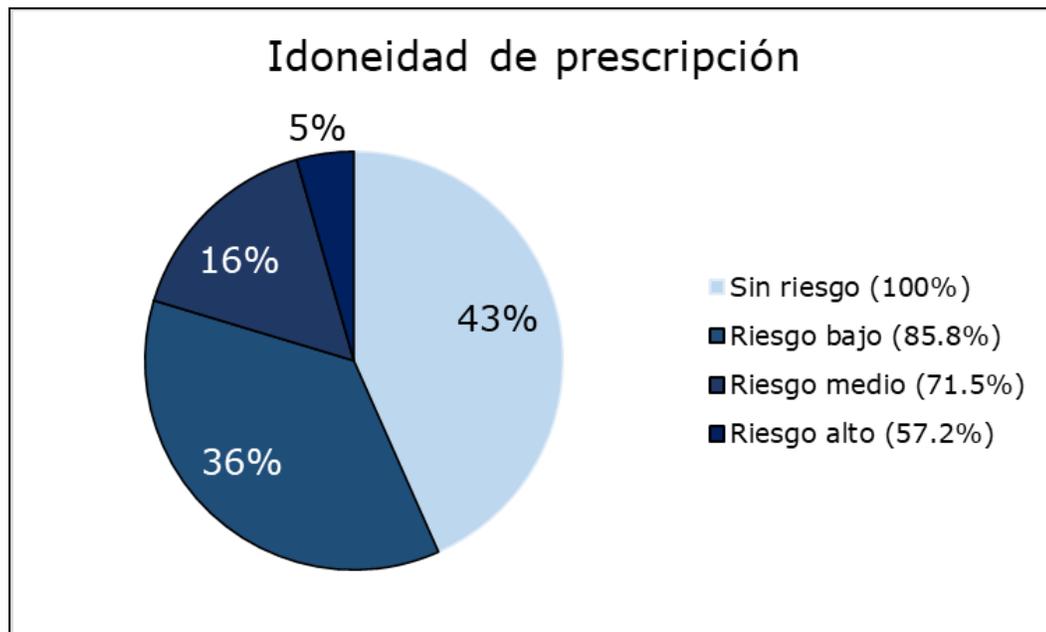


Figura 13. Representación del tipo de riesgo en la farmacoterapia de acuerdo con el cumplimiento de aspectos a analizar en el proceso de Idoneidad.

5.2.3.1 Ajuste de dosis

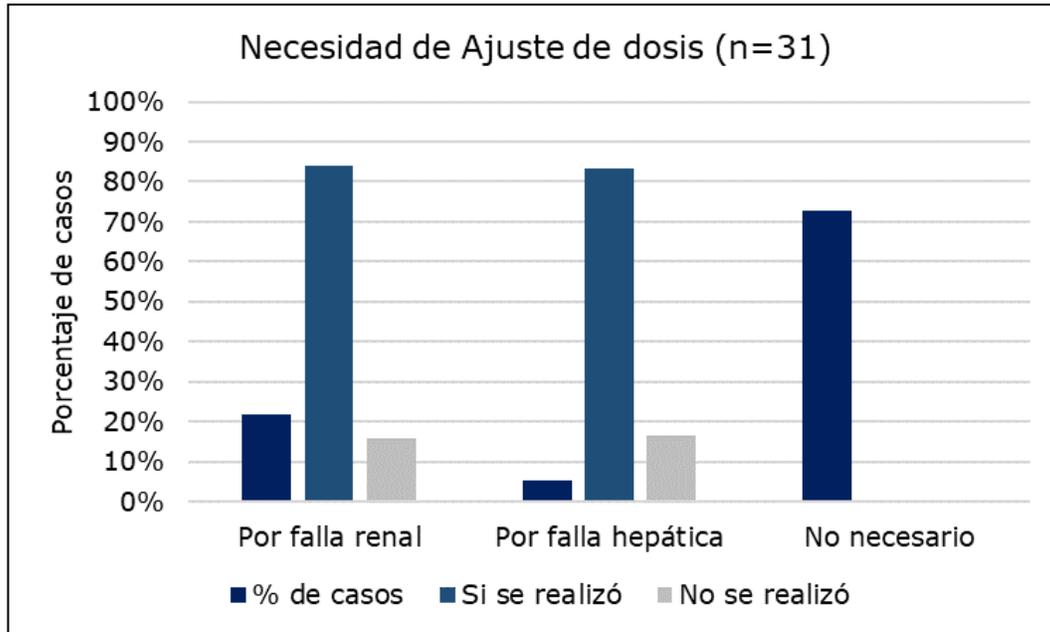


Figura 14. Porcentaje de casos que requerían un ajuste de dosis en medicamentos debido falla renal o hepática.

Tablas 5.1 y 5.2 Medicamentos que requirieron ajuste de dosis debido a Falla renal o hepática.

No	Medicamentos	Total	Falla (Renal, Hepática)
1	Meropenem	8	8,0
2	Piperacilina / Tazobactam	4	4,0
3	Enoxaparina	4	4,0
4	Vancomicina	4	4,0
5	Cefotaxima	3	3,0
6	Imipenem	2	2,0
7	Levofloxacino	2	2,0
8	Omeprazol	2	0,2
9	Octreotide	2	0,2
10	Metotrexato	2	2,0
11	Furosemida	2	2,0
12	Hidroxicina	2	1,1
13	Ketorolaco	2	2,0

	Medicamentos	Total	Falla (Renal, Hepática)
14	Ranitidina	1	1,0
15	Ampicilina	1	1,0
16	Aciclovir	1	1,0
17	Ondansetron	1	0,1
18	Fluconazol	1	1,0
19	Lorazepam	1	0,1
20	Paracetamol	1	1,0
21	Azatioprina	1	1,0
22	Enalapril	1	1,0
23	Alprazolam	1	0,1
24	Amikacina	1	1,0
25	Levetiracetam	1	1,0

5.2.4 Interacciones farmacológicas

En las 113 prescripciones analizadas, se encontraron un total de 599 interacciones fármaco-fármaco. El mínimo de interacciones detectadas por paciente fue de 1 y el máximo se ubicó en 34.

El promedio calculado es de 5 interacciones por paciente.

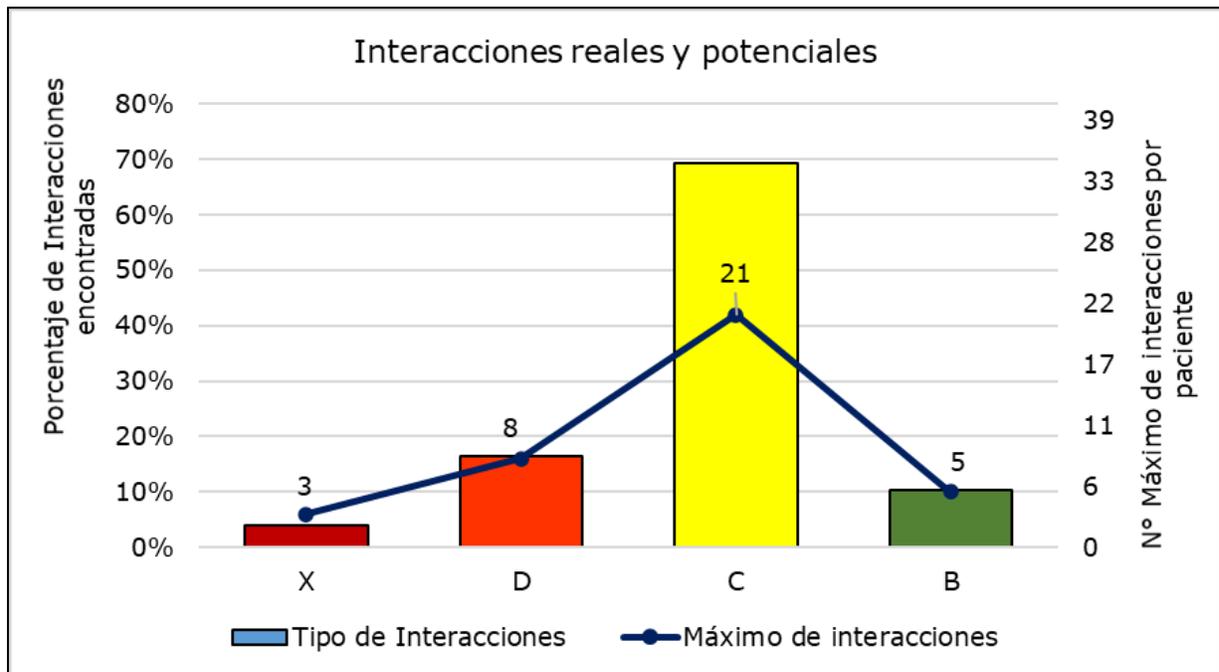


Figura 15. Interacciones Clasificadas de acuerdo con su nivel de riesgo.

X: Evitar combinación. D: Considerar modificar terapia C: Monitorear terapia.

B: No necesita acción. (©Up To Date).

5.3 Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos

De los 113 pacientes evaluados, en el 66.4% (75 pacientes) se detectó un total de 88 SRAM provocadas por 50 medicamentos.

El mínimo de SRAM detectadas por paciente fue de 1 y el máximo de 3.



Para facilitar su análisis, las SRAM detectadas se agruparon de la siguiente manera:

1. Enzimas hepáticas elevadas: Son las elevaciones en las transaminasas AST y ALT más aquellas que se presenten en GGT y FAL. Incluye todas las posibles combinaciones entre ellas.
2. Función renal alterada: Incluye las elevaciones de la creatinina sérica y nitrógeno ureico (BUN) además de la posible presencia de elevaciones en alguna de las siguientes sustancias: Ácido úrico y/o Urea
3. Hipertransaminasemia: Elevaciones exclusivamente en ambas enzimas AST y ALT séricas
4. Fosfatasa alcalina elevada: Elevaciones únicamente en la enzima FAL sérica
5. Hiperbilirrubinemia: Elevaciones en las diversas Bilirrubinas séricas: total, directa o indirecta ya sea en conjunto o por separado.
6. Creatinina sérica elevada: Se refiere a la elevación exclusiva de Creatinina sérica
7. Nitrógeno ureico en sangre elevado: Se refiere a la elevación exclusiva de BUN
8. Aspartato aminotransferasa elevada: Se refiere a la elevación exclusiva de ALT sérica.
9. Otras detectadas: Aquellas SRAM que no pertenecen al sistema hepático o renal y que fueron presentadas por los pacientes evaluados.
Incluidas: Vómito, diarrea, disnea, hipoglucemia, hipertensión arterial y náusea.



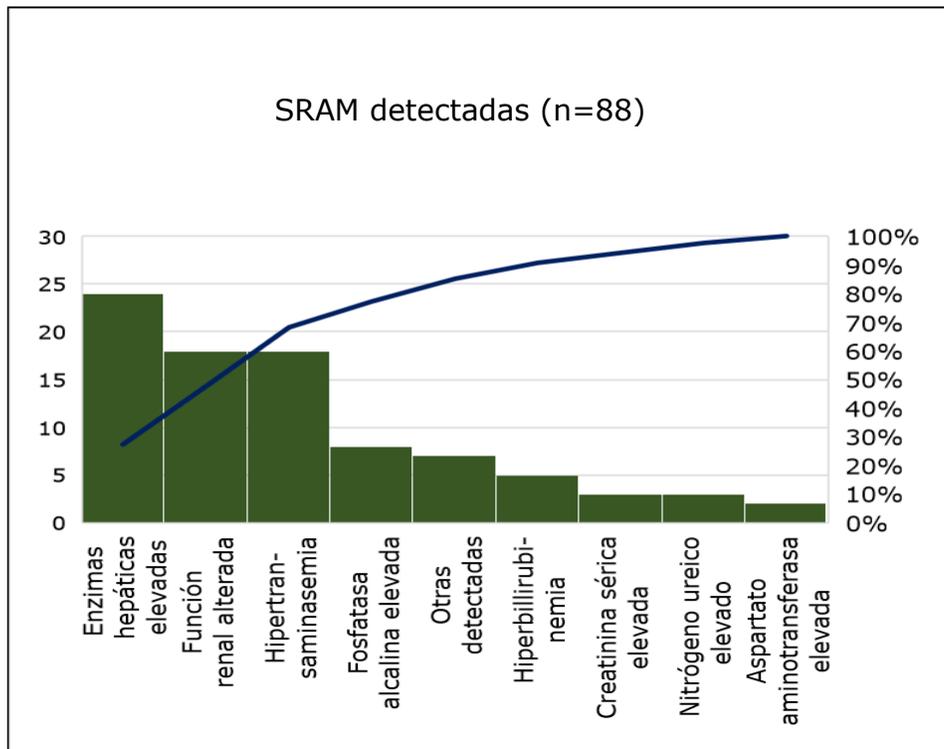


Figura 16 Distribución de SRAM detectadas.

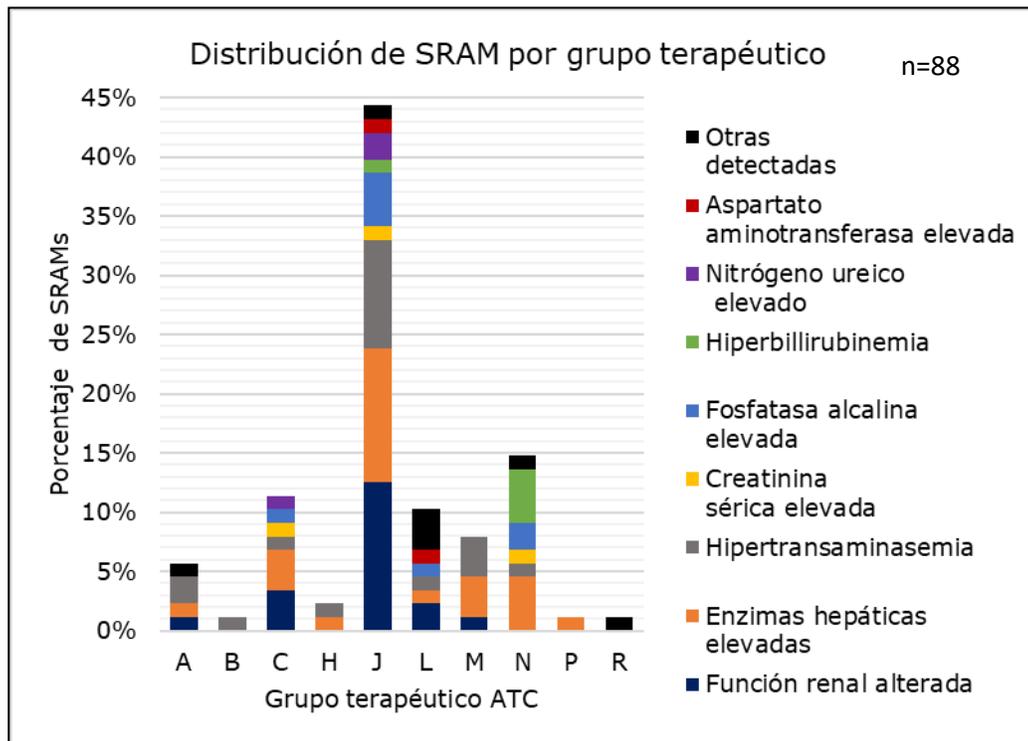


Figura 17. Distribución de SRAM utilizando la clasificación ATC (anatómica-terapéutica-química).



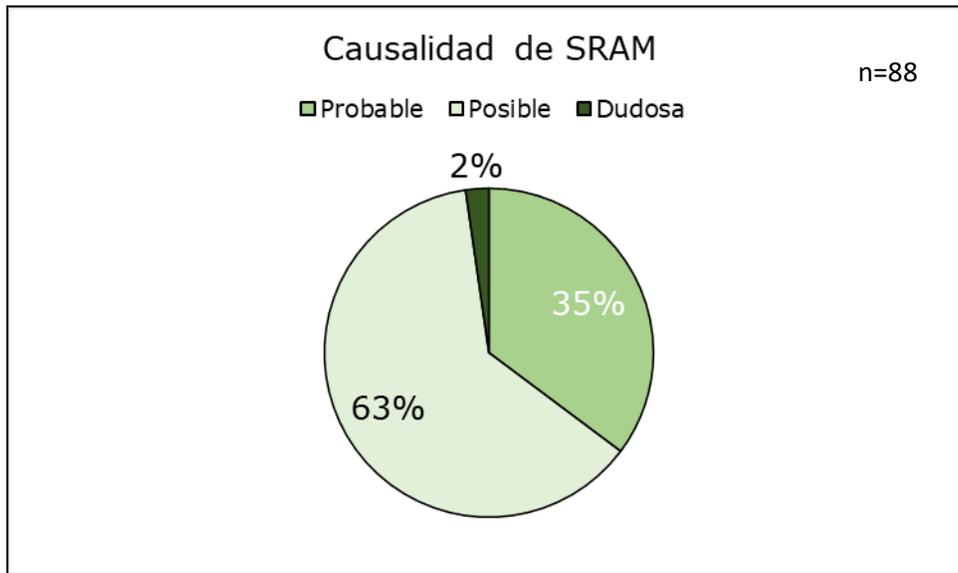


Figura 18. Clasificación de SRAM de acuerdo con el Algoritmo de Naranjo.

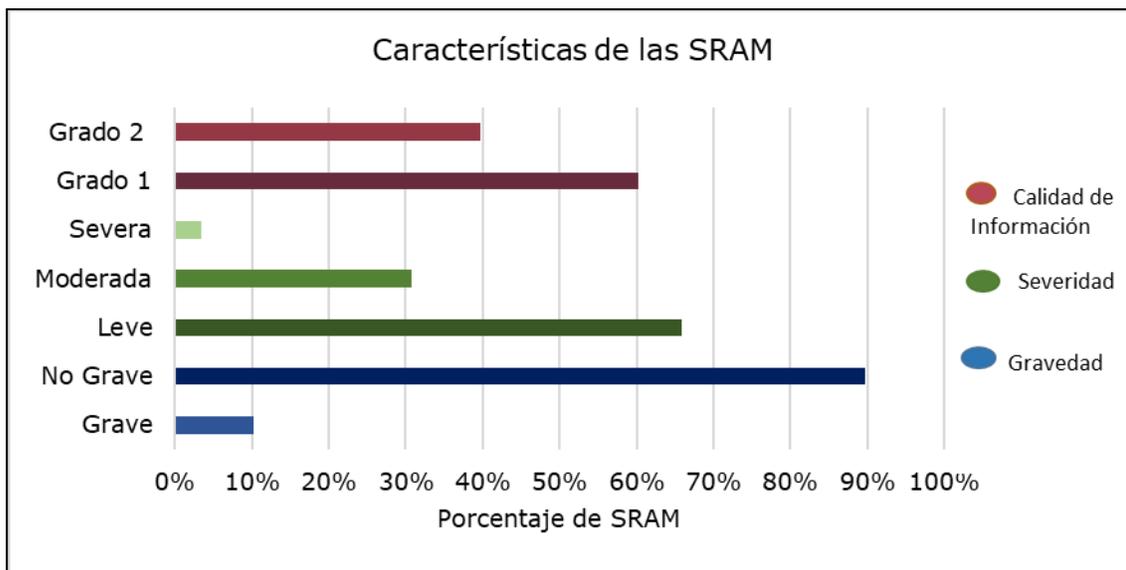
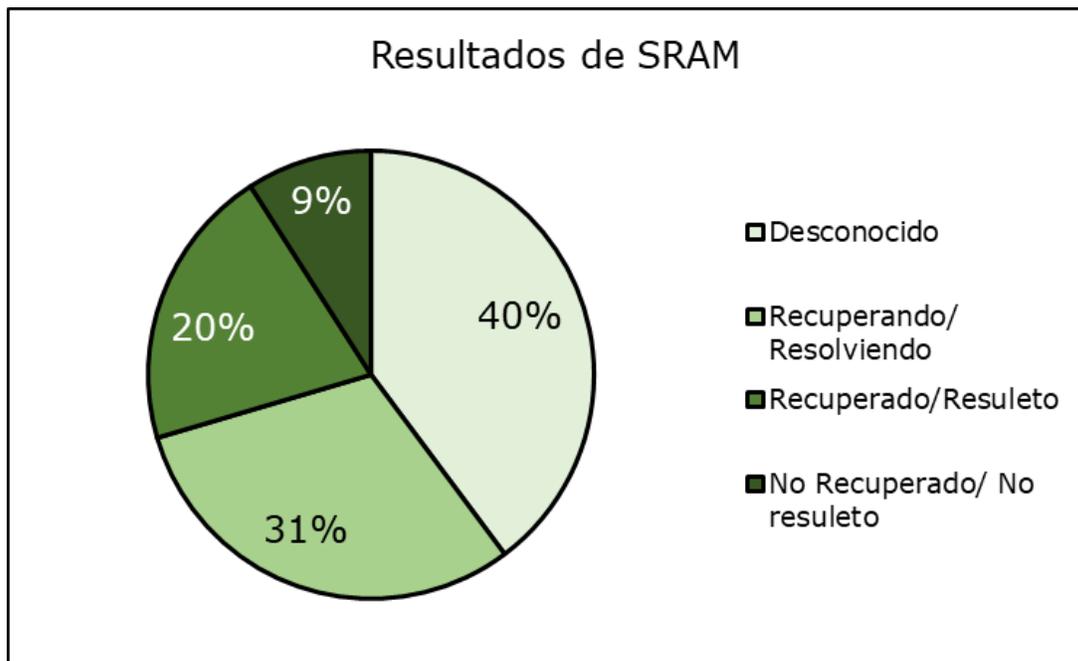


Figura 19. Clasificación de SRAM por tipo de Gravedad, Severidad y Grado de información con base en la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

Tabla 6. Casos Graves y Severos detectados.

