

T
938

 XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACIÓN
ARCHIVO HISTÓRICO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: ATENCIÓN Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

**“IDENTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS POTENCIALES A MEDICAMENTOS
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON PADECIMIENTOS CARDIOVASCULARES
EN EL HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE”**

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

QFB. ERIK HERNÁNDEZ OREANO
MATRÍCULA: 204385917

COMITÉ TUTORIAL