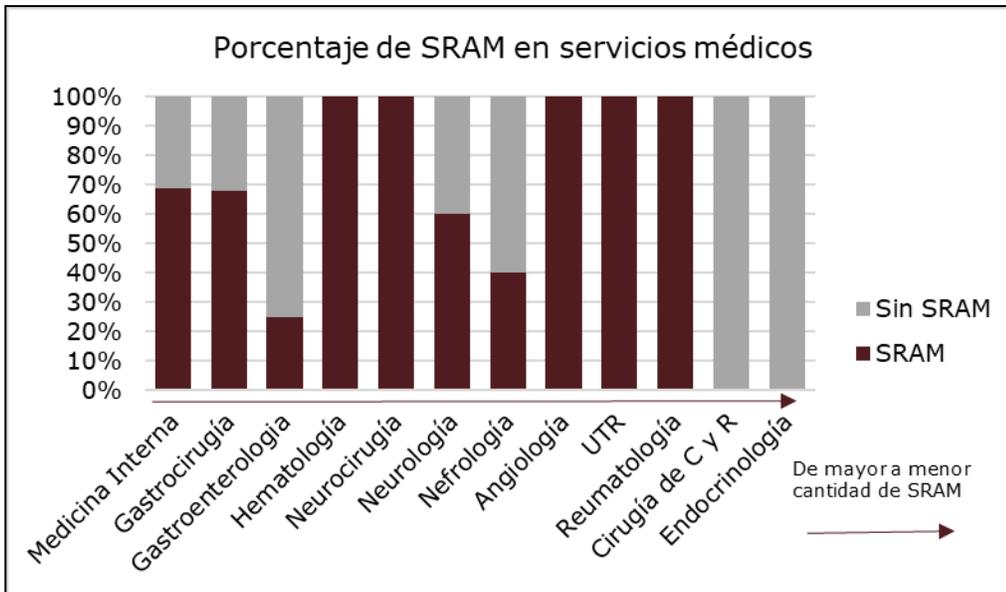
	Área de hospitalización	Sexo	Grupo Etario	Diagnóstico	Antecedentes de falla renal o hepática	SRAM	Resultado	Medicamento Sospechoso
1	Angiología	Masculino	Adulto mayor	Aneurisma	No	Función renal alterada	Recuperando	Bicalutamida
▲ 2	Angiología	Masculino	Adulto mayor	Aneurisma	No	Función renal alterada e Hipertransaminasemia	Recuperado	Enalapril Enoxaparina
▲ 3	Medicina Interna	Masculino	Adulto	Sx Dress	Hepática	Enzimas hepáticas elevadas	Recuperado	Carbamazepina
▲ 4	Medicina Interna	Femenino	Adulto	Tuberculosis	Sin Información	Enzimas hepáticas elevadas	Recuperando	Rifampicina, pirazinamida, etambutol e isoniazida
5	Medicina Interna	Masculino	Adulto	Colitis Pseudo-membranosa	Sin Información	Función renal alterada	Recuperando	Meropenem
6	Medicina Interna	Masculino	Adulto	Tumor orbitario D.	No	Función renal alterada	Desconocido	Telmisartán
7	Neurocirugía	Masculino	Adulto	Sepsis	No	Creatinina elevada e Hipoglucemia	Desconocido	Captopril Insulinas
▲ :	Casos Severos							

**Figura 20.** Resultados de SRAM después de cumplir los días de observación.

5.3.1 Correlación y análisis estadístico de SRAM detectadas en la población.

A continuación, se presenta la distribución de las SRAM detectadas en las diferentes variables y si estas generan una diferencia significativa al presentar o no una SRAM.

Para este objetivo se utilizó la prueba estadística Chi-Cuadrada y T de student (varianzas iguales) para la variable de edad ambas con el 95% de confianza

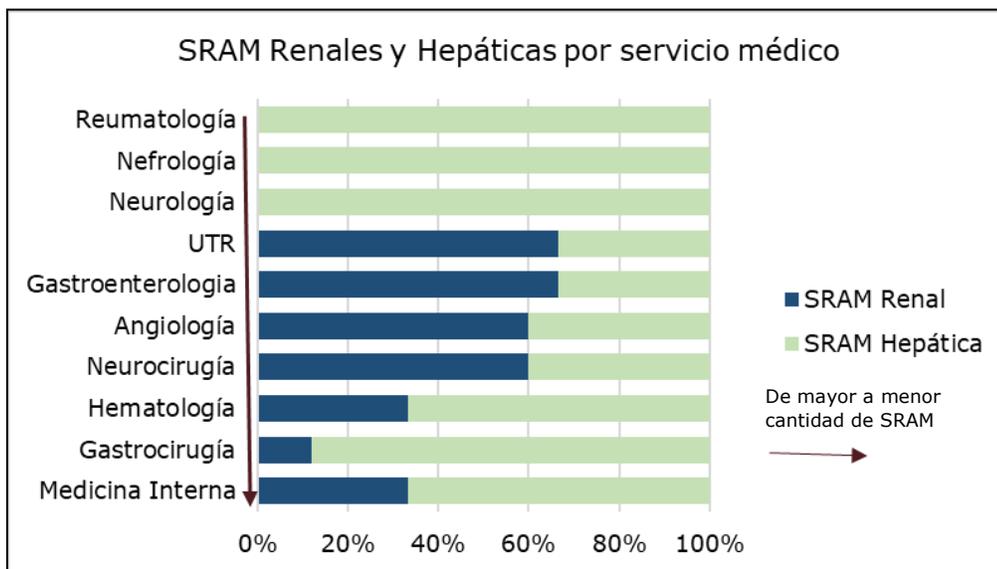


H0: Existe la misma probabilidad de presentar una SRAM en todos los servicios médicos

P 0.01

H0 se rechaza

Figura 21. Porcentaje de SRAM por servicio médico.



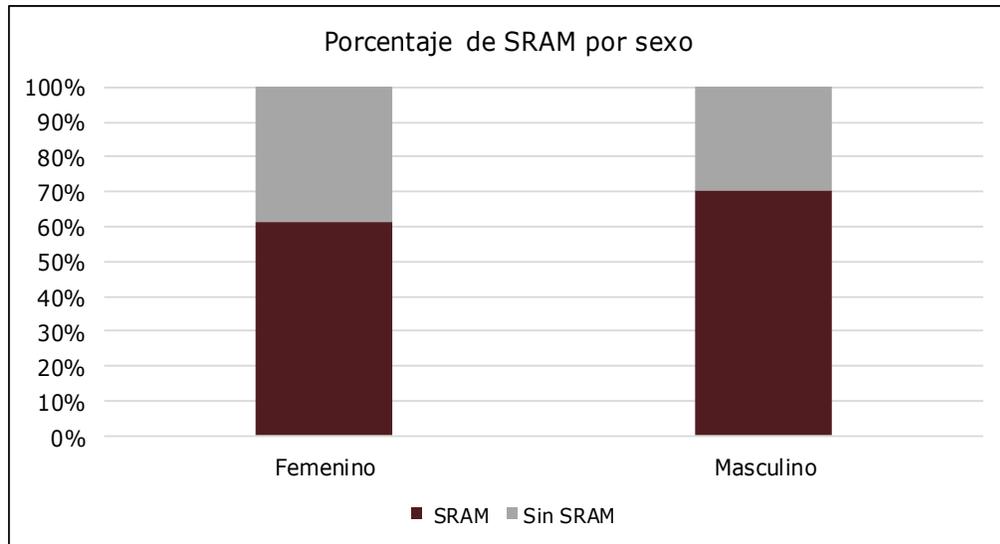
H0: Existe la misma probabilidad de presentar una SRAM renal o hepática en todos los servicios médicos

P 0.08

H0 se acepta

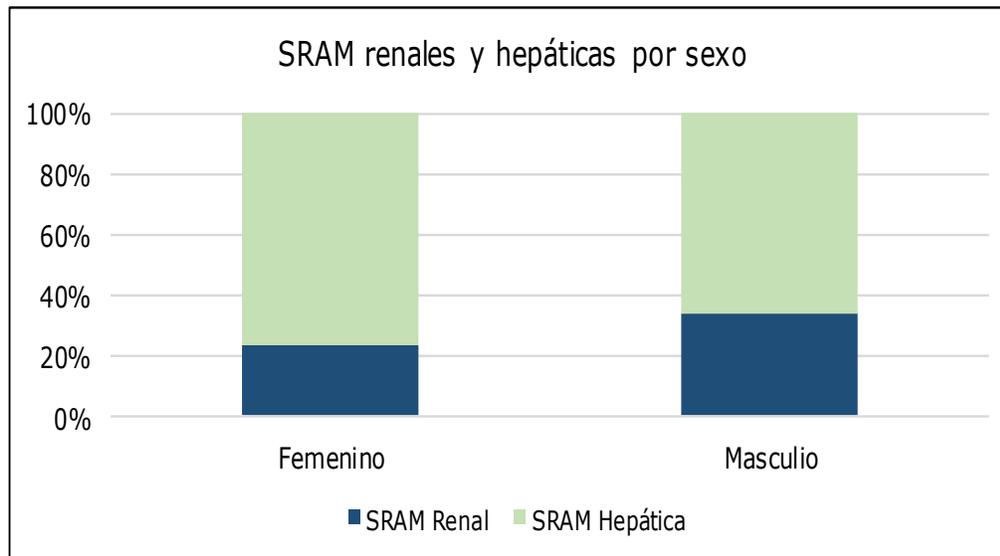
Figura 22. Distribución de SRAM renales y hepáticas por servicio médico.





H0: Existe la misma probabilidad de presentar una SRAM en Mujeres como en Hombres	
P	0.30
H0 se acepta	

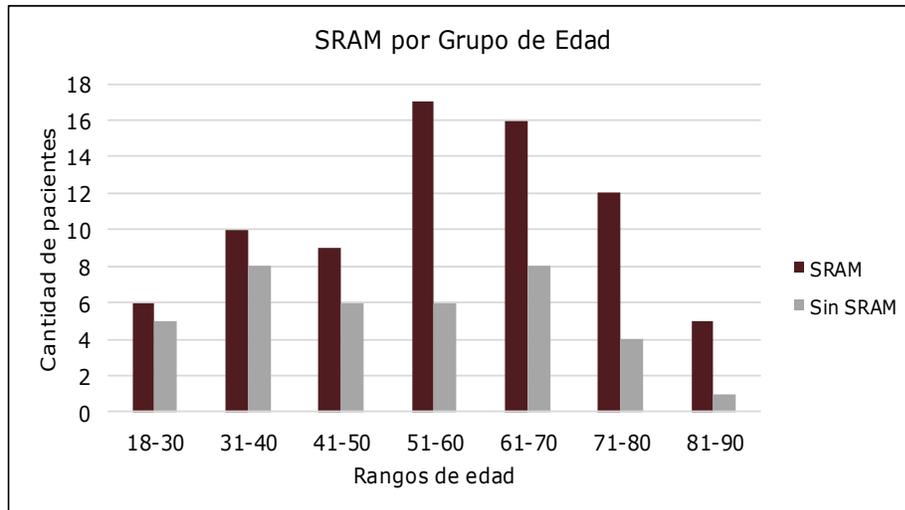
Figura 23. Porcentaje de SRAM por sexo.



H0: Existe la misma probabilidad de presentar una SRAM renal o hepática en Mujeres como en Hombres	
P	0.31
H0 se acepta	

Figura 24. Distribución de SRAM renales y hepáticas en ambos sexos

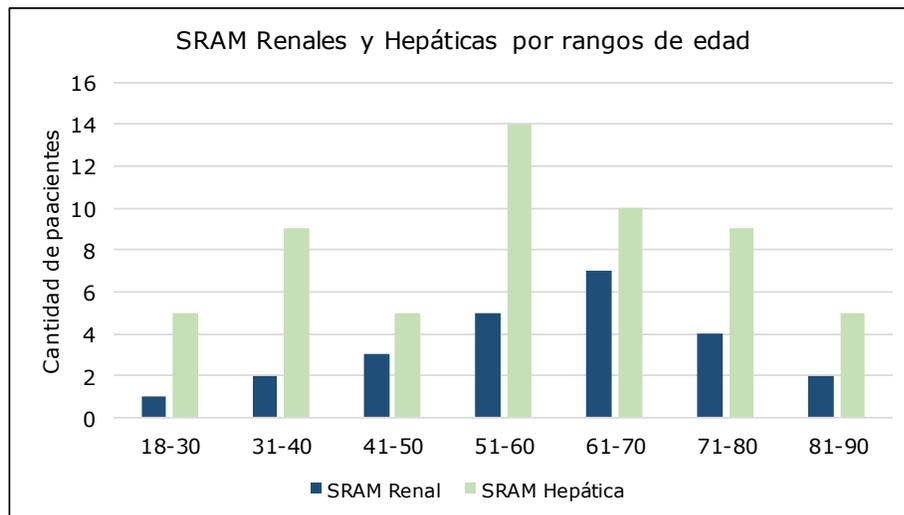




Media edad (sin SRAM): 51 ± 18 años
 Media edad (con SRAM): 56 ± 16 años

H0: Las medias de edades entre las personas con SRAM y las personas sin SRAM son iguales	
P	0.14
H0 se acepta	

Figura 25. Distribución de SRAM por rango de edades.

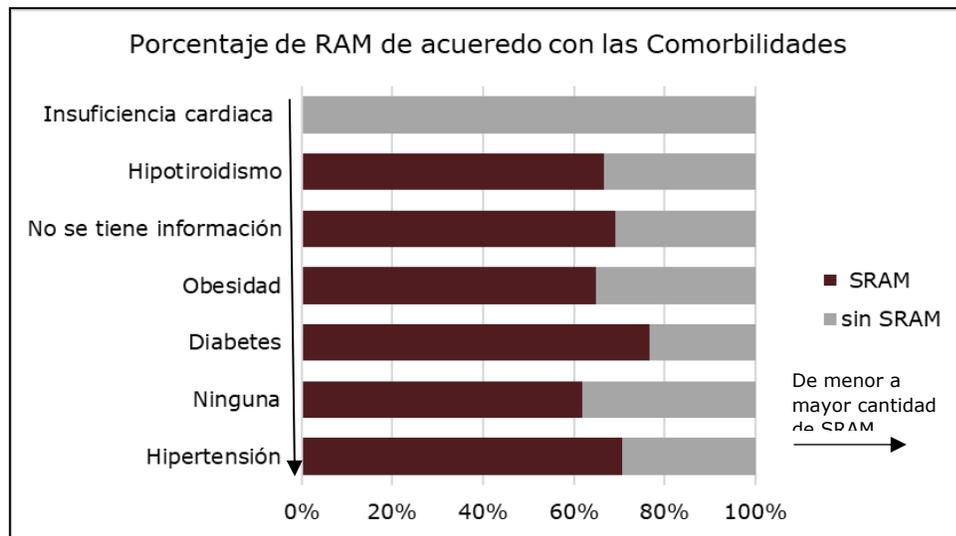


Media edad SRAM renal: 60 ± 15 años
 Media edad SRAM hepática: 54 ± 16 años

H0: Las medias de edades entre las personas con SRAM renales y las personas sin SRAM hepáticas son iguales	
P	0.15
H0 se acepta	

Figura 26 Distribución de SRAM renales y hepáticas por rango de edades.



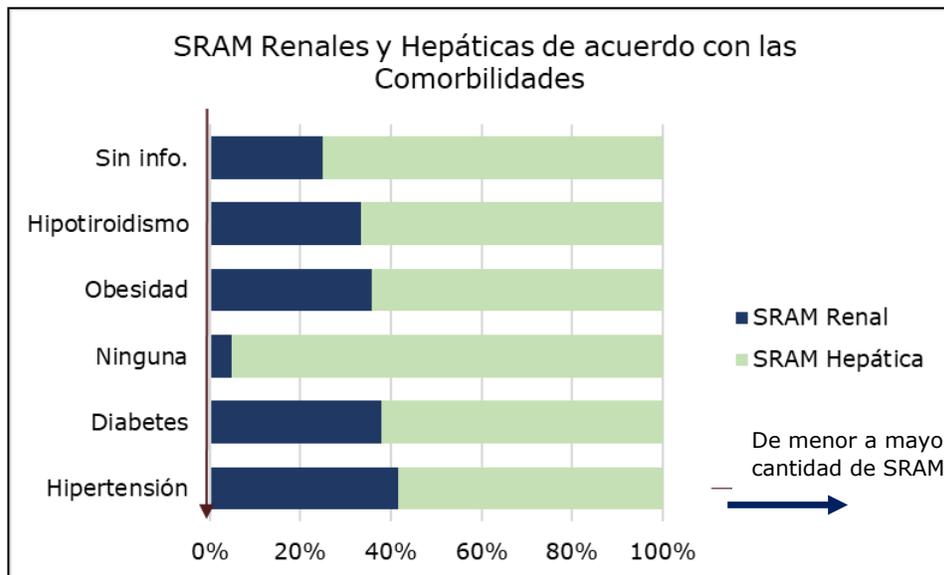


H0: Existe la misma probabilidad de presentar una SRAM padeciendo cualquiera de dichas comorbilidades

P 0.02

H0 se rechaza

Figura 27 Relación entre las comorbilidades más comunes y la presencia de SRAM.



H0: Existe la misma probabilidad de presentar una SRAM renal o hepática padeciendo cualquiera de dichas comorbilidades

P 0.93

H0 se acepta

Figura 28. SRAM renales y hepáticas distribuidas en las diferentes comorbilidades.



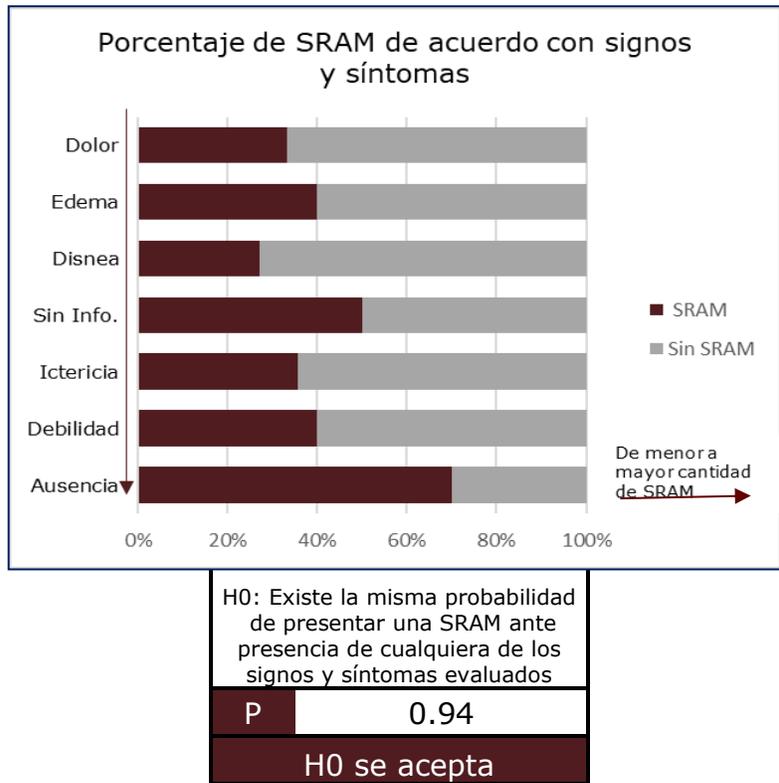


Figura 29 Relación Porcentaje de SRAM vs signos y síntomas presentados.

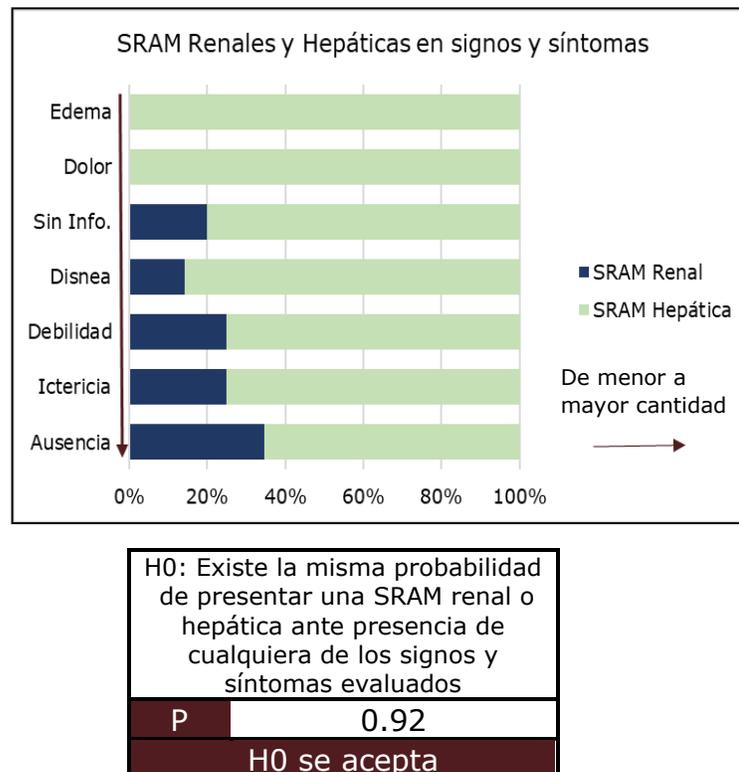
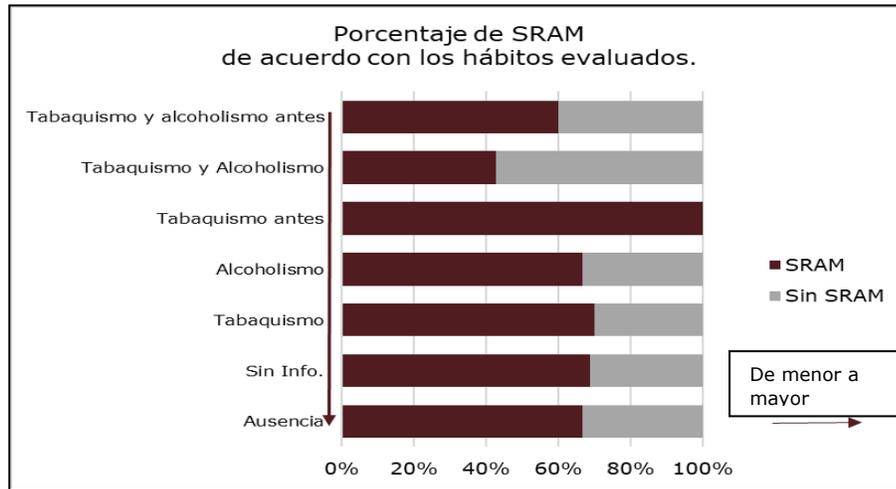


Figura 30 Distribución de SRAM Renales y Hepáticas - signos y síntomas.

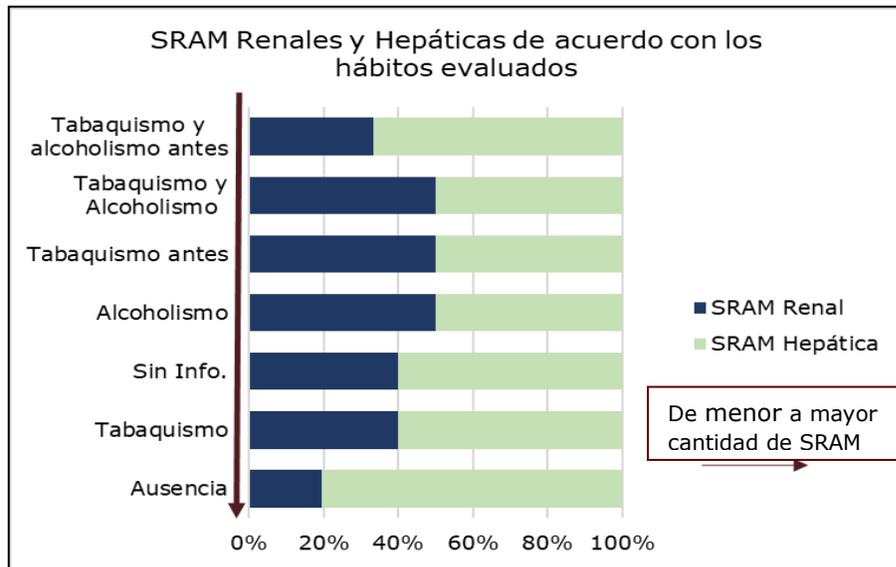


H0: Existe la misma probabilidad de presentar una SRAM ante el antecedente de tabaquismo o alcoholismo (En la actualidad y en el pasado)

P 0.50

H0 se acepta

Figura 31 Relación Porcentaje SRAM vs tipos de hábitos.



H0: Existe la misma probabilidad de presentar una SRAM renal o hepática ante el antecedente de tabaquismo o alcoholismo (En la actualidad y en el pasado)

P 0.99

H0 se acepta

Figura 32 Distribución de SRAM renales y hepáticas de acuerdo con los hábitos.



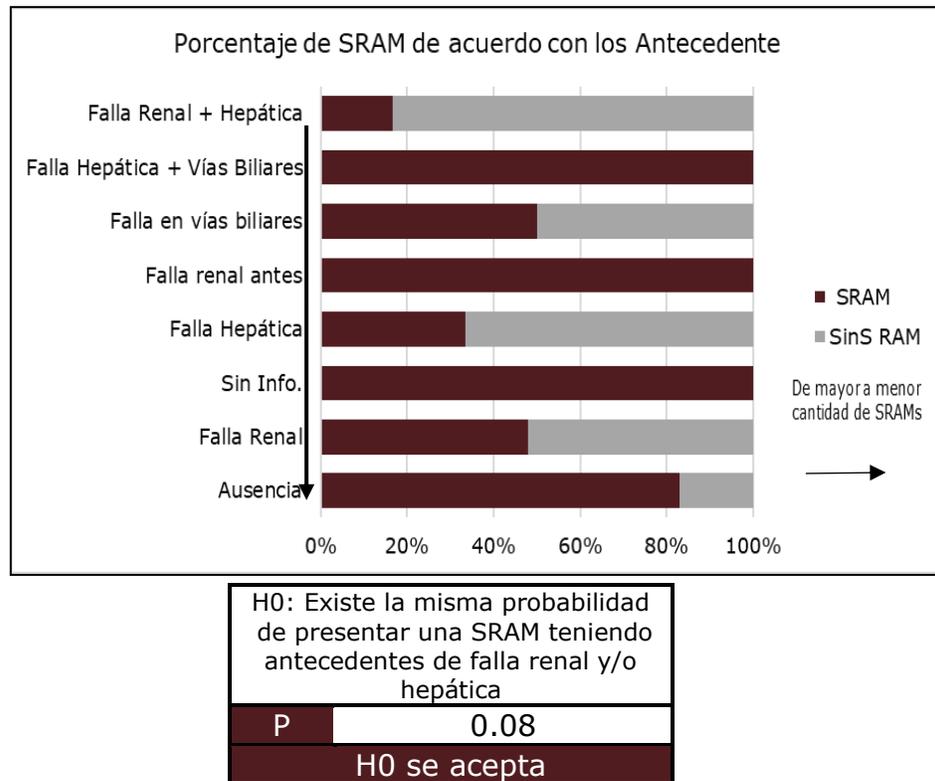


Figura 33 Relación Porcentaje de SRAM vs Antecedente

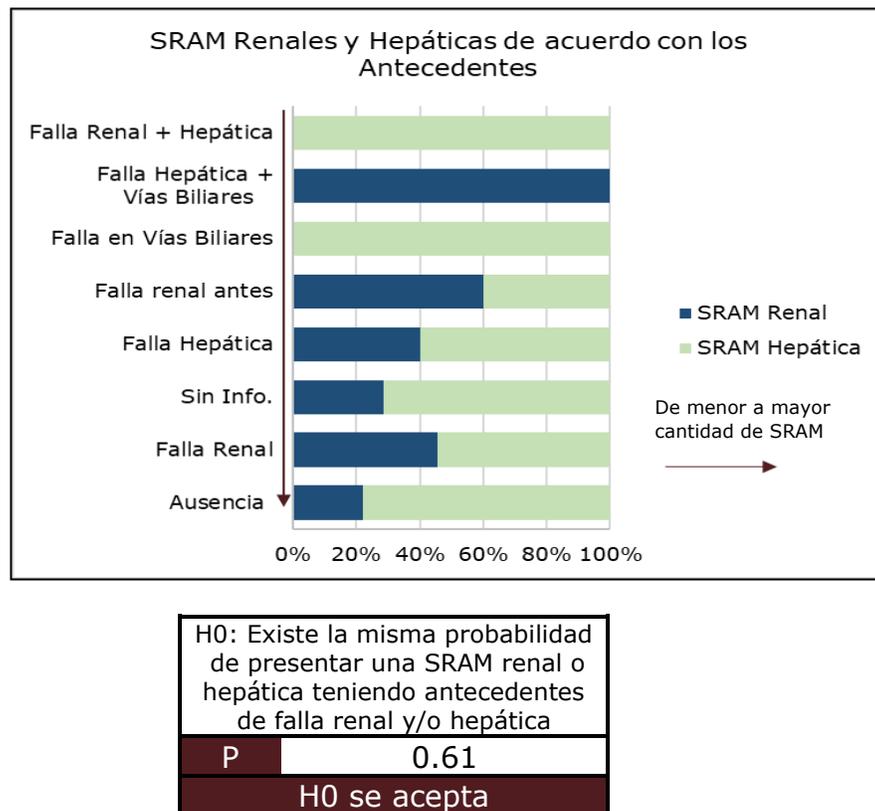


Figura 34. Distribución de SRAM renales y hepáticas en antecedentes



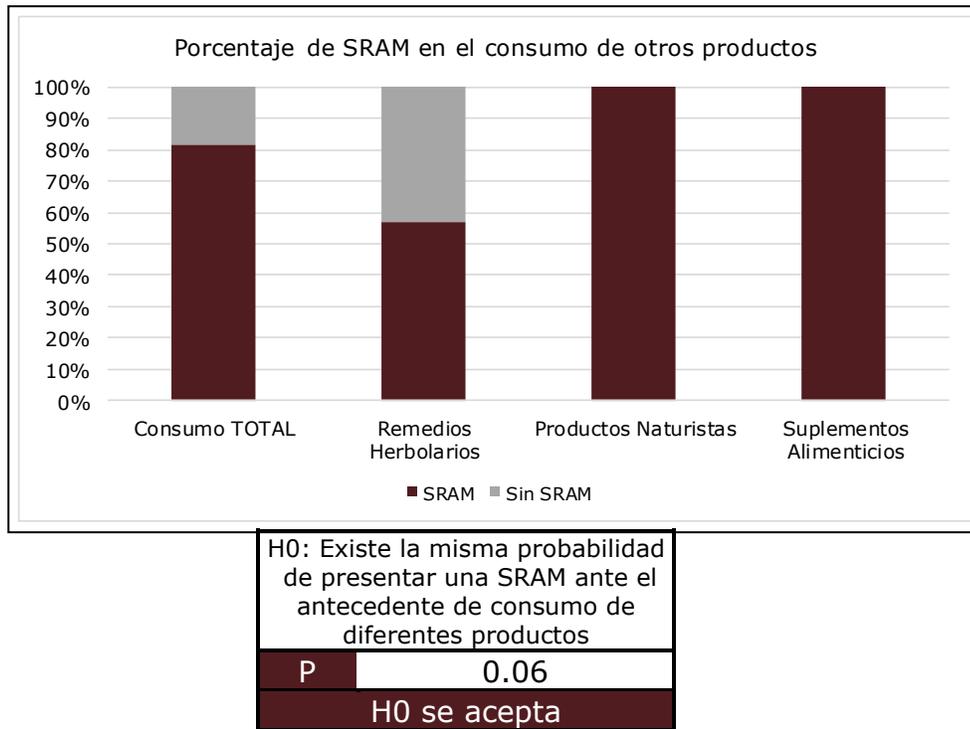


Figura 35 Relación Porcentaje de SRAM vs consumo de otros productos

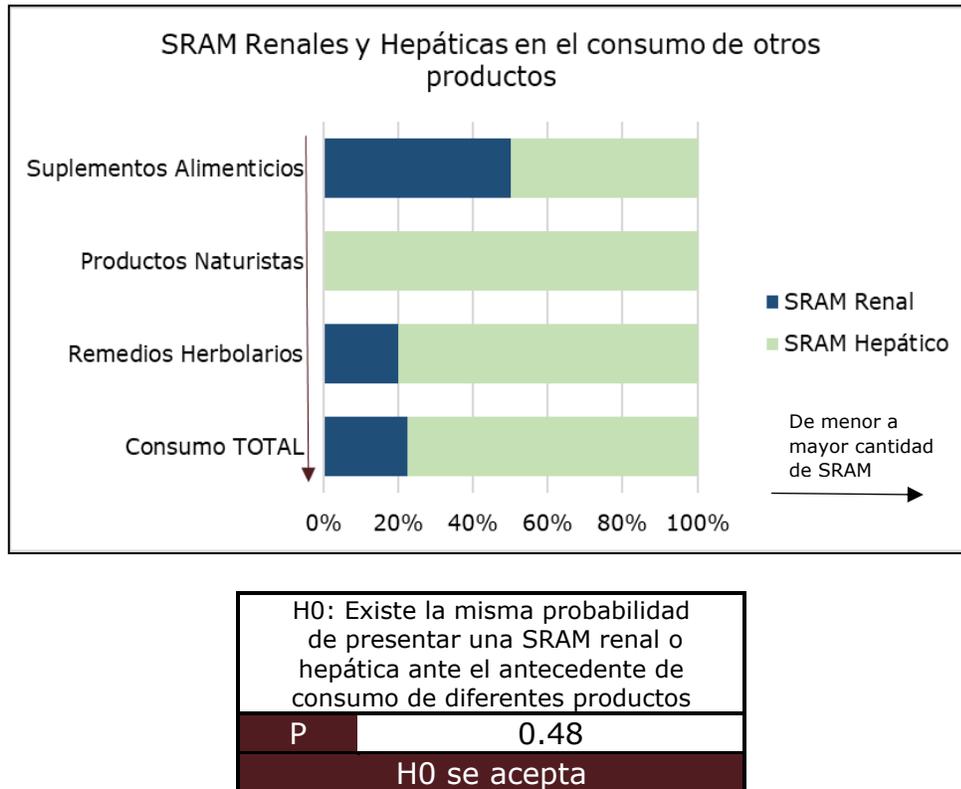
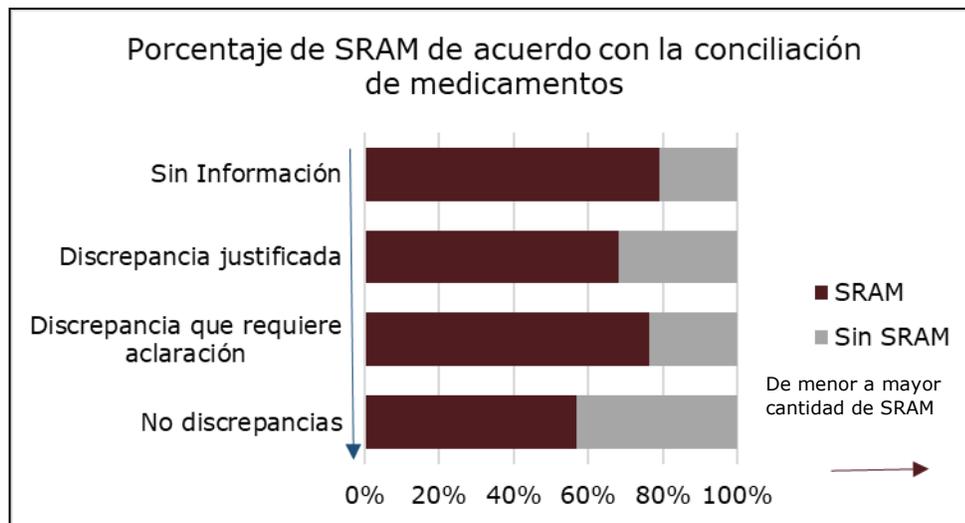


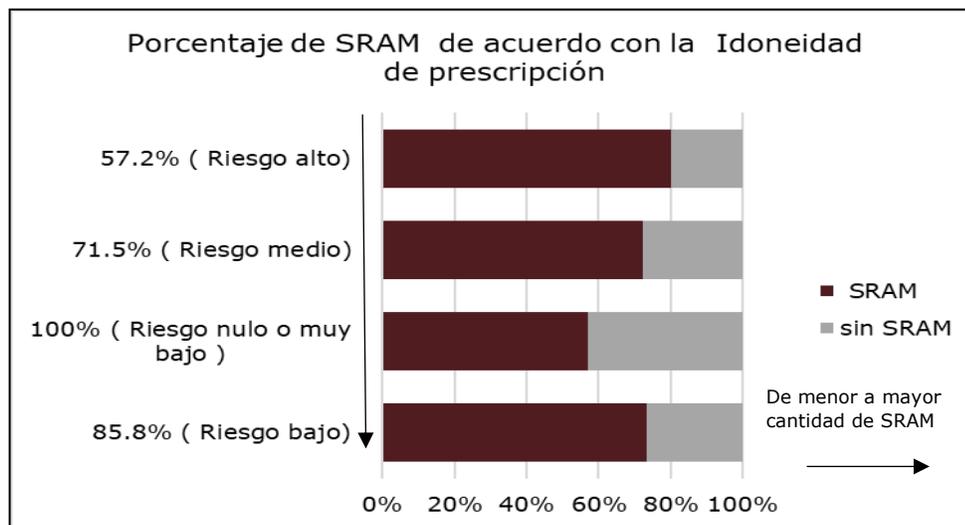
Figura 36. Distribución de SRAM renales y hepáticas de acuerdo con diferentes productos.





H0: Existe la misma probabilidad de presentar una SRAM en cualquier resultado de conciliación	
P	0.22
H0 se acepta	

Figura 37. Relación Porcentaje de SRAM vs Conciliación de medicamentos.



H0: Existe la misma probabilidad de presentar una SRAM en cualquier resultado de idoneidad	
P	0.33
H0 se acepta	

Figura 38. Relación Porcentaje de SRAM vs Idoneidad de prescripción.

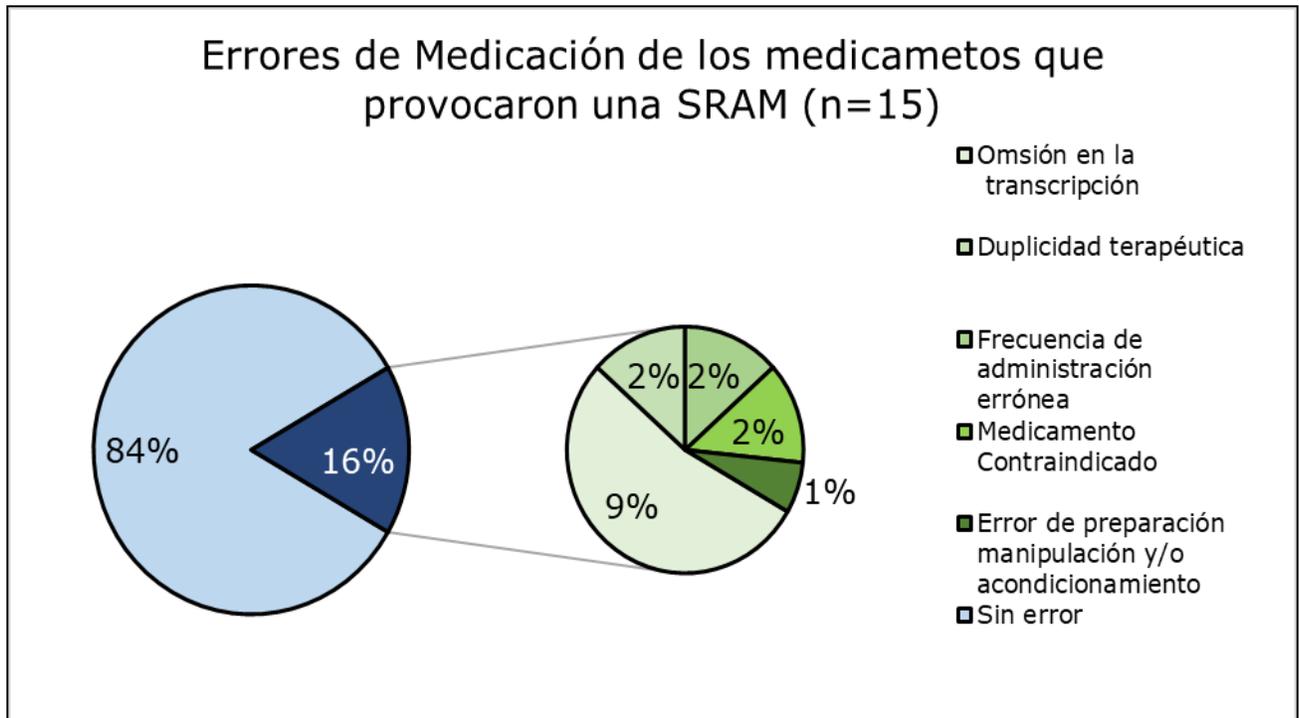


Figura 39. Errores de medicación de los medicamentos que provocaron una SRAM.

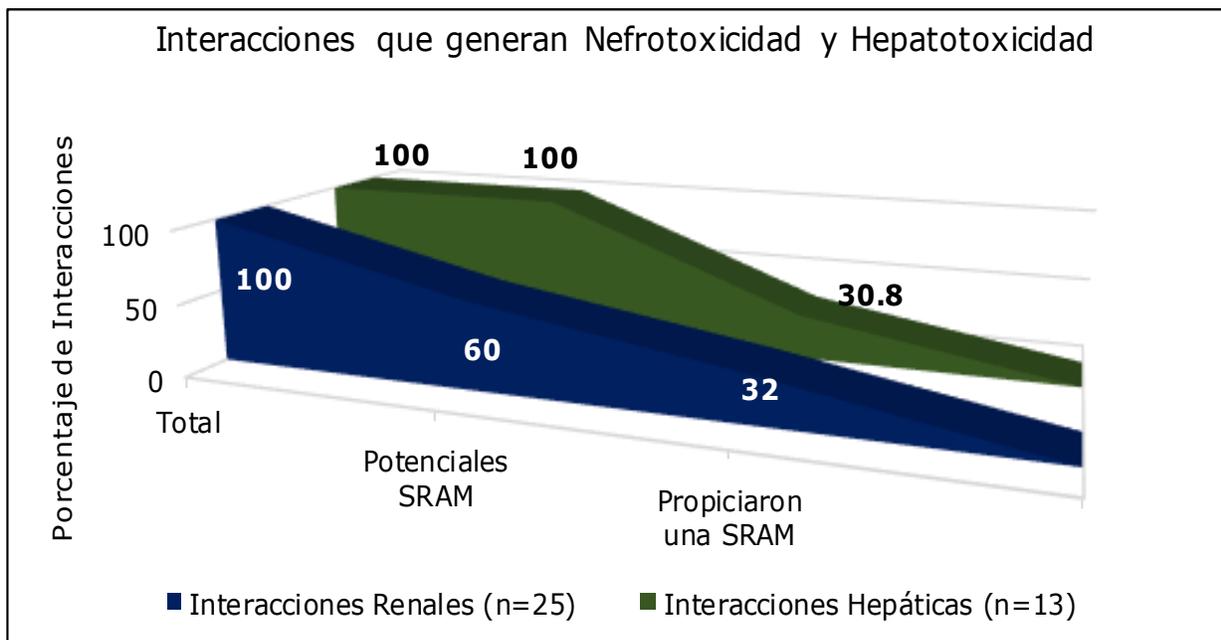


Figura 40. Interacciones fármaco-fármaco que propiciaron una potencial o real SRAM. Potencial SRAM: Paciente que ya contaba previamente con una falla renal o hepática.



Tabla 7. Interacciones fármaco-fármaco más frecuentes con potencial de provocar una SRAM hepática.

INTERACCIÓN	CONSECUENCIA	No. de interacciones encontradas
* Inh. HMG-CoA (Atorvastatina) + Fluconazol Riesgo C Información : Justa Gravedad: Moderado	Controle los efectos tóxicos de la atorvastatina (p. Ej., Mialgia, rabdomiólisis, anomalías en las pruebas de función hepática)	3
* Paracetamol + Fenitoína Riesgo C Información: Justa Gravedad: Moderado	Aumenta el metabolismo de paracetamol y su metabolito tóxico	2
Isoniazida + Paracetamol Riesgo C Información: Justa Gravedad: Moderado	Isoniazida puede aumentar el efecto adverso / tóxico del paracetamol, Controle la evidencia de hepatotoxicidad si estos dos agentes se usan concomitantemente.	2
Rifampicín + Paracetamol Riesgo C Información :Baja Gravedad: Menor	Rifampicina puede aumentar el metabolismo del paracetamol. Monitorear disminución de los efectos terapéuticos del paracetamol cuando se usa con rifampicina.	2
Bezafibrato + inhibidores de la HMG-CoA reductasa (Pravastatina) Riesgo D Información : Justa Gravedad: Mayor	Aumenta rabdomiólisis, lo que es peligroso para los que tienen falla hepática o renal	1
Fenitoína + Fluconazol Riesgo C , Información : Excelente Gravedad: Moderado	Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de fenitoína Puede generar insuficiencia hepática aguda, lesión hepática, hepatitis, aumento de la fosfatasa alcalina sérica y hepatitis	1
* Paracetamol + Carbamazepina Riesgo C Información: Buena Gravedad: Moderado	Carbamazepina puede aumentar el metabolismo del paracetamol. Esto puede 1) disminuir el efecto del paracetamol y 2) aumentar el riesgo de daño hepático.	1
Valproato + Topiramato Riesgo C Información: Justa Gravedad: Moderado	El topiramato puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los productos de valproato. Puede producir Disfunción hepática	1

(*) Interacciones que propiciaron una SRAM. ©Up To Date 2020 (www.uptodate.com.)

Tabla 8. Interacciones fármaco-fármaco más frecuentes con potencial de provocar una SRAM renal.

INTERACCIÓN	CONSECUENCIA	No de interacciones encontradas
* Vancomicina+ Colistina Riesgo D Información: Justa Gravedad: Mayor	Debido al potencial de nefrotoxicidad aditiva o sinérgica entre el colistimetato y otros medicamentos nefrotóxicos, como la vancomicina, esta combinación debe evitarse	6
*Furosemide (diuretico)+ AINE Riesgo D Información: Excelente Gravedad: Moderada	Los diuréticos de asa pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los agentes antiinflamatorios no esteroideos.	6
AINE+ AINE Riesgo X Info: Justo Gravedad: Mayor	Está contraindicado debido al riesgo de toxicidad aditiva o sinérgica de los AINE (p. Ej., Hemorragia gastrointestinal, disfunción renal, etc.).	2
* Vancomicina+aminoglucosidos (Amikacina) Riesgo C Información: Buena Gravedad: Moderado	Controle el aumento de los efectos nefrotóxicos del aminoglucósido si se administra concomitantemente con vancomicina.	2
*Furosemide (Diuretico de asa) + IECA Riesgo C Información: Buena Gravedad: Moderado	Los diuréticos de asa pueden mejorar el efecto nefrotóxico de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.	1
*Ciclosporina + acetazolamida Riesgo C Información: Justa Gravedad: Moderado	Acetazolamida puede aumentar la concentración sérica de Ciclosporina (sistémico).Controle las concentraciones elevadas de ciclosporina y un mayor riesgo de nefrotoxicidad y / o neurotoxicidad inducida por ciclosporina,	1
Aminoglucósidos (Amikacina) + AINE Riesgo C Información: Buena Gravedad: Moderada	Controle el aumento de los efectos nefrotóxicos de los aminoglucósidos si se inicia un agente antiinflamatorio no esteroideo o se aumenta la dosis.	1
*Captopril+ AINE (Metamizol) Riesgo C Información : Excelente Gravedad: Moderado	Los IECA pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de los AINE Específicamente, la combinación puede resultar en una disminución significativa en la función renal	1

(*) Interacciones que propiciaron una SRAM. ©Up To Date 2020 (www.uptodate.com)



5.3.2 Desenlaces preliminares de las SRAM y Acciones tomadas

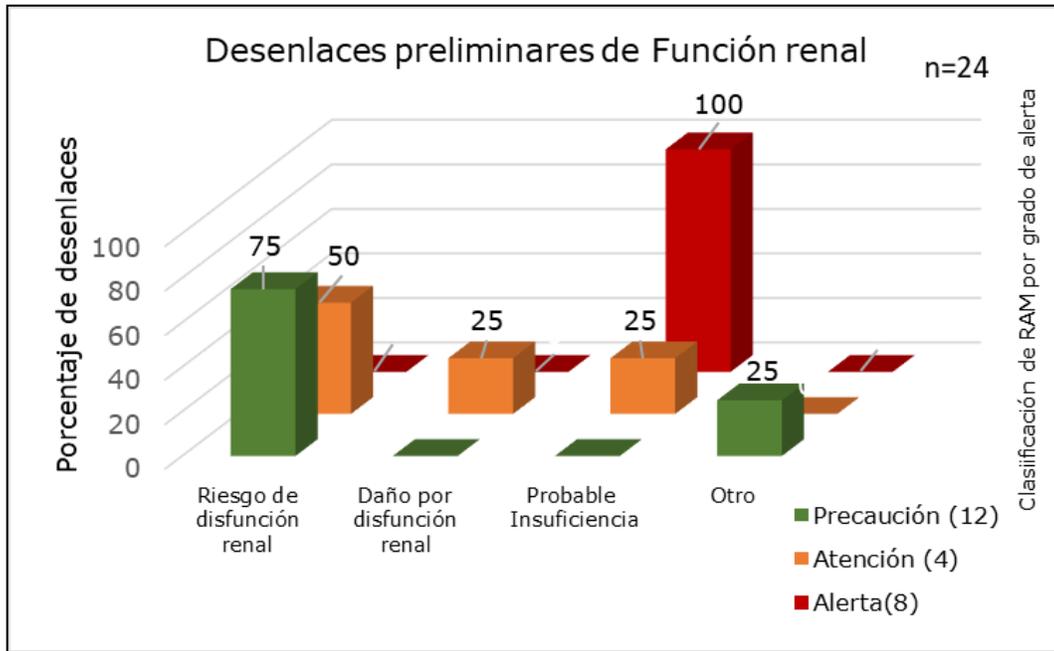


Figura 41. Desenlaces preliminares con base en la clasificación de RIFLE modificada por Díaz de León Otro: En sus estudios clínicos presentaba alteraciones en algún parámetro de la función renal, sin embargo, no se acoplaba a la clasificación antes mencionada.

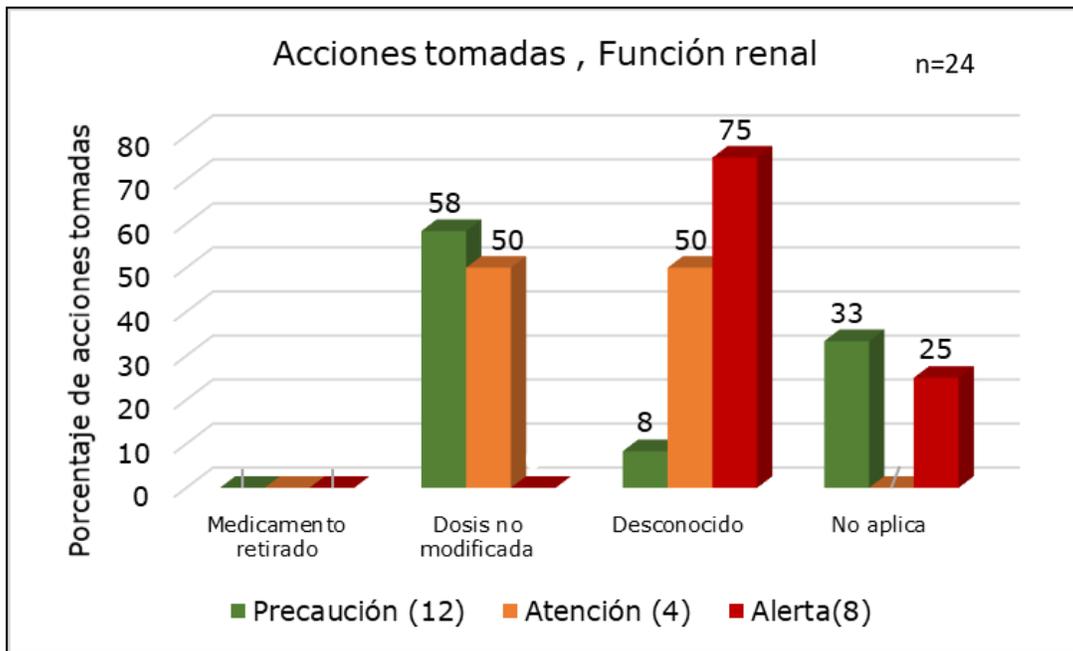


Figura 42. Acciones tomadas por profesionales de la salud ante las SRAM renales.

No aplica: El periodo de administración del medicamento se había concluido.



Tabla 9. Medicamentos que causaron SRAM en el sistema renal y sus posibles desenlaces.

GRUPO A	Grado de Alerta	Desenlace
Ranitidina		
GRUPO C		
Hidroclorotiazida		
Telmisartan		
Captopril		
Enalapril		
Propranolol		
GRUPO J		
Aciclovir		
Meropenem		
Linezolid		
Amikacina		
Ceftriaxona		
Claritromicina		
Levofloxacino		
Vancomicina		
GRUPO L		
Acido Micofenólico		
Bicalutamida		
GRUPO M		
Ketorolaco		
GRUPO N		
Metamizol		

Grado de alerta	Precaución	Atención	Alerta	
Desenlace	Probable Insuficiencia	Daño por disfunción renal	Riesgo de disfunción renal	Otro

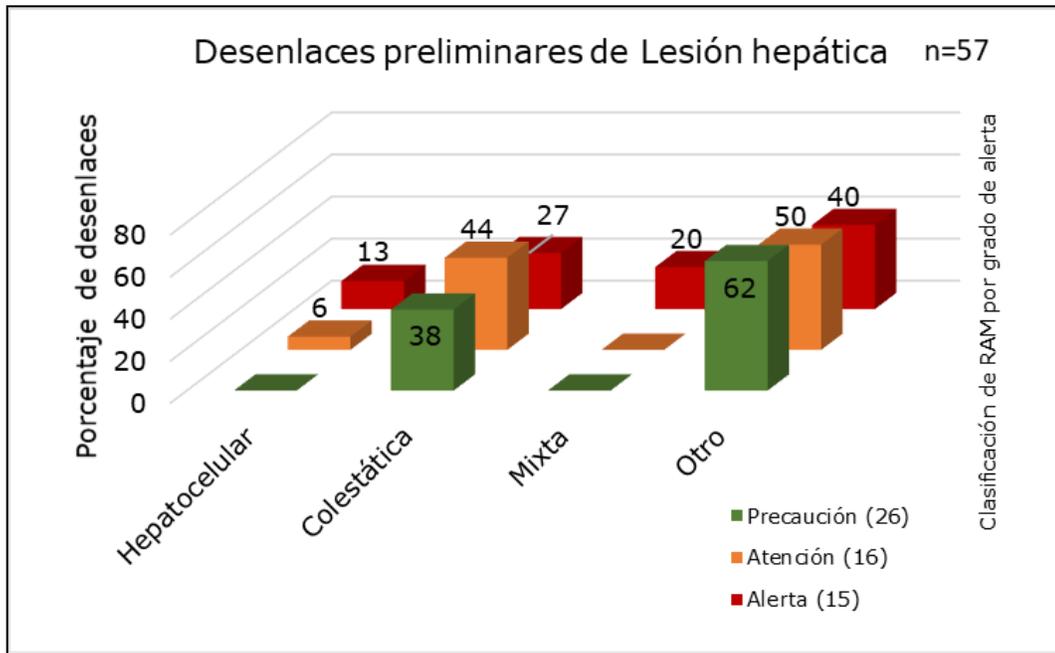


Figura 43 Desenlaces preliminares de lesión hepática.

Otro: En sus estudios clínicos presentaba alteraciones en algún parámetro de la función hepática, sin embargo, no se acoplaba a la clasificación antes mencionada.

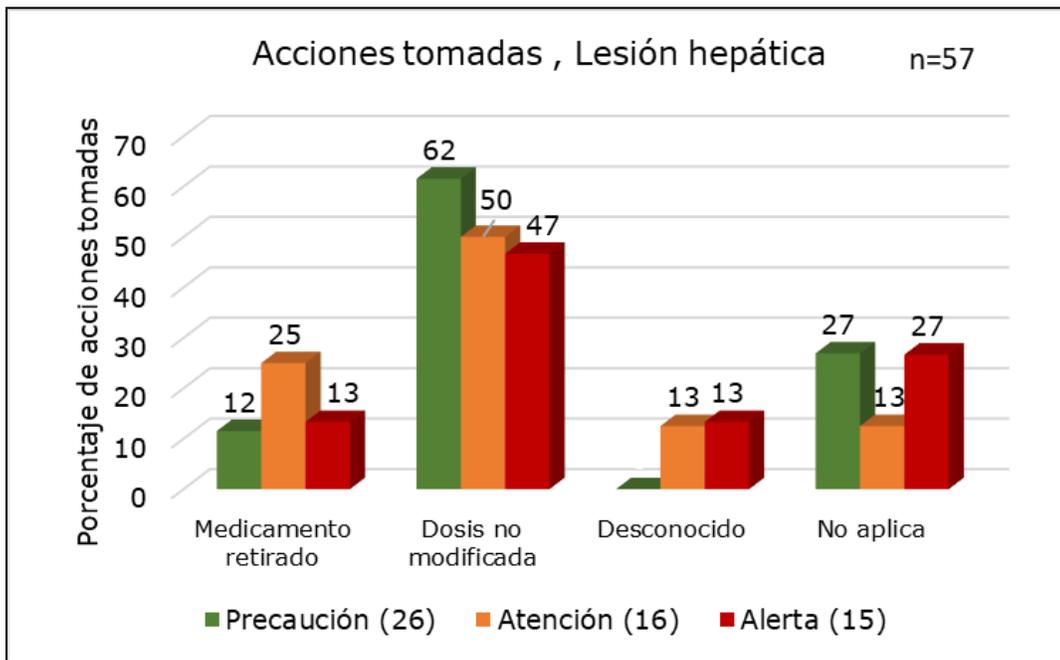


Figura 44 Acciones tomadas por profesionales de la salud ante las SRAM hepáticas.

No aplica: El periodo de administración del medicamento se había concluido.



Tabla 10 Medicamentos que causaron SRAM en el sistema hepático y sus posibles desenlaces.

GRUPO A	Grado de Alerta	Desenlace
Calcitriol	Alerta	Hepatocelular
Omeprazol	Atención	Hepatocelular
Ondansetrón	Precaución	Hepatocelular
GRUPO B		
Enoxaparina	Alerta	Hepatocelular
GRUPO C		
Furosemida	Atención	Hepatocelular
Atorvastatina	Precaución	Hepatocelular
Colestiramina	Precaución	Hepatocelular
GRUPO H		
Hidrocortisona	Atención	Hepatocelular
Metilprednisolona	Atención	Hepatocelular
GRUPO J		
Piperacilina/ Tazobactam	Alerta	Hepatocelular
	Atención	Hepatocelular
	Precaución	Hepatocelular
	Precaución	Hepatocelular
	Precaución	Hepatocelular
Linezolid	Alerta	Hepatocelular
	Precaución	Hepatocelular
Ceftriaxona	Atención	Hepatocelular
Cefepime	Precaución	Hepatocelular
Fluconazol	Alerta	Hepatocelular
Aciclovir	Precaución	Hepatocelular
Ceftazidima	Alerta	Hepatocelular
Antituberculoso	Alerta	Hepatocelular
Meropenem	Alerta	Hepatocelular
Tigeciclina	Precaución	Hepatocelular

GRUPO L		
Ácido Micofenólico	Alerta	Hepatocelular
Filgrastrim	Atención	Hepatocelular
Metotrexato	Precaución	Hepatocelular
GRUPO M		
Ketorolaco	Alerta	Hepatocelular
	Alerta	Mixta
	Alerta	Hepatocelular
Celecoxib	Alerta	Hepatocelular
GRUPO N		
Clonazepam	Atención	Hepatocelular
Paracetamol	Atención	Hepatocelular
	Atención	Hepatocelular
Valproato	Precaución	Hepatocelular
Carbamazepina	Alerta	Mixta
Lorazepam	Precaución	Hepatocelular
Rasagilina	Precaución	Hepatocelular
GRUPO P		
Hidroxicloroquina	Alerta	Mixta

Grado de alerta	Precaución	Atención	Alerta	
Desenlace	Hepatocelular	Colestática	Mixta	Otro



5.4 Factores de Riesgo

Tabla 11 Probabilidades de presentar una SRAM.

Factores	RR	IC (95%)
Conciliación : Discrepancias que requieren aclaración	1.26	0.93-1.71
Discrepancias Justificadas	1.09	0.78-1.53
No discrepancias	0.79	0.58-1.07
Idoneidad: al 57.2%	1.22	0.77-1.93
al 85.8%	1.17	0.90-1.51
al 71.5%	1.11	0.80-1.53
al 100%	0.78	0.59-1.03
Hipertensión+Diabétes+ Obesidad	1.26	0.90-1.77
Hipertensión + Diabétes	1.22	0.94-1.59
Hipertensión	1.07	0.83-1.37
Edad entre 50 y 80 años	1.19	0.90-1.57
Sexo Masculino	1.15	0.88-1.50
Tabaquismo	1.13	0.67-1.91
Alcoholismo	1.04	0.55-1.97
Falla renal	0.84	0.47-1.51
Falla hepática	0.58	0.29-1.16
Servicio médico: Medicina Interna	1.05	0.80-1.38
Gastrocirugía	1.03	0.78-1.36

Tabla 12 Grupos terapéuticos y medicamentos más nefrotóxicos y hepatotóxicos.

Nefrotoxicidad					
Grupo terapéutico	RR	IC (95%)	Medicamento	RR	IC (95%)
Grupo C	1.87	0.90-3.88	Aciclovir	3.04	1.71-5.42
Grupo J	1.58	0.80-3.14	Meropenem	2.75	1.40-5.39
Grupo L	1.19	0.23-6.05			
Hepatotoxicidad					
Grupo N	1.38	1.08-1.75	Ketorolaco	1.15	0.72-1.82
Grupo M	1.24	0.89-1.75	Linezolid	1.07	0.70-1.65
Grupo A	1.07	0.60-1.92			



Tabla 13 Riesgos asociados al 80 % de las SRAM encontradas de acuerdo con los grupos terapéuticos y medicamentos.

Función renal alterada					
Grupo terapéutico	RR	IC (95%)	Medicamento	RR	IC (95%)
Grupo J	1.78	0.77-4.12	Aciclovir	4.29	2.25-8.16
Grupo L	1.56	0.46-5.25	Meropenem	2.41	0.82-7.03
Grupo C	1.42	0.50-4.05	Ácido micofenólico	1.55	0.30-8.10
Enzimas hepáticas elevadas					
Grupo M	1.51	0.60-3.82	Furosemide	2.36	0.99-5.67
Grupo N	1.15	0.48-2.78	Cefepime	1.72	0.41-7.16
Grupo C	1.01	0.37-2.79	Piperacilina/Tazobactam	1.51	0.60-3.82
Hipertransaminasemia					
Grupo A	2.41	0.82-7.03	Ceftriaxona	3.33	1.34-8.30
Grupo H	2.32	0.55-9.89	Ketorolaco	3.04	1.30-7.09
Grupo M	2.11	0.80-5.56	Piperacilina/Tazobactam	1.32	0.38-4.61
Fosfatasa alcalina elevada					
Grupo N	1.92	0.44-8.41	Clonazepam	8.67	2.86-26.29
Grupo L	1.79	0.26-12.22	Fluconazol	5.64	1.19-26.74
Grupo J	1.13	0.30-4.22	Furosemide	3.71	0.65-21.36

5.5 Recursos para la operación del programa de farmacovigilancia activa y estrategias para optimizar la búsqueda de SRAM.

Se creó un documento único para el área de farmacovigilancia del hospital, el cual es una guía que contiene los formatos, así como tablas con información resumida y ordenada de manera que se usen como herramientas para la detección y análisis de SRAM dentro de la oficina y cuando se suba al área de hospitalización.

De igual forma se añadió un diagrama de flujo del proceso: Detección y notificación de SRAM hepática y / o renal, con el fin de que futuros estudiantes de servicio social, pasantes, farmacéuticos u otro profesional de la salud que ingrese al área puedan capacitarse y familiarizarse con el proceso, así como actualizar dicha información.

Finalmente se creó una base de datos en ACCESS para seguir monitoreado las futuras SRAM y su documentación adecuada facilite la trazabilidad de datos.



Las tablas que contiene el documento son:

Tabla A: Clasificación de valores de referencia de las pruebas de Química sanguínea de acuerdo con el grado de alerta: Precaución, atención y alerta. (Anexo V)

Tabla B Riesgos más frecuentes asociados a presentar una SRAM, considerando comorbilidades, edad, servicio médico y antecedentes clínicos.

Tabla C Medicamentos con RAM en el sistema renal, clasificadas por mayor a menor frecuencia, y su requerimiento de ajuste de dosis.

Tabla D Medicamentos con RAM en el sistema hepático, clasificadas por mayor a menor frecuencia, y su requerimiento de ajuste de dosis.

Tabla E: Interacciones fármaco-fármaco más frecuentes encontradas en el hospital que generan nefrotoxicidad.

Tabla F: Interacciones fármaco-fármaco más frecuentes encontradas en el hospital que generan hepatotoxicidad.

Tabla G: Señales de alerta en concentraciones séricas de medicamentos y valores de pruebas en la bioquímica clínica.

Tabla H: Nombre de medicamentos de alto riesgo.

Tabla I: Medicamentos potenciales de generar errores de medicación por su variedad en formas farmacéuticas y gramaje.

Formatos: (Anexo VI)

Formato 1: Perfil farmacoterapéutico e historia clínica y de medicamentos.

Formato 2: Registro de Intervención farmacéutica

Formato 3: Errores de medicación y su clasificación.



CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN



Para tener mayor claridad sobre el trabajo realizado, en primer lugar, es importante conocer las características de la población estudiada, las cuales se presentan a continuación:

Esta población (Figura 1) se caracterizó por la inclusión de casos pertenecientes a los servicios de Medicina Interna (31%), Gastrocirugía (30%), Gastroenterología (11%) y Hematología (7%). Los Pacientes hospitalizados en dichas áreas suelen tener estudios clínicos donde las alteraciones en su química sanguínea se ven predominantemente alterados a comparación con otros servicios médicos, ya sea por las patologías que tratan (American College of Gastroenterology, 2021, Hospital general de México, 2020) o la presencia de polifarmacia en sus prescripciones (Urzal J, et al, 2019, Abunahlah N, et al, 2018).

Se incluyeron pacientes desde los 19 hasta los 88 años (Figura 2) concentrándose la mayor cantidad de casos, en el rango de 51 a 70 años. Es conveniente mencionar que muchos padecimientos se empiezan a hacer visibles en estas edades, ya que el organismo envejece a través de diversos mecanismos afectando órganos y sus funciones.

Desde el punto de vista de Jaeger (2018), varias de estas alteraciones comienzan a manifestarse progresivamente a partir de los 40 años y continúan hasta la muerte, lo cual también afecta la farmacocinética de diversos fármacos.

En la población estudiada, se observó que el sexo masculino presentó un porcentaje mayor (8 % sobre el sexo femenino), al presentar alteraciones en su química sanguínea.

En cuanto a las comorbilidades de dichos pacientes (Figura 3), el 58% sí presentaba alguna enfermedad de base, 30% de la población no tenía ninguna comorbilidad y el 12% no se obtuvo información. Las comorbilidades más



frecuentes encontradas fueron: hipertensión arterial, diabetes, obesidad, hipotiroidismo, insuficiencia cardiaca y cáncer.

De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud Pública y el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (2018), en México el 18.4% de población de 20 años y más presentaba un diagnóstico médico previo de hipertensión arterial; a partir de los 50 años se hace más notorio este padecimiento llegando a tener un porcentaje de 26.7% en personas de 70 a 79 años.

En el caso de diabetes, el 10.3% contaba con un diagnóstico previo, estando la Ciudad de México dentro de las cinco entidades con porcentajes más altos. Finalmente, el 75.2% de la población presentaba problemas de peso (39.1% sobrepeso y 36.1% obesidad) (INEGI, 2018).

Conviene señalar que, en varios casos, los pacientes presentaban más de una comorbilidad (Tabla 1). La combinación más frecuente fue hipertensión arterial y diabetes; seguida de hipertensión arterial, diabetes y obesidad y finalmente, una tercera combinación compuesta por las tres comorbilidades antes mencionadas más hipotiroidismo. En síntesis, lo anterior refleja que el paciente mexicano tiene varias complicaciones y que se deben considerar al momento de asignar su farmacoterapia.

En el año 2017, en México, la insuficiencia renal representó la décima causa de muerte mientras que las enfermedades hepáticas, fueron la cuarta (INEGI, 2017). En la población estudiada (Figura 4), el 22% presentaba falla renal, siendo el antecedente más frecuente seguido de la falla hepática con 13%. El 47% de la población no presentaba ningún antecedente que estuviera relacionado con falla renal o hepática.

Los hábitos con mayor frecuencia observada (Figura 5) fueron: tabaquismo con 9%, la combinación de tabaquismo y alcoholismo con 6% y alcoholismo con 5%. El 58% de la población no tenía ningún hábito.



En México el consumo de tabaco en personas adultas representa 11.4% con un promedio de 5.9 cigarrillos al día en mujeres y 7.5 en hombres; por otra parte, el consumo de alcohol representa el 63.8%, con una frecuencia de consumo semanal de 9.5% en mujeres y 30.2% en hombres (INEGI, 2018).

Existen signos y síntomas que pueden sugerir un problema hepático o renal, por ejemplo: cansancio y debilidad, malestar (náusea), pérdida de apetito, ictericia, un estómago doloroso e hinchado debido a la acumulación de líquido (ascitis) (National Health Service, 2020), se pueden presentar en el caso de enfermedades hepáticas.

Por otro lado, no orinar lo suficiente, hinchazón o inflamación en las piernas, tobillos o pies, sensación de cansancio, disnea, confusión, náusea y dolor o presión en el pecho sugieren enfermedades renales (The American Kidney Fund, 2020).

Los signos y síntomas que se evaluaron en los pacientes (Figura 6), fueron: disnea, ictericia, debilidad, edema, ascitis, dolor y náusea. De ellos los que presentaron mayor frecuencia son: debilidad 13%, ictericia 12% y disnea 10%. Asimismo, se identificaron combinaciones de signos y síntomas (Tabla 2), como: debilidad y disnea, ictericia y disnea y finalmente debilidad y diarrea.

En la población estudiada sólo el 10% consumía algún producto además de sus medicamentos alopáticos prescritos, (Figura 7). De ese 10%, los remedios herbolarios representaron 6%, los productos naturistas el 2% y los suplementos alimenticios el restante 2%. Con base en los testimonios de pacientes y familiares, los remedios herbolarios fueron en su totalidad tés de hierbas, de los cuales algunos de ellos se ingerían para tratar problemas hepáticos.

En México, la tradición del uso de hierbas medicinales es ancestral, sin embargo, hay algunas sustancias que requieren de conocimiento previo y una regulación por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) que es la entidad regulatoria del país, para utilizarlas adecuadamente sin



sobrepasar la dosis máxima y evitar interacciones con otros fármacos. No hay que olvidar que se comercializan “productos milagro” los cuales también sin su debido seguimiento representan un riesgo para la sociedad (Gobierno de México, 2017).

Posteriormente, se revisaron las alergias (Figura 8) que los pacientes tenían, mismas que se encontraban documentadas en las hojas de enfermería. Estas alergias se centraron en medicamentos pertenecientes al grupo terapéutico J: Antiinfecciosos de uso sistémico, representando 60% del tipo de alergias de acuerdo con el código Anatómico, Terapéutico y Químico (ATC). Dicho porcentaje fue provocado por el 40% de los medicamentos implicados que los pacientes indicaron como alérgicos.

Es conveniente señalar que los antibióticos comúnmente provocan hipersensibilidad por medio de diferentes mecanismos (Blumenthal KG, et al, 2019), por lo que lo ideal es rectificar por medio de pruebas y con el menor riesgo posible, que los pacientes sean realmente alérgicos para considerar terapias apropiadas y no desplazar aquellas de primera línea.

Otros grupos terapéuticos, con menores porcentajes encontrados fueron A: Tracto alimentario y metabolismo y N: Sistema nervioso.

Po último, las enfermedades y diagnósticos que caracterizaron a la población en estudio (Figura 9) recaen en enfermedades relacionadas con el sistema digestivo, el sistema hepático, infecciones causadas por bacterias, neumonía y tumores en su mayoría.

Ahora bien, una vez conocidas las características de la población se procedió a realizar el análisis de prescripciones, el cual contribuyó a conocer con mayor detalle el uso de los medicamentos en el paciente y también acerca de su estado patológico.



Con relación a la conciliación de medicamentos (Figura 10), el 45% de las prescripciones no tenían discrepancias, lo cual es un resultado positivo que permitió conocer más sobre las comorbilidades de los pacientes estudiados y qué tipo de medicación se requirió para tratarlas.

Por otro lado, se presentó un 19% de discrepancias justificadas, las cuales fueron confirmadas por los mismos pacientes. Hubo otro 19% de discrepancias que requerían aclaración, ya que, en algunos padecimientos como diabetes e hipertensión arterial, que normalmente requieren de tratamiento, no contaban con una medicación en la prescripción y los pacientes no tomaban ninguna por su cuenta.

Como lo resalta un estudio realizado en España (Mármol J et al, 2015) acerca de la conciliación de medicamentos, se encontró que el 57.7% de los medicamentos estudiados, tuvieron una discrepancia justificada, 33.5% discrepancias no justificadas y sólo el 8.8% no tenía discrepancias, lo que permite comentar que, si bien a lo largo de los últimos cinco años se ha mejorado e insistido en realizar actividades de conciliación, en México aún queda camino por recorrer.

Varias fuentes también concluyen que el realizar una conciliación de medicamentos al ingreso y en el alta hospitalaria disminuyen discrepancias que pueden generar futuros errores de medición.

De igual forma mencionan que el farmacéutico clínico, tiene un papel importante como agente principal en la realización de esta actividad (Alfaro E, et al, 2014).

Cabe mencionar que aquellos pacientes que se encontraron dentro de la categoría "Sin Información" fue debido a situaciones como: el paciente no se encontraba en su cama en el pase de visita, estaba con sedación, requería aislamiento o dicha información no se encontraba registrada en las hojas de enfermería ni en la prescripción.



Al revisar los resultados sobre los errores de medicación recabados en las etapas de prescripción y administración (Figura 11), se tiene que, en 47 de las 113 prescripciones, no se detectó ningún error de medicación; lo que nuevamente es un resultado positivo que nos indica o sugiere que el al menos 42% de las prescripciones fueron escritas adecuadamente.

No obstante este buen resultado, el porcentaje de las prescripciones con errores de medicación fue mayor, llegando al 58%. El error más frecuente, con el 51%, fue el de omisión en la transcripción; se detectaron omisiones tales como falta de especificación de vía de administración, dosis o forma farmacéutica y en menores casos omisión en la duración del tratamiento.

Con base en un estudio realizado en un hospital público de México (Del Rey E, et al, 2014), se encontró que existían 1.7 errores de medicación por cada prescripción indicada en pacientes hospitalizados, siendo el tipo de error más frecuente las interacciones medicamentosas, seguido de frecuencia incorrecta y duplicidad.

Los hallazgos anteriores muestran que los resultados de la presente investigación son semejantes a los de dicho estudio, debido a que en ambos casos se detectó un gran número de interacciones medicamentosas derivadas de prescripciones con polifarmacia, así como los tipos de errores de duplicidad y frecuencia incorrecta.

En esta investigación si bien, la cantidad de errores por prescripción es menor (0.92), sigue reflejando la necesidad de fortalecer los procesos en los servicios farmacéuticos para brindar una mejor atención.

Por ello, es de vital importancia que la prescripción cuente con las especificaciones mínimas de dosis, vía y frecuencia para que todo aquel profesional de la salud que la lea, le sea entendible y se eviten errores que puedan afectar al paciente causándole algún daño.



En una revisión sistemática (Korb-Savoldelli, et al, 2018), se encontró que, de los errores de prescripción, el más frecuente fue catalogado como “dosis incorrecta”, el cual puede abarcar desde la dosis, la cantidad y la unidad del medicamento, además de que, por lo general, estos tipos de errores se deben al mal uso de estos medicamentos por parte del prescriptor.

En la Tabla 3 se presentan los medicamentos que presentaron este tipo de errores, siendo antibióticos, antihipertensivos y antiepilépticos en su mayoría.

En el estudio, antes mencionado, de Del Rey-Pineda E, también se señala que los grupos terapéuticos con más errores de medicación encontrados fueron, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos. Dichos investigadores, hacen notar que estos medicamentos suelen ser de los más prescritos y que es por ello por lo que resaltan a la hora de analizar los errores de medicación.

Tomando en cuenta que la hipertensión arterial es uno de los problemas de salud que más afectan a la población mexicana y que los antibióticos deben ser seleccionados con suma atención, de preferencia por al área de infectología, no cabe duda de que estos medicamentos, deben ser monitoreados con mayor frecuencia e investigar más a fondo las causas de los errores de medicación de los otros grupos terapéuticos

Es muy usual encontrar prescripciones donde seguido del nombre del medicamento se observa la leyenda: “1 tab.” o “1 amp.”, esto debido a que el personal puede contar con experiencia utilizando el catálogo de medicamentos o porque el medicamento cuenta con un tipo de presentación y gramaje. Sin embargo, esta no es una práctica adecuada. ya que, se incita, por descuido, a generar un posible error puesto que no se especifica la dosis exacta o puede generar confusión si algún profesional de la salud es nuevo y no ha terminado su capacitación.



En el capítulo 9 de la guía de la OMS "Guide to Good Prescribing" (De Vries T, et al, 1994) se establece que la receta escrita por el médico debe ser lo más clara posible y evitando abreviaturas, o usando aquellas que el dispensador conozca. Además, la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED) ha informado, con base en el Reglamento de insumos para la salud que la receta médica debe llevar elementos básicos como nombre genérico, forma farmacéutica, dosis, presentación, frecuencia, vía de administración, duración del tratamiento e indicaciones de uso (CONAMED,2020)

Especificar la forma farmacéutica también contribuye a prevenir un error y, en consecuencia, un riesgo, ya que existen medicamentos, en el catálogo, que tienen diferentes presentaciones, pero mismo gramaje como evafirenz, isosorbida o metilprednisolona; hay medicamentos que tienen la misma vía de administración, pero diferente gramaje como morfina, ropivacaína o esmolol, o tienen la misma presentación, pero diferente gramaje tal como valproato, ciclosporina o tacrolimus.

El quehacer farmacéutico, en este tópico, recae en verificar las formas farmacéuticas que tiene el hospital para comunicar en el momento más conveniente sus ventajas, desventajas, formas de uso adecuado y posibles interacciones de tipo farmacéuticas.

El siguiente error de medicación con mayor frecuencia fue: medicamento contraindicado, con el 23%. Este error se identificó de acuerdo con las interacciones tipo X que arrojaba la base de datos de ©Up To Date. Cabe señalar, al momento de encontrar una interacción de este tipo, es fundamental realizar un análisis sobre la necesidad de uso de los medicamentos implicados, para valorar el riesgo-beneficio de éstos.

En caso de que el beneficio sea mayor, es de suma importancia monitorear signos y síntomas relacionados con la interacción para generar un plan de acción, junto con el médico responsable, en caso de presentarlos.



En caso contrario, si es mayor el riesgo, se deberán considerar otros medicamentos con la misma función e indicación establecida por el médico para buscar una solución y el bienestar del paciente.

El tercer error con mayor frecuencia observada fue duplicidad terapéutica con 12%, de acuerdo con la tabla 3, los medicamentos más observados con este error fueron antihipertensivos y vitamina D. Regularmente se encontró que se prescribían varios antihipertensivos juntos, a veces con el mismo receptor diana y otras veces con la misma indicación.

En consiguiente, si se combinan antihipertensivos de tipo Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA II) (interacción tipo D), los efectos de dichas interacciones recaen en efectos aditivos o sinérgicos sobre el flujo sanguíneo renal, la presión arterial (hipotensión) y la retención de potasio (hiperpotasemia) (McMurray J, et al, 2003).

Si se combinan bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos (Interacción tipo C), puede existir hipotensión arterial, taquicardia y mareos (Kaesemeyer W, 1994)). Por último, al duplicar la Vitamina D (interacción tipo X), puede generar una toxicidad que genera hipercalcemia y desequilibrio en la regulación del metabolismo óseo (Asif A, et al, 2021).

En estos casos, como farmacéuticos, es adecuado verificar si estas combinaciones generan una sinergia o efectivamente competirán por el sitio de acción promoviendo una reacción adversa la cual no haya sido analizada por el personal médico.

Para otros tipos de errores que se encontraron, se consideran que se debieron a una falta de especificaciones del uso del medicamento en patologías relacionadas con falla renal.

Los errores de medicación también se clasificaron de acuerdo con su gravedad, (Figura 12). La categoría C: El error alcanzó al paciente, pero no le produjo daño,



presentó la frecuencia más alta con el 64%. Lo anterior indica que la mayoría de los errores no fueron graves, empero se debe pensar una estrategia para disminuirlos, mediante campañas y sesiones informativas con los médicos residentes y por supuesto con los responsables de cada servicio médico.

Los medicamentos que cayeron en esta categoría (Tabla 4) fueron: antihipertensivos, antibióticos y antiepilépticos que tenían errores de omisión en la transcripción.

Por su parte, la categoría B: El error se produjo, pero no alcanzó al paciente, alcanzó un porcentaje del 25% y los medicamentos implicados fueron antibióticos, calcio, metoclopramida y un medicamento antituberculoso, con errores como Omisiones en la transcripción, Frecuencia de administración errónea y falta de controles analíticos.

Cabe señalar que éste último tipo de error es importante, en especial con el medicamento antituberculoso ya que, si se conoce que puede elevar enzimas hepáticas, en un porcentaje considerable (Yew WW, et al, 2018), es necesario monitorear dichos parámetros.

Finalmente, la última categoría observada fue la D: El error alcanzó al paciente, no le produjo daño, pero precisó de monitorización, que sólo se presentó en el 11% en medicamentos como antibióticos. Esto indica que se debe enfocar la búsqueda de errores como dosis mayor a la correcta y frecuencia de administración errónea de estos medicamentos, ya que pertenecen al error más grave detectado.

Castro González L, et al (2020) y su investigación en Baja California, México, encontraron que el 68.1% de los expedientes evaluados, tenían algún error de medicación, 55% de ellos estuvieron dentro de la clasificación B-D (error sin daño) y 12.3% se clasificó como E-H (error con daño). Los medicamentos más frecuentes implicados en los errores de medicación fueron los antihipertensivos y antibióticos. Datos similares a los encontrados en esta investigación.



En resumen, se debe monitorear todo posible error de medicación, incluso aquellos que puedan considerarse insignificantes, ya que pueden ser errores potenciales que con el tiempo se vuelvan errores con daño. Hay que tener siempre presente el enfocarse en las fallas del sistema y no directamente en el personal de salud.

Como se comentó en líneas anteriores, la mayoría de los errores encontrados fueron en la etapa de prescripción, por lo que un aspecto importante fue evaluar la idoneidad de la prescripción (Figura 13).

En cuanto al análisis de idoneidad, este es importante ya que se considera una barrera de seguridad con el fin de revisar que la medicación sea la más adecuada, correcta y segura para cada paciente.

En la revisión se observó que el 43% de las prescripciones, tuvieron el 100% de idoneidad de prescripción, esto quiere decir que al menos los siete aspectos tomados en cuenta fueron evaluados por el personal de salud, esto es, que se consideraron las características de los medicamentos y del paciente; el 36% omitió alguno de los aspectos; otro 16% omitió dos y finalmente el 5% omitió tres o más.

La idea de clasificarlo de esta manera fue porque no se consideró suficientemente detallado el catalogarlo solo en idónea y no idónea, debido a que ser no idónea puede abarcar desde omitir un aspecto hasta los siete. De esta forma se pudo estratificar el posible riesgo de omitir uno o más de dichos elementos, señalando que la falta de cumplimiento puede generar que dichas omisiones alcancen al paciente y se conviertan en un error de medicación que cause daño.

A pesar de que el 43% de las prescripciones tuvo el 100 % de idoneidad, la suma acumulada de los que si presentaron alguna omisión es del 57%, lo cual implica ahondar más en este tema para comunicar los posibles riesgos y que estos se minimicen.



Dentro del análisis de idoneidad se evaluó la necesidad de ajuste de dosis de medicamentos, a aquellos pacientes que tuvieran falla renal o hepática confirmada o en vías de afirmación. Este tipo de pacientes tienen cambios en los procesos farmacocinéticos, lo cual modifica las concentraciones plasmáticas usuales, provocando un aumento en la frecuencia de efectos indeseados (Sola M, et al, 2011). De aquí la importancia de su realización y de la individualización de la terapia.

En la figura 14 se observa que el 73% de la población no requirió ajuste de dosis, 22% lo requirió por falla renal y 5% por falla hepática. De manera favorable, en más del 80 %, de los que requirieron ajuste de dosis se efectuó el cambio.

En la tabla 5.1 se presentan los medicamentos que más requirieron ajuste, siendo principalmente antibióticos como meropenem, piperacilina/tazobactam, vancomicina y cefotaxima, además del anticoagulante enoxaparina.

El ajuste de dosis de antibióticos se reflejó en pacientes con alguna enfermedad renal. Los pacientes con Enfermedad Renal Crónica pueden tener alteraciones en su unión a proteínas, volúmenes de distribución y aclaramiento renal que requieren ajustes de dosis de antibióticos para prevenir el desarrollo de toxicidad (Eyler R, 2019).

Conocer las propiedades farmacodinámicas de los antibióticos puede ayudar a decidir si debe disminuir la dosis y mantener constante la frecuencia de administración, o conservar la misma dosis y prolongar el intervalo de dosificación (Eyler R, 2019).

Para terminar, las interacciones farmacológicas de tipo C fueron las más frecuentes (70%) pero no por ello las menos importantes, y el porcentaje menor (4%) fueron las de tipo X (Figura 15).

A pesar de que el promedio de interacciones farmacológicas por paciente fue de 5, se presentó un caso en donde un paciente tuvo 34 interacciones, por lo tanto,



se sugiere que en estos casos también se busquen alternativas con otros medicamentos que no propicien más interacciones o, en su defecto, se ajusten sus dosis y horarios para evitar en la medida de lo posible las consecuencias de dichas interacciones.

Es conveniente enfatizar que el análisis de las prescripciones con su debida intervención farmacéutica, podría evitar un incremento en los gastos de la Unidad Hospitalaria, en promedio \$117,440.00 pesos mexicanos al año (2015) (Gutiérrez LM, et al, 2015), ya sea por medicamentos sin una necesidad específica, medicamentos para contrarrestar las SRAM, estudios de laboratorio e insumos médicos derivado de algún problema con la farmacoterapia.

Tras el análisis detallado de las prescripciones, el cual permite obtener la mayor cantidad de información del paciente y de sus medicamentos, se procedió a la identificación de sospechas de reacción adversas a medicamentos.

En la Figura 16 se muestran las nueve clases en de las sospechas reacciones adversas a medicamentos de acuerdo con su alteración bioquímica, donde el 80% se concentra en los siguientes parámetros clínicos: función renal alterada, enzimas hepáticas elevadas, hipertransaminasemia y fosfatasa alcalina elevada.

Es conveniente considerar que la implicación clínica que tiene el presentar varias enzimas o parámetros elevados, como es el caso de función renal alterada y enzimas hepáticas elevadas, a diferencia de tener sólo un parámetro alterado como en creatinina o aspartato amino transferasa (AST) elevada; es que en el primer caso nos indica que probablemente se presente un mecanismo que dañe al órgano en cuestión, así como las posibles implicaciones de sus funciones en el cuerpo, en cuyo caso se debe actuar a la brevedad. (Kumar & Dip Gill, 2018).



En el segundo caso, un parámetro alterado de manera aislada, que puede deberse a diferentes circunstancias, bien puede representar el inicio de alguna alteración, la cual se debe investigar más a fondo (Kumar & Dip Gill, 2018).

Por otro lado, en la Figura 17 podemos visualizar que este tipo de reacciones, las nueve categorías, se presentaron en su mayoría en el Grupo terapéutico J: Antiinfecciosos de uso sistémico, seguido por el grupo N: Sistema Nervioso y el grupo C: Sistema cardiovascular, asimismo, se puede observar los diferentes tipos de SRAM encontrados en cada grupo terapéutico.

Es así, que la hiperbilirrubinemia se presentó en mayor proporción en el grupo N, el Nitrógeno ureico elevado se observó en los grupos C y J y AST elevada en los grupos J y L.

Dichas SRAM fueron evaluados por medio del algoritmo de naranjo (Figura 18) clasificando 63% de estas en posibles, 35% en probables y 2% en dudosa, no hubo ninguna clasificada como definida. Estos resultados se mantienen muy similares a otros estudios en México (Rosete A, 2011), predominando siempre las clasificaciones de posibles y probables.

El hecho de que la mayoría de las SRAM fueran posibles y en segundo lugar probables, se debe a que algunas acciones que el algoritmo toma en cuenta no se lograron efectuar a causa del tiempo que se necesita y los gastos que implica al hospital (pruebas de laboratorio o gabinete extras).

Adicional a lo anterior, la falta de acceso a expedientes clínicos y debido a que, en circunstancias particulares, el medicamento se debe retirar ante la incertidumbre de provocar alguna reacción más severa o grave, la información como: Re-administración del medicamento o el cambio de dosis a una mayor o menor, quedan sin ninguna puntuación a la hora de evaluar la causalidad.

Afortunadamente, como se observa en la Figura 19, las SRAM detectadas en su mayoría fueron No Graves (90%); aquellas consideradas Graves se debió a que



aumentaron los días de hospitalización. De igual forma, los casos leves sobresalen al tener un porcentaje del 66%. Los casos graves y severos se pueden ver a detalle en la tabla 6, cuya característica fue tener SRAM de la categoría enzimas hepáticas elevadas.

Los grados de información de dichas reacciones alcanzaron un grado máximo de 2 ya que, como se dijo anteriormente, el resultado de la re-administración del medicamento, grado 3, no es habitual. Por otro lado, el grado 1 es el más frecuente ya que los medicamentos y su información están a cargo de otro equipo de profesionales de la salud, lo cual limita el acceso a la información de éstos.

En los últimos años se ha promovido el reporte de SRAM en México, sin embargo, hay que hacer hincapié en la importancia de la calidad de las notificaciones; es mucho más valioso tener notificaciones grado 2 que grado 0, ya que este último por su falta de información no brinda evidencia suficiente para poder ser analizadas.

Conforme al contenido de la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, recae en la industria farmacéutica el mayor peso de obtener y presentar los reportes de seguridad, por lo que el Centro Nacional de Farmacovigilancia, en el 2015, reportó que el 59% de las notificaciones provenían de este sector, mientras que sólo 1% provenía de profesionales de la salud y otro 1% de actividades de farmacovigilancia intensiva (Maza J, et al ,2018).

En el año 2007 México reportó que 49.3% de los reportes pertenecían al grado 2 y 0.67% al grado 3; para el 2017 el 24.1% fueron notificaciones grado 0 (Guardado M, 2018). Esta investigación, al tener más notificaciones grado 1, nos muestra que, efectivamente, se requiere de más y mejor colaboración interdisciplinaria para alcanzar notificaciones con mayor calidad de información, principalmente en el ámbito hospitalario dónde se puede recabar información y dar seguimiento.



Al finalizar los días de observación de cada paciente (Figura 20) se determinó si los resultados de su Química sanguínea habían mejorado, se mantenían igual o habían empeorado. En los casos en que: el equipo médico ya no solicitaba más estudios, no se tenía acceso a ellos, el paciente era dado de alta o trasladado a otro hospital, así como en las defunciones, se consideró un resultado desconocido siendo el porcentaje más frecuente (40%).

Los casos que estaban en vías de recuperación ocuparon el 31% y los recuperados un 20%. Finalmente, una minoría del 9%, no se recuperó. Lo que incita a fomentar que en futuros estudios se tenga acceso a la información desde el ingreso hasta el alta del paciente.

En lo que respecta a la distribución y el análisis estadístico de las SRAM anteriormente mencionadas, este se presenta en la sección 5.3.1 de este documento. En la figura 21, se observa que en los servicios médicos como hematología, neurocirugía, angiología, unidad de trasplante renal (UTR) y reumatología; el 100 % de los casos sospechosos fueron atribuidos a una SRAM; los servicios como medicina interna y gastrocirugía tuvieron un porcentaje también alto, del orden de 70% de los casos.

El resultado, tras realizar la prueba Chi cuadrada, presentó una significancia menor a 0.05 por lo que se acepta la hipótesis alterna: no existe la misma probabilidad en todos los servicios médicos de presentar una SRAM. La relación entre estos servicios y las SRAM se debe a que la alteración de los sistemas renal y hepático son atendidos principalmente, en servicios como medicina interna y gastrocirugía.

De igual forma, se debe tomar en cuenta los tipos de medicamentos que se usan en dichos servicios, comúnmente antiinfecciosos, ansiolíticos, antiepilépticos y en algunas ocasiones quimioterapéuticos. En paralelo, debido a que la hipertensión arterial fue la comorbilidad con mayor frecuencia, se prescribieron



varios medicamentos pertenecientes al grupo terapéutico C, coincidiendo estos medicamentos y su uso en los servicios médicos (Figura 17).

En este estudio se identificó un mayor número de SRAM que afectaron el sistema hepático en comparación con el sistema renal. Asimismo, se detectó que los servicios médicos como reumatología, nefrología y neurología tuvieron un 100% de SRAM hepáticas; los demás servicios tuvieron presencia de ambas reacciones. Por su parte, en los servicios UTR, gastroenterología, angiología y neurocirugía se reportaron entre 60-65% de SRAM renales.

El presentar mayor o menor número de reacciones de tipo hepáticas o renales en los diferentes servicios médicos, no generó una diferencia significativa.

De los pacientes del sexo masculino que participaron en la investigación, 70% tuvo alguna sospecha de reacción adversa; en tanto que para el sexo femenino esta cifra fue del 60%. La distribución de SRAM renales tuvo 33% de presencia en los hombres y 23% en las mujeres; el análisis de los datos de acuerdo con el sexo no arrojó ninguna diferencia significativa (Figuras 23 y 24).

Existen evidencias que señalan diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre hombres y mujeres, algunas relacionadas con los efectos indirectos de las hormonas sexuales, sobre receptores y enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos (Moyer AM, et al, 2019), sin embargo, no siempre se logran identificar.

En cuanto a la edad, las medias, tanto de las figuras 25 como de la 26, no presentaron diferencia significativa, sin embargo, se muestra un aspecto interesante. En la figura 25, a partir del rango de 51 a 60 años, se observa que la diferencia de casos entre aquellos con SRAM (barras oscuras) y sin SRAM (barras claras), se vuelve más distante.

Es decir, aquellos pacientes que se encontraron en los rangos a partir de los 50 años en adelante, más de la mitad presentó una SRAM, lo que infiere que, si



algún paciente de esta edad ingresa a hospitalización y no se le da un seguimiento adecuado de su farmacoterapia, existe una alta probabilidad de que presente una SRAM.

Merece la pena subrayar que los adultos mayores, que se espera incrementen su participación en la población mundial, son aquellos que consumen más medicamentos y reciben más prescripciones médicas, pero debido a su fragilidad, polimedicación y diferencias fisiológicas no se incluyen en los estudios clínicos, por lo que se presenta el reto de saber estimar parámetros de seguridad para este tipo de población (Schlender JF, et al, 2016).

Por su parte, la distribución de SRAM renales y hepáticas sugiere una tendencia similar. Analizándolas individualmente, las SRAM renales tienen un ligero incremento en el rango de 60 años y las SRAM hepáticas tienen una primera alza en el rango de 30 a 40 años y después en el rango de 50 a 60 años.

Aquellos pacientes con SRAM de edades entre 50 y 60 años pueden haberlas experimentado debido a, como hemos mencionado anteriormente, situaciones fisiológicas derivadas de la edad. Por otro lado, las SRAM hepáticas, más específicamente las lesiones hepáticas inducidas por medicamentos, son menos comunes y ocasionadas por diversas causas.

Estas lesiones se presentan con más frecuencia en países desarrollados, por ejemplo, en Estados Unidos y Europa la lesión hepática producida por paracetamol es de las principales causas de insuficiencia hepática aguda en adultos con el 46.3% (Devarbhavi H, et al, 2018).

Otro factor importante que presentó una diferencia significativa fue la presencia de comorbilidades (Figura 27). Obesidad, hipotiroidismo e hipertensión arterial siguen estando muy presentes con más del 60% de los casos que presentaron SRAM, sin embargo, diabetes es la que tiene el mayor porcentaje, con el 77%.



Los pacientes sin ninguna comorbilidad destacan porque un 61% tuvo alguna SRAM, lo anterior se puede explicar debido a que, en el momento de hacer el análisis de causalidad de la SRAM, al no tener un diagnóstico y una comorbilidad que pueda explicar dicho evento, entonces se adjudica con más certidumbre al medicamento.

El hecho de tener una comorbilidad implica que el paciente, en la mayoría de los casos, tendrá polifarmacia, lo cual genera más probabilidad de presentar eventos adversos como la aparición de interacciones farmacológicas y SRAM.

En la figura 28, dentro de los pacientes que tenían alguna comorbilidad, se observa que, aquellos con hipertensión arterial tuvieron el mayor porcentaje de SRAM renales con el 42%; recordemos que la hipertensión arterial fue una de las comorbilidades más frecuentes en la población y aquellos con hipotiroidismo tuvieron más SRAM hepáticas.

Hipotiroidismo tiene una estrecha asociación con la elevación de transaminasas y con mimetizar algunos signos y síntomas de falla hepática (González Y, et al, 2018), por lo que explica haber obtenido un $p > 0.05$ sin embargo, si los niveles o signos son más elevados de lo usual en el paciente y hay combinación con medicamentos hepatotóxicos, esto provoca una señal de alerta para el personal de salud.

Con respecto a los signos y síntomas evaluados (Figura 29), debilidad y edema fueron los que tuvieron una mayor cantidad de SRAM detectadas, sin embargo, la ausencia de síntomas o signos tuvo un porcentaje incluso mayor, 60% de SRAM. En la figura 30, se observa que edema y dolor fueron signo y síntoma exclusivo de SRAM hepáticas.

Por lo anteriormente expuesto, se suscitan dos áreas de interés con respecto a tomar en cuenta comorbilidades, signos y síntomas a la hora de evaluar SRAM:



1. Es vital conocer y distinguir cuando un síntoma o signo es derivado de una SRAM o debido a la enfermedad del paciente. Por ello se requiere de conocimientos, práctica y de habilidades de comunicación, para que junto con el equipo de salud, aclarar dudas y sugerir cambios en caso de necesitarlos.

2. Identificar una SRAM que aún no genera un signo o síntoma es valioso, ya que a una etapa temprana nos permite actuar, antes de que exista un riesgo mayor. El estar alerta y gestionar estas señales de la manera más oportuna podría representar una mejor atención al paciente y a su farmacoterapia.

Sobre los hábitos de tabaquismo y alcoholismo, no se obtuvieron diferencias significativas (Figuras 31 y 32), empero hay que recordar que estos hábitos pueden desencadenar algunas enfermedades y dañar diferentes órganos. (Hormeño L & Escobar A, 2016, p.181,236)

Respecto a los antecedentes de falla renal o hepática en los pacientes (Figuras 33 y 34), se puede decir que es un análisis similar al de signos y síntomas, ya que de igual forma es importante distinguir eventos relacionados con las condiciones que implica tener una de estas fallas, de las que son provocadas por una SRAM.

Se observa que al no reportarse estas fallas se presenta un mayor porcentaje de SRAM, ya que facilita descartar causas que generen las alteraciones en los resultados de química sanguínea. De manera semejante sucede con aquellos en los que no se obtuvo información. Por otro lado, en aquellos con antecedente de falla renal, hepática y con vías biliares, el 100% presentó SRAM, probablemente atribuible a la cantidad de medicamentos base que requieren para cuidar de su salud y aquellos prescritos durante la hospitalización.

En los demás tipos de falla se observó menos pacientes con SRAM, muy probablemente a que se atribuyó a la misma falla o a otros factores.



En la figura 34 se observa que las SRAM renales recaen mayoritariamente en pacientes con falla hepática con compromiso de vías biliares y en aquellos con falla renal (actual y en el pasado). En cuanto las SRAM hepáticas se observó que recaen en aquellos pacientes que tenían falla hepática y renal, alteraciones en vías biliares y hepática. Lo anterior destacó que probablemente los medicamentos agravaron la situación de tener falla renal o hepática en el paciente.

Es importante recalcar la necesidad de revisar las advertencias y precauciones de cada medicamento, para que en caso de falla renal o hepática, se realice ajuste posológico o se busque una alternativa.

Los pacientes que consumieron suplementos alimenticios y productos naturistas presentaron, en su totalidad, una SRAM (Figura 35), sin embargo, por la cantidad mínima de casos no se puede aseverar o sugerir una relación. Se sabe que la lesión hepática inducida por suplementos herbales y dietéticos, ahora representa el 20% de los casos de hepatotoxicidad en los Estados Unidos (Navarro VJ, et al, 2017), por lo que no se debe dejar de vigilar los productos milagro.

Si bien dichos pacientes no consumieron estos productos al estar hospitalizados, existe evidencia de que algunas hierbas, en particular, pueden interactuar con los medicamentos y en consecuencia generar algún evento adverso, alterando principalmente la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos (Tres JC, 2006).

Por lo tanto, preguntar sobre el consumo de productos a la par de realizar la conciliación de medicamentos, puede clarificar si en su ingreso existió algún tipo de interacción y, por consiguiente, hacer la respectiva explicación al paciente.

En cuanto a la conciliación de medicamentos e Idoneidad de prescripción (Figuras 37 y 38), se aprecia que en aquellos pacientes con grados mayores de riesgo, como en el caso de discrepancia que requiere aclaración e Idoneidad al 57.2%, se presentó un mayor porcentaje de SRAM, lo que sugiere que existen



posibilidades de que, al no contar con la información y las aclaraciones pertinentes, se pueda propiciar errores de duplicidad, de omisión y de ajustes de dosis necesarios en el paciente; por ende, causar una SRAM.

Los errores de medicación que se encontraron en los medicamentos que efectivamente causaron una SRAM (Figura 39) fueron solo 15, lo que representa el 16% del total de SRAM. En dichos errores sigue predominando la omisión en la transcripción, lo cual, como se ha comentado anteriormente, puede repercutir en la selección de la dosis, vía y forma farmacéutica correcta.

Otros errores detectados fueron: frecuencia de administración errónea, la cual puede causar un desajuste en la dosis recomendada al ser mayor y provocar efectos tóxicos o al ser menor y no cumplir con su meta terapéutica; error en la preparación, manipulación y/ o acondicionamiento, que en consecuencia propicia que la forma farmacéutica se modifique, provocando cambios en su efecto terapéutico y alterando la absorción del medicamento o la aparición de eventos adversos.

Por último, los errores que fueron catalogados como duplicidad terapéutica y medicamento contraindicado pueden generar interacciones farmacológicas. Algunos medicamentos pueden ser inductores o inhibidores, lo que genera cambios en las concentraciones séricas, implicando aumentos en los eventos adversos o disminuyendo los efectos terapéuticos.

En relación con las interacciones, en la figura 40 y en las tablas 7 y 8, se aprecia aquellas interacciones fármaco-fármaco que repercuten en el sistema renal o hepático.

Del 100% de este tipo de interacciones, más de la mitad se encontraron en pacientes que previamente tenían una falla renal o hepática, por lo que esta interacción podía agravar el estado del paciente requiriendo monitorización de signos y síntomas, así que se consideraron como potenciales SRAM.



Inclusive, el 32% para el sistema renal y un 31% para el sistema hepático de estas interacciones, llegaron a generar efectivamente una SRAM. Ejemplo de esto lo podemos observar en las interacciones entre fenitoína y carbamazepina con paracetamol, las cuales aumentan el metabolismo del último obteniendo su metabolito hepatotóxico: N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI).

En las interacciones renales se encontró que aquellas en las que el antiinflamatorio no esteroideo (AINES), los IECAS, como captopril, y los diuréticos de asa, como furosemida, se combinan y aumentan los efectos nefrotóxicos de éstos (Dreischulte T, et al, 2015).

También se observó la combinación de medicamentos nefrotóxicos como vancomicina en conjunto de colistina y duplicidad de AINES.

Si bien la observación y seguimiento únicamente de la química sanguínea de los pacientes, no brinda información suficiente sobre si efectivamente hay una lesión o daño en el sistema hepático o renal, siguiendo las clasificaciones de RIFLE modificada por Díaz de León (2014) y de los patrones de lesiones hepáticas (hepatocelular, colestática y mixta) (Bénichou C, 1990), sí permite estratificar que tanto y cómo se alteraron los parámetros.

Con esta información se enlazó, figuras 41 y 43, la forma en que los casos fueron clasificados inicialmente, por su grado de alerta, y sus desenlaces preliminares. Es decir, sin confirmación de biopsia o apoyo de otras pruebas diagnósticas, limitantes de esta investigación.

En los desenlaces de función renal se observó que fueron semejantes a sus grados de alerta, esto es, que aquellos que tuvieron un grado de precaución, al finalizar la observación, el riesgo de disfunción renal en la mayoría cayó en la



clasificación más leve. El 100 % de los casos de alerta permanecieron en probable insuficiencia, siendo esta la categoría más grave.

Lo anterior se explica debido a que la clasificación de alerta es muy parecida a la clasificación de RIFLE, por lo que resultó un análisis rápido que permite una intervención farmacéutica oportuna.

Por otra parte, los desenlaces de función hepática se concentran básicamente en lesiones colestáticas y elevaciones aleatorias, sin un patrón definido, las cuales se consideraron como Otras.

En el estudio también se percató que, a medida que el grado de alerta aumenta, la presencia de las otras lesiones se hace visible, aun cuando sea en porcentajes pequeños, ya que al tener una elevación de 2 o más veces el límite superior normal, cumplen ampliamente con los requisitos para clasificarlas de acuerdo el patrón de lesión. No se debe olvidar que el tipo de lesión se confirmará con el patólogo o personal médico responsable y lo ideal es dar seguimiento a estas elevaciones.

Es preciso tener presente, que la detección y el análisis de la química sanguínea, se puede utilizar como herramienta para los farmacéuticos, como base y evidencia de que alguna sospecha de reacción adversa se está presentando aun cuando no existan síntomas, de esta forma se pueden solicitar, en conjunto con el personal médico, otros estudios complementarios para confirmar la existencia de lesión hepática o renal.

En cuanto a las acciones tomadas (Figuras 42 y 44), es notorio el hecho de que un porcentaje muy bajo decidió no retirar el medicamento, esto es entendible ya que varias SRAM fueron leves y no graves por lo que se pensó que el beneficio superó el riesgo. En esta decisión se observó que en aquellas que afectaban el sistema renal ningún medicamento fue retirado, contrario en las lesiones hepáticas, quizás por el hecho de cuidar y salvaguardar lo más posible el órgano.



En cuanto a la acción de dosis no modificada, al menos el 50 % en las tres categorías de alerta, cayeron en esta clase. Ciertamente existe una leve disminución en los porcentajes dependiendo del grado de alerta, es decir, en el grado de precaución hay mayor porcentaje de dosis no modificadas que en el grado de atención y a su vez en esta última el porcentaje es mayor con respecto al de alerta.

Esto puede ir de la mano con lo discutido en el argumento anterior, pero también se debe a que, después de analizar estas acciones, no existieron suficientes intervenciones farmacéuticas para generar un cambio.

Las acciones de desconocido se vieron más frecuentes en la función renal que en la hepática por lo que nos advierte la necesidad de dar aun así un seguimiento cuando el paciente se va de alta o se transfiere a otro hospital. Así mismo, de buscar más información cuando el medicamento ya ha sido administrado para tener una mejor historia de medicamentos del paciente.

Las tablas 9 y 10 detallan los medicamentos que estuvieron implicados, su grado de alerta y el desenlace preliminar de la SRAM correspondiente. En los medicamentos que causaron SRAM en el sistema renal predominan el grupo terapéutico J y C y en el sistema Hepático los grupos J y N.

Como se ha descrito a lo largo del estudio, los antiinfecciosos tienen una larga historia de presentar diferentes SRAM, y no es de extrañar siendo uno de los grupos terapéuticos más utilizados. En cuanto a su hepatotoxicidad no se tiene muy claro la causa ya que existen diferentes mecanismos y algunos incluyen hipersensibilidad (Bunchorntavakul C, 2017).

Por otro lado, su nefrotoxicidad se ha informado debido a múltiples mecanismos que incluyen depósito de cristales intratubulares, desregulación inmunitaria y lesión glomerular aguda (Morales MC, 2020).

El grupo terapéutico C, en donde se encuentran medicamentos antihipertensivos y diuréticos, se ha encontrado que se asocian con un mayor riesgo de lesión



renal aguda (IRA) cuando se usan AINES en combinación triple con inhibidores del sistema renina-angiotensina y diuréticos (Dreischulte T, et al,2015).

En el grupo Terapéutico N, en donde se encuentran medicamentos como paracetamol, valproato y carbamazepina los cuales son ampliamente conocidos por generar hepatotoxicidad (Guo HL, 2019) y Síndrome de DRESS (Jain P, 2019), respectivamente.

Con todos los datos recabados se procedió a calcular el riesgo relativo (RR) de las diferentes variables y, por lo tanto, su probabilidad de presentar alguna SRAM.

En la Tabla 11 se muestra que algunas variables tienen un RR mayor a 1, a pesar de ello, todos los intervalos de confianza cruzan la unidad por lo que ninguna es significativa, sin embargo, deja entre ver que variables como: tener un resultado de conciliación con discrepancias que requieren aclaración, padecer de hipertensión arterial, diabetes y obesidad, así como tener entre 50 y 80 años pueden ser factores potenciales, que requieren más investigación, ya que su rango inferior está muy cerca de la unidad. Del mismo modo pasa con variables como Idoneidad al 100% o No discrepancias en la conciliación, que podrían ser factores de protección al cruzar por muy poco la unidad.

Utilizando las tablas 9 y 10, se calculó el RR de los medicamentos y grupos terapéuticos más nefrotóxicos y hepatotóxicos (Tabla 12).

En cuanto a medicamentos nefrotóxicos, aquellos pacientes que tengan prescrito aciclovir (RR 3.04 IC (95%) 1.71-5.42) o meropenem (RR 2.75 IC (95%) 1.40-5.39), tienen mayor riesgo de presentar una SRAM en el sistema renal, en otras palabras, tendrán 2.04 y 1.75 veces más riesgo que los pacientes sin dichos medicamentos, respectivamente. Ningún grupo terapéutico mostró un riesgo significativo.



Por el contrario, no se presentaron específicamente medicamentos hepatotóxicos, pero sí el grupo terapéutico N mostró tener un riesgo relativo de 1.38 IC (95%) 1.08-1.75, por lo que de igual forma pacientes con medicamentos pertenecientes a este grupo tendrán mayor riesgo de presentar una SRAM en el sistema hepático.

También algunos medicamentos se consideraron riesgosos dependiendo del tipo de SRAM (Tabla 13). Por ejemplo, aciclovir (RR 4.29 IC (95%) 2.25-8.16) en la alteración de función renal, ceftriaxona (RR 3.33 IC (95%) 1.34-8.30) y ketorolaco (RR 3.04 IC (95%) 1.30-7.09) en hipertransaminasemia, clonazepam (RR 8.67 IC (95%) 2.86-26.29) y fluconazol (RR 5.64 IC (95%) 1.19-26.74) en fosfatasa alcalinas elevada. Finalmente, en la SRAM enzimas hepáticas elevadas, ningún medicamento tuvo la significancia suficiente, a pesar de ello furosemida tiene un rango inferior muy cercano a la unidad.

Referente al párrafo anterior, aciclovir tiene un mecanismo de nefrotoxicidad bien estudiado, el cual es por precipitación de cristales del mismo fármaco produciendo una obstrucción intratubular (Leowattana W, 2019).

El uso de ceftriaxona es una causa rara de hepatotoxicidad, pero se ha encontrado una relación entre ellas cuando se usan dosis altas (Nakaharai K, et al, 2016). En relación con el ketorolaco, no hay evidencia, en artículos recientes, que relacionen a este medicamento con alguna hepatotoxicidad, sin embargo, en bases de datos (©Up To Date e IBM Micromedex ®) existe evidencia de que aumenta las enzimas hepáticas con una frecuencia de 1 al 10% y es considerada como una reacción grave.

Sucede lo mismo con clonazepam y fluconazol, las bases de datos reportan que pueden elevar la fosfatasa alcalina sérica, sin embargo, la frecuencia reportada es no definida. Son pocos casos donde la SRAM fue atribuida a estos medicamentos, por lo que se debe investigar más sobre ellos.



Cabe destacar que, la elaboración de varios formatos y tablas de apoyo, permitieron generar información de confianza que se pueda consultar al momento y unificar procedimientos.

Estos resultados se utilizaron para comparar investigaciones pasadas, con acciones de farmacovigilancia activa realizadas en el servicio de Farmacovigilancia, donde en el 2017 se notificaron 39 SRAM que afectaron el sistema Hepático (Nieto M, 2017) y en el 2019 se notificaron 30 SRAM que afectaron a pacientes con trasplantes renales (Osorio F, 2019).

Por lo que resulta evidente que, en el transcurso de los años, con actualizaciones y mejoras en el proceso de notificación se puede aumentar la cantidad de notificaciones reportadas por el servicio.

En síntesis, el correcto llenado de los diferentes formatos permite tener una adecuada trazabilidad en los casos de estudio, lo que en consecuencia brinda confiabilidad al momento de realizar alguna intervención farmacéutica y la obtención de notificaciones con la más alta calidad posible.

En definitiva, la información recopilada y ordenada permitió distinguir con mayor facilidad la presencia de un error de medicación, así como la identificación de la necesidad de monitorear ciertos signos del paciente o resolver dudas sobre sus medicamentos.

En resumen, el tener un sólido registro de estas actividades y una base de datos actualizada mejoró las capacidades del servicio de Farmacovigilancia al permitirle tener resultados listos para presentar a la institución y sobre todo resaltar que la falta de conocimiento no es la limitante, sino la actualización efectiva en protocolos, sistemas y procedimientos.



CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES



A través de la implementación de un programa de farmacovigilancia activa dentro de una Unidad de Alta Especialidad, se proporcionó una mejor y más detallada visión sobre la importancia de hacer farmacovigilancia, detectando y analizando 88 SRAM. De modo que, frente a la evidencia recaudada, se concluye lo siguiente:

1. El seguimiento de la Bioquímica clínica y su correlación con la prescripción médica sirvió como herramienta fundamental para detectar pacientes con SRAM que causaron una posible nefrotoxicidad (30%) y hepatotoxicidad (70%).
2. Los medicamentos más nefrotóxicos encontrados fueron Aciclovir y Meropenem, por otro lado, no se encontraron medicamentos hepatotóxicos, sin embargo, el grupo terapéutico N: Sistema Nervioso, se consideró como aquel con mayor riesgo de hepatotoxicidad.
3. El análisis de las prescripciones fue fundamental para conocer los errores de medicación más frecuentes: omisión en la transcripción, medicamento contraindicado y duplicidad terapéutica; asimismo en aquellas con baja revisión de la idoneidad y conciliación, los pacientes tienden a presentar más SRAM.
4. El establecer un sólido procedimiento sistematizado sustentado en formatos, bases de datos y un algoritmo de riesgo renal y hepático, con el fin de realizar una farmacovigilancia activa en el hospital, fue indispensable para generar barreras de seguridad que detecten oportunamente SRAM y permitan obtener un perfil farmacoterapéutico completo del paciente.

Adicionalmente el esfuerzo entre profesionales de la salud y la designación de personal específico para realizar estas acciones es lo que marcará la diferencia y fomentará el progreso en esta área.



CAPÍTULO VIII

PERSPECTIVAS



Como parte de las perspectivas de esta tesis se sugiere abordar en el futuro los siguientes puntos:

Realizar investigaciones dentro del hospital que traten específicamente en ahondar más en la nefrotoxicidad de aciclovir y meropenem, así como la hepatotoxicidad de medicamentos del grupo terapéutico N. Asimismo, impulsar una campaña de minimización de errores de prescripción y dar un seguimiento a esta.

Se identificó un área de oportunidad en el mejoramiento de la calidad de las notificaciones de SRAM. Se propone estimular una mayor indagación sobre información relacionada con el paciente y su farmacoterapia, contribuyendo así con informes más completos y consistentes.

Entre otros aspectos, uno que merece la pena recalcar es el compartir los resultados obtenidos, a raíz de la implementación del programa, a personal no sólo relacionado con la salud del paciente sino también a aquel encargado de la administración y de la economía del hospital para concientizar sobre estos temas y en consecuencia tomar acciones de la manera más integral posible.



CAPÍTULO IX

REFERENCIAS



- Abunahlah, N., Elawaisi, A., Velibeyoglu, F. M., & Sancar, M. (2018). Drug related problems identified by clinical pharmacist at the Internal Medicine Ward in Turkey. *International journal of clinical pharmacy*, 40(2), 360–367. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s11096-017-0585-5>
- Aguilar I. (2021) Módulo 1, generalidades. [Presentación en curso]. Curso Básico Farmacovigilancia. Una barrera de seguridad para el paciente IMSS, México.
- Alfaro-Lara, E. R., Vega-Coca, M. D., Galván-Banqueri, M., Nieto-Martín, M. D., Pérez-Guerrero, C., & Santos-Ramos, B. (2014). Metodología de conciliación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos [Pharmacological treatment conciliation methodology in patients with multiple conditions]. *Atención primaria*, 46(2), 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.07.002>
- American College of Gastroenterology. (2021). What is a Gastroenterologist? consultado 10 enero 2021. Disponible en: <https://gi.org/patients/gi-health-and-disease/what-is-agastroenterologist/>.
- Andrade, R. J., Chalasani, N., Björnsson, E. S., Suzuki, A., Kullak-Ublick, G. A., Watkins, P. B., Devarbhavi, H., Merz, M., Lucena, M. I., Kaplowitz, N., & Aithal, G. P. (2019). Drug-induced liver injury. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 58. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41572-019-0105-0>
- Asif, A., & Farooq, N. (2021). Vitamin D Toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Azanza, J., García, E., Sádaba, B., & Manubens, A. (2009). Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o hepática [Antibiotic use in patients with renal or hepatic failure]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 27(10), 593–599. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.eimc.2009.09.002>
- Bénichou C. (1990). Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *Journal of hepatology*, 11(2), 272–276. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/0168-8278\(90\)90124-a](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/0168-8278(90)90124-a)
- Blumenthal, K. G., Peter, J. G., Trubiano, J. A., & Phillips, E. J. (2019). Antibiotic allergy. *Lancet (London, England)*, 393(10167), 183–198. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736\(18\)32218-9](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736(18)32218-9)



- Bunchorntavakul, C., & Reddy, K. R. (2017). Drug Hepatotoxicity: Newer Agents. *Clinics in liver disease*, 21(1), 115–134. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.cld.2016.08.009>
- Virginia Castro-González, L., Martínez-Contreras, A. M., Johanna Caro, V., Barreras-Serrano, A., & Dautt-Silva, J. (2020). Errores de medicación en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna. *Medicina Interna de Mexico*, 36(6).
- Cabrera, J. A. C., Echavarría, J. A. S., Hernández, A. N., Lemus, D. M., & Báez, G. H. (2014). Disfunción renal: fármacos, medios de contraste radiológicos y sistema renina angiotensina. *Revista Finlay*, 4(4), 271–283. <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/302>
- Centro de información y evaluación de medicamentos y productos sanitarios de la región de Murcia (CIEMPS). (2010). Medicamentos Nefrotóxicos . In *Boletín De Farmacovigilancia De La Región De Murcia*. <https://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar&tipo=series&id=3>
- Clínica Universidad de Navarra. *Nefrotoxicidad*. Diccionario médico. 2020 [citado 2 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionariomedico>
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2020). *Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas*. Gobierno de México. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/541023/Gu_a_de_FV_para_la_notificaci_n_versi_n_1.1.pdf
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (s.f.). *Farmacovigilancia en México*. Gobierno de México. Revisado Noviembre 25, 2020, <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>
- Comisión Nacional de Arbitraje Médico.(s.f.). *Elementos básicos de una receta médica*. Gob.mx. Revisado Febrero 2021 <https://www.gob.mx/conamed/es/articulos/elementos-basicos-de-una-receta-medica?idiom=es>



- Consejo de Salubridad General. (2018). *Estándares para implementar el Modelo en Hospitales Edición 2018*. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/certificacion-establecimientos/modelo_de_seguridad/hospitales/Estandares-Hospitales-Edicion2018.pdf
- De Jaeger, C. (2011). Fisiología del envejecimiento. *EMC-Kinesiterapia-Medicina Física*, 32(3), 1-8.
- de León Ponce, MAD, Garduño, JCB y Magaña, GA (2014). Clasificaciones de la insuficiencia renal aguda. *Medicina Crítica* , 28 (1), 28-31.
- De Vries, TPG, Henning, RH, Hogerzeil, HV, Fresle, DA, Policy, M. y Organización Mundial de la Salud. (1994). Guía para una buena prescripción: un manual práctico (No. WHO / DAP / 94.11). Organización Mundial de la Salud.
- del Rey-Pineda, E., & Estrada-Hernández, L. O. (2014). Errores de medicación en pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE. *Medicina Interna de México*, 30(6).
- Devarbhavi, H., Patil, M., Reddy, V. V., Singh, R., Joseph, T., & Ganga, D. (2018). Drug-induced acute liver failure in children and adults: Results of a single-centre study of 128 patients. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 38(7), 1322–1329. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/liv.13662>
- Dreischulte, T., Morales, DR, Bell, S. y Guthrie, B. (2015). El uso combinado de antiinflamatorios no esteroideos con diuréticos y / o inhibidores del sistema renina-angiotensina en la comunidad aumenta el riesgo de lesión renal aguda. *Kidney International* , 88 (2), 396-403.
- Eyler, R. F., & Shvets, K. (2019). Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(7), 1080–1090. <https://doi.org/10.2215/CJN.08140718>
- Fernández C. (2015). Hepatotoxicidad por medicamentos. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 6(2). https://doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v6i2.24339



- George, N., Chen, M., Yuen, N., Hunt, C. M., & Suzuki, A. (2018). Interplay of gender, age and drug properties on reporting frequency of drug-induced liver injury. *Regulatory toxicology and pharmacology* : RTP, 94, 101–107. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.yrtph.2018.01.018>
- González-Amores, Y., Bernabéu, A. C., Cortés, M. G., & Navarro, E. G. (2018). Afectación hepática en las enfermedades sistémicas. *Revista andaluza de patología digestiva*, 41(4), 193-203.
- Guardado Ruiz, M. A., Bermúdez Camps, I. B., Reyes Hernández, I., Torre, J. A. F. de la, & Luna, M. A. L. (2018). Farmacovigilancia en México. *Revista Cubana de Farmacia*, 51(2). <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/204/134>
- Guo, H. L., Jing, X., Sun, J. Y., Hu, Y. H., Xu, Z. J., Ni, M. M., Chen, F., Lu, X. P., Qiu, J. C., & Wang, T. (2019). Valproic Acid and the Liver Injury in Patients with Epilepsy: An Update. *Current pharmaceutical design*, 25(3), 343–351. <https://doiorg.pbidi.unam.mx:2443/10.2174/1381612825666190329145428>
- Gutiérrez-Mendoza, L. M., Torres-Montes, A., Soria-Orozco, M., Padrón-Salas, A., & Ramírez-Hernández, M. E. (2015). Costos de eventos adversos graves en un Hospital Comunitario de Enseñanza en México. *Cirugía y Cirujanos*, 83(3), 211-216.
- Halli-Tierney, A. D., Scarbrough, C., & Carroll, D. (2019). Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *American family physician*, 100(1), 32–38.
- Hormeño García, L., & Escobar Cerrato, A. (2016). Fisiopatología general. <https://www.sintesis.com/data/indices/9788490773178.pdf>
- Hospital general de México . (2020). *Unidad 108, 110-A Y 103-B Servicio de medicina interna Servicios médicos*. Recuperado 23 octubre 2020 de: <https://hgm.salud.gob.mx/interna/unidades/medinter/medinter.html>
- Iasella, C. J., Johnson, H. J., & Dunn, M. A. (2017). Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic). *Clinics in liver disease*, 21(1), 73–87. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.cld.2016.08.005>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2018). *Características de las defunciones registradas en México durante 2017*. Recuperado 14 de noviembre 2020



<https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/EstSociodemo/DEFUNCIONES2017.pdf>

Instituto Nacional de Estadística y Geografía.(2018). *Instituto Nacional de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018*. Presentado en Ciudad de México.

Instalación y operación de la farmacovigilancia. NORMA Oficial Mexicana NOM220-SSA1-2016. Diario Oficial de la Federación, 19 de julio de 2017.

Jain, P., Garg, S., Sharma, V. K., & Maheshwari, S. (2019). DRESS Syndrome. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 67(4), 87–88.

Kaesemeyer, W. H., Carr, A. A., Bottini, P. B., & Prisant, L. M. (1994). Verapamil and nifedipine in combination for the treatment of hypertension. *Journal of clinical pharmacology*, 34(1), 48–51. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/j.1552-4604.1994.tb03965.x>

Kohli, H. S., Bhaskaran, M. C., Muthukumar, T., Thennarasu, K., Sud, K., Jha, V., Gupta, K. L., & Sakhuja, V. (2000). Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 15(2), 212–217. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1093/ndt/15.2.212>

Korb-Savoldelli, V., Boussadi, A., Durieux, P., & Sabatier, B. (2018). Prevalence of computerized physician order entry systems-related medication prescription errors: A systematic review. *International journal of medical informatics*, 111, 112–122. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ijmedinf.2017.12.022>

Kumar V, Dip Gill K- (2018). *Basic Concepts in Clinical Biochemistry: A Practical Guide*. 1st ed. Singapore: Springer Nature Singapore. eBook ISBN 978-981-10-8186-6.

Leowattana W. (2019). Antiviral Drugs and Acute Kidney Injury (AKI). *Infectious disorders drug targets*, 19(4), 375–382. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.2174/1871526519666190617154137>

Mora, R. M. (2012). Fármacos que deterioran la función renal. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 19(8), 492–498.



- Mármol-Rodríguez, J. A., & Rodríguez-Casal, M. (2015). Estudio clínico de conciliación de la medicación al ingreso hospitalario en pacientes de las áreas de medicina interna y cirugía. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 56(3), 141-148.
- Maza Larrea, J. A., Aguilar Anguiano, L. M., & Mendoza Betancourt, J. A. (2018). Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. *Revista de sanidad militar*, 72(1), 47-53.
- McMurray, J. J., Ostergren, J., Swedberg, K., Granger, C. B., Held, P., Michelson, E.L., Olofsson, B., Yusuf, S., Pfeffer, M. A., & CHARM Investigators and Committees (2003). Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet (London, England)*, 362(9386), 767-771. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736\(03\)14283-3](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736(03)14283-3)
- Mercado, M. G., Smith, D. K., & Guard, E. L. (2019). Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. *American family physician*, 100(11), 687-694.
- Morales-Alvarez M. C. (2020). Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Advances in chronic kidney disease*, 27(1), 31-37. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1053/j.ackd.2019.08.001>
- Moyer, A. M., Matey, E. T., & Miller, V. M. (2019). Individualized medicine: Sex, hormones, genetics, and adverse drug reactions. *Pharmacology research & perspectives*, 7(6), e00541. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/prp2.541>
- Nakaharai, K., Sakamoto, Y., Yaita, K., Yoshimura, Y., Igarashi, S., & Tachikawa, N.(2016). Drug-induced liver injury associated with high-dose ceftriaxone: a retrospective cohort study adjusted for the propensity score. *European journal of clinical pharmacology*, 72(8), 1003-1011. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s00228-016-2064-7>
- National Health Service. (2018, October 3). Cirrhosis - Symptoms. Nhs.uk. <https://www.nhs.uk/conditions/cirrhosis/symptoms/>
- Navarro, V. J., Khan, I., Björnsson, E., Seeff, L. B., Serrano, J., & Hoofnagle, J. H. (2017). Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 65(1), 363-373. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/hep.28813>



- Nieto, M. (2017). Detección de reacciones adversas medicamentosas hepáticas en pacientes hospitalizados en los servicios médicos dentro de un hospital de alta especialidad. [Tesis]. Universidad Nacional Autónoma de México
- Organización Panamericana de la Salud.(2011) Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Washington, D. C.: OPS.Consultado 19 septiembre 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/en/search/r?keys=buenas+paracticas+de+farmacovigilancia+para+las+americas>
- Osorio F.(2019) Atención farmacéutica en trasplante renal en una unidad médica de alta especialidad. [Tesis]. Universidad Nacional Autónoma de México
- Otero, M., Martín, R., Robles, M., & Codina, C. (2002). Errores de medicación. En Farmacia hospitalaria (pp. 713–747.). Sefh. <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Fichero07.pdf>
- Praga, M., & González, E. (2010). Acute interstitial nephritis. *Kidney international*, 77(11), 956–961. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/ki.2010.89>
- Pruchnicki, M. C., & Dasta, J. F. (2002). Acute renal failure in hospitalized patients: part I. *The Annals of pharmacotherapy*, 36(7-8), 1261–1267. <https://doi.org/10.1345/aph.1A339>
- Red panamericana de armonización de la reglamentación farmacéutica (Red PARF). (2008). Buenas prácticas de farmacovigilancia para las américas Documento para la opinión pública. OPS. [Consultado 15 diciembre 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/3_GT_VConferencia Farmacovigilancia.pdf](https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/3_GT_VConferencia_Farmacovigilancia.pdf)
- Rosete, A. (2011). Farmacovigilancia en instituciones de salud. *Rev Invest Med Sur Mex*, Julio-Septiembre, 18(3), 102–110. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2011/ms113b.pdf>
- Schlender, J. F., Meyer, M., Thelen, K., Krauss, M., Willmann, S., Eissing, T., & Jaehde, U. (2016). Development of a Whole-Body Physiologically Based Pharmacokinetic Approach to Assess the Pharmacokinetics of Drugs in Elderly Individuals. *Clinical pharmacokinetics*, 55(12), 1573–1589. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s40262-016-0422-3>



- Sola M, Pagán F, García E.(2011). Fármacos en insuficiencia renal y hepática. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha En: SESCOAM [consultado 20 septiembre 2020. . Disponible en: <https://sanidad.castillalamancha.es>
- Taber, S. S., & Pasko, D. A. (2008). The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. *Expert opinion on drug safety*, 7(6), 679–690. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1517/14740330802410462>
- Tejada Cifuentes, F. (2010). Hepatotoxicidad por fármacos. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 3(3), 177-191.
- The American Kidney Fund. Acute kidney injury AKF. (2020) consultado 14 noviembre 2020. Disponible en: <https://www.kidneyfund.org/kidney-disease/kidney-problems/acute-kidneyinjury.html>
- Tres, J.(2006). Interacción entre fármacos y plantas medicinales Interaction between medicines and medicinal plants. *An. Sist. Sanit. Navar*, 29, 233. <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v29n2/revision3.pdf>
- Ulrich R. G. (2007). Idiosyncratic toxicity: a convergence of risk factors. *Annual review of medicine*, 58, 17–34. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1146/annurev.med.58.072905.160823>
- Uppsala Monitoring Centre.(2019). Glossary of Pharmacovigilance Terms. En: *Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*. Elsevier. p. 139–47.
- Urzal, J., Pedro, A. B., Oliveira, I. F., Romero, I., Achega, M., Correia, I., Aldomiro, F., & Augusto, J. (2019). Inappropriate Prescribing to Elderly Patients in an Internal Medicine Ward. *Acta medica portuguesa*, 32(2), 141–148. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.20344/amp.10683>
- Welch, H. K., Kellum, J. A., & Kane-Gill, S. L. (2018). Drug-Associated Acute Kidney Injury Identified in the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *Pharmacotherapy*, 38(8), 785–793. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/phar.2152>
- World Health Organization. (2002). The importance of pharmacovigilance safety monitoring of medicinal products. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42493/a75646.pdf>



- World Health Organization.(2006). The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool. Francia: WHO. consultado 19 septiembre 2020. Dsponible en: <https://www.who.int/hiv/pub/pharmacovigilance/safety/en/>
- Yew, W. W., Chang, K. C., & Chan, D. P. (2018). Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(8), e02637-17. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1128/AAC.02637-17>



CAPÍTULO X

ANEXOS



ANEXO I: Tipos de errores de medicación. Adaptación española de la clasificación del NCCMERP.

TIPOS DE ERROR DE MEDICACIÓN
1.- Medicamento erróneo 1.1.- Selección inapropiada del medicamentos 1.1.1.- Medicamento inapropiado para el diagnóstico a tratar 1.1.2.- Historia previa de alergia o efecto adverso para esa medicación 1.1.3.- Medicamento contraindicado (a) 1.1.4.- Medicamento inapropiado para el paciente por edad, situación clínica, etc. 1.1.5.- Duplicidad terapéutica 1.2.- Medicamento innecesario (b) 1.3.- Transcripción/Dispensación/Administración de medicamento diferente al prescrito
2.- Omisión de medicamento o dosis (c) 2.1.- Falta de prescripción de un medicamento necesario (d) 2.2.- Omisión en la transcripción 2.3.- Omisión en la dispensación 2.4.- Omisión en la administración
3.- Dosis incorrecta 3.1.- Dosis mayor a la correcta 3.2.- Dosis menor a la correcta 3.3.- Dosis extra
4.- Frecuencia de administración errónea
5.- Forma farmacéutica errónea
6.- Error de preparación, manipulación y/o acondicionamiento
7.- Técnica de administración incorrecta (e)
8.- Via de administración errónea
9.- Velocidad de administración incorrecta
10.- Hora de administración incorrecta (f)
11.- Paciente erróneo
12.- Duración del tratamiento incorrecto 12.1.- Duración mayor de la correcta 12.2.- Duración menor de la correcta (g)
13.- Monitorización insuficiente del tratamiento 13.1.- Falta de revisión clínica 13.2.- Falta de control analítico 13.3.- Interacción medicamento-medicamento 13.4.- Interacción medicamento-alimento
14.- Medicamento deteriorado (h)
15.- Falta de cumplimiento por el paciente
16.- Otros a) incluye interacciones contraindicadas b) prescribir/administrar medicamento para el que no hay indicación c) excluye si el paciente rehusa a tomar el medicamento voluntariamente d) incluye la falta de profilaxis así como el olvido de un medicamento al escribir la orden médica e) incluye fraccionar o triturar inapropiadamente formas sólidas orales f) incluye la administración fuera del intervalo programado en cada institución para administración horaria g) incluye la retirada precoz del tratamiento h) incluye medicamento caducado, mal conservado, etc.

Otero, MJ., Martín, R., Robles, MD, Codina, C. Errores de medicación. En: sefh, editor. Farmacia Hospitalaria. España: sefh; 2002. p. 713-747.



Categorías de gravedad de los errores de medicación del NCCMERP

CATEGORÍA		DEFINICIÓN
Error potencial o no error	Categoría A	Circunstancias o incidentes con capacidad de causar error
Error sin daño ¹	Categoría B	El error se produjo, pero no alcanzó al paciente ²
	Categoría C	El error alcanzó al paciente, pero no le causó daño
	Categoría D	El error alcanzó al paciente y no le causó daño, pero precisó monitorización ³ y/o intervención para comprobar que no había sufrido daño
Error con daño	Categoría E	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó intervención ⁴
	Categoría F	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó o prolongó la hospitalización
	Categoría G	El error contribuyó o causó daño permanente al paciente
	Categoría H	El error comprometió la vida del paciente y se precisó intervención para mantener su vida ⁵
Error mortal	Categoría I	El error contribuyó o causó la muerte del paciente

1 Daño: alteración temporal o permanente de estructuras o funciones físicas, emocionales o psicológicas y/o el dolor resultante de ellas que precise intervención.
2 Un "error por omisión" alcanza al paciente.
3 Monitorización: observación o registro de datos relevantes fisiológicos o psicológicos.
4 Intervención: cualquier cambio realizado en la terapia o tratamiento médico o quirúrgico.
5 Intervención necesaria para mantener la vida del paciente: incluye el soporte vital cardiovascular y respiratorio (desfibrilación, intubación, etc).

Otero, MJ., Martín, R., Robles, MD, Codina, C. Errores de medicación. En: sefh, editor. Farmacia Hospitalaria. España: sefh; 2002. p. 713-747.



ANEXO II Algoritmo de naranjo

Preguntas	SI	NO	Desconocido
1. ¿EXISTE evidencia previas concluyente sobre esta reacción?	1	0	0
2. ¿Se PRODUJO la SRAM después de la administración del medicamento sospechoso?	2	-1	0
3. ¿MEJORÓ la SRAM al suspender el medicamento o al administrar un antagonista?	1	0	0
4. ¿Se produjo READMINISTRACIÓN positiva?	2	-1	0
5. ¿Existen CAUSAS ALTERNATIVAS que pudieran causar la SRAM?	-1	2	0
6. ¿Ocurrió la RAM después de administrar PLACEBO?	-1	1	0
7. ¿Se DETECTÓ el medicamento en fluidos corporales en concentraciones tóxicas?	1	0	0
8. ¿Ocurrió VARIACIÓN en la intensidad de la reacción cuando se vario la dosis del medicamento?	1	0	0
9. ¿Ha experimentado el paciente una REACCIÓN SIMILAR en exposiciones previas al medicamento u otro similar?	1	0	0
10. ¿Se confirmó la SRAM mediante alguna EVIDENCIA OBJETIVA?	1	0	0
PUNTUACION TOTAL			

Naranjo et al. Clin Pharmacol Ther 1981, 30:239-45

Anexo III: Clasificaciones de lesión hepática y lesión renal

Lesión hepática

Patrón de lesión hepática	Características
Colestático	Una elevación de la fosfatasa alcalina (ALP) 2 veces mayor del límite superior normal y/o un R menor o igual de 2.
Hepatocelular	ALT 2 veces mayor del límite superior normal y/o R mayor de 5.
Mixto	ALT 2 veces mayor del límite superior normal, con R entre 2 y 5.

Donde:

$$R = \frac{\text{ALT del paciente/Límite superior normal de ALT}}{\text{ALP del paciente/Límite superior normal de ALP}}$$

Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol. 1990;11(2):272-6. Doi: 10.1016/0168-8278(90)90124-a.



Lesión renal

Tratamiento	Tipo de lesión	Características
No tratamiento	R Riesgo	Ficticio: < volumen urinario 0.5 mL/kg/hora por 6 horas > Creatina sérica x 1.5 < Filtración glomerular 25% Verdadero: filtración glomerular < 15 mL/min
	I Lesión	Ficticio: < volumen urinario < 0.5 mL/kg/hora por 12 horas > Creatina sérica x 2 < Filtración glomerular 50% Verdadero: filtración glomerular < 15 mL/min
	F Falla	Ficticio: < volumen urinario < 0.3 mL/kg/hora por 12 horas o más Verdadero: (?) > Creatina sérica x 3 < Filtración glomerular 75% Verdadero: filtración glomerular < 15 mL/min
Diálisis temprana	L Pérdida	Ficticio: si no hay biopsia renal, no se puede determinar la lesión Verdadero: biopsia renal para determinar el tipo de lesión cuando hay oliguria o anuria por más de 4 semanas
Diálisis crónica Trasplante	E Enfermedad renal terminal	Enfermedad renal previa: Filtración glomerular disminuida previa con manifestaciones de uremia posterior a riesgo, injuria o falla con más de tres meses de duración. Gabinete (US, gammagrama renal) riñones disminuidos de tamaño y biopsia renal, demostrando daño glomerular

de León Ponce, M. A. D., Garduño J. C. B., Magaña G. A. Clasificaciones de la insuficiencia renal aguda. Medicina Crítica 2014; 28 (1) 28-31.



ANEXO IV: Clasificación ATC de medicamentos

A	Aparato digestivo y metabolismo
B	Sangre y órganos hematopoyéticos
C	Aparato cardiovascular
D	Dermatología
G	Aparato genitourinario y hormonas sexuales
H	Hormonas de uso sistémico, excepto las sexuales
J	Antiinfecciosos por vía general
L	Terapia antineoplásica
M	Aparato musculoesquelético
N	Sistema nervioso central
P	Parasitología
R	Aparato respiratorio
S	Órganos de los sentidos
V	Varios

Ruiz, D. "Estudio de utilización de medicamentos. Cuestión de recursos, economía y salud." Farmacia Profesional 1 (2011): 28-35.

ANEXO V:

Clasificación de valores de referencia de las pruebas de Química sanguínea de acuerdo con el grado de alerta: Precaución, atención y alerta.

	QUÍMICA SANGUÍNEA		PRECAUCIÓN		ATENCIÓN		ALERTA	
	M	F	M	F	M	F	M	F
CREATININA	0.70-1.20 mg/dL	0.0-0.90 mg/dL	1.2-1.8 mg/dL	0.9-1.35 mg/dL	1.8-2.4 mg/dL	1.35-1.8 mg/dL	2.4 - ≥3.6 mg/dL	1.8 - ≥ 2.7 mg/dL
UREA	16-48 mg/dL		48-72 mg/dL		72-96 mg/dL		96 - ≥ 144 mg/dL	
ALBÚMINA	4.0-4.9 g/dL		3-4 g/dL		2-3 g/dL		<2 g/dL	
BILIRRUBINA TOTAL	0.0-1.40 mg/dL	0.0-0.90 mg/dL	1.40-2.1 mg/dL	0.9-1.35 mg/dL	2.1-2.8 mg/dL	1.35-1.8 mg/dL	2.8 - ≥ 4.2 mg/dL	1.8 - ≥ 2.7 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA	0.0-0.30 mg/dL		0.30-0.45 mg/dL		0.45 -0.60 mg/dL		0.60 - ≥0.90 mg/dL	
BILIRRUBINA INDIRECTA	0.0-0.80 mg/dL		0.80-1.2 mg/dL		1.2-1.6 mg/DI		1.6 mg/dL - ≥ 2.4 mg/dL	
ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST)	0-40 U/L	0-32 U/L	40-60 U/L	32-48 U/L	60-80 U/L	48-64 U/L	80 - ≥ 120 U/L	64 - ≥ 96 U/L
ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT)	2-41 U/L	2-33 U/L	41-61 U/L	33-49 U/L	61-82 U/L	49-66 U/L	82 - ≥ 123 U/L	66 - ≥ 99 U/L
GAMMA GLUTAMIL-TRANSPEPTIDASA (GGT)	8-61 U/L	5-36 U/L	61-91 U/L	36-54 U/L	91-122 U/L	54-72 U/L	122 - ≥ 183 U/L	72 - ≥ 108 U/L
FOSFATASA ALCALINA (FAL)	40-129 U/L	35-104 U/L	129-193 U/L	104-156 U/L	193-258 U/L	156-208 U/L	258 - ≥ 387 U/L	208 - ≥ 312 U/L
NITRÓGENO URÉICO EN SANGRE (BUN)	5-23 mg/dL		23-34 mg/dL		34-46 U/L		46 - ≥ 69 U/L	



Formato 2: Intervenciones Farmacéuticas



INTERVENCIONES DEL SERVICIO DE FARMACOVIGILANCIA Y FARMACIA HOSPITALARIA



#	FECHA	SERVICIO	CAMA	MOTIVO	META

Formato 3: Errores de medicación

		INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ" ERROR DE MEDICACIÓN															
		* FECHA: / /															
CAMA: _____		NSS: _____				NOMBRE: _____				F M							
EDAD: _____		PESO: _____		TALLA: _____													
SERVICIO : _____				INGRESO: / /				DX: _____		ALERGIAS: _____							
COMORBILIDAD: _____																	
Descripción del error*																	
GRAVEDAD	ERROR POTENCIAL		ERROR SIN DAÑO				ERROR CON DAÑO				ERROR MORTAL						
	A	<input type="radio"/>	B	<input type="radio"/>	C	<input type="radio"/>	D	<input type="radio"/>	E	<input type="radio"/>	F	<input type="radio"/>	G	<input type="radio"/>	H	<input type="radio"/>	I
TIPO DE ERROR*	Omisión en transcripción	Dosis Incorrecta	Duplicidad terapéutica	Frecuencia de admin. errónea	Medicamento contra-indicado	Error de preparación, manipulación, acondicionamiento	Vía de admin. Errónea	Velocidad de admin. Errónea	Falta de controles analíticos	Paciente equivocado	Medicamento deteriorado	OTRO:					
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
CAUSAS Y FACTORES QUE CONTRIBUYERON, DECRIBIR AMPLIAMENTE																	
Problemas en la Interpretación de las prescripciones			<input type="radio"/>				Falta de normalización de procedimientos			<input type="radio"/>							
Confusión en el nombre/ apellidos del paciente			<input type="radio"/>				Sistemas de comunicación/ información deficientes			<input type="radio"/>							
Confusión en nombre de medicamentos			<input type="radio"/>				Desabastecimiento			<input type="radio"/>							
Problemas con el etiquetado o envasado			<input type="radio"/>				Sistemas de preparación/ dispensación deficientes			<input type="radio"/>							
Problemas con equipos de dispensación, preparación, administración			<input type="radio"/>				Falta de información a los pacientes sobre medicamentos			<input type="radio"/>							
Factores Humanos			<input type="radio"/>				Personal que labora			<input type="radio"/>							
OTRO:			<input type="radio"/>	Situación de emergencia			<input type="radio"/>										
OTRO:			<input type="radio"/>	OTRO:			<input type="radio"/>										
(*) Campos obligatorios																	

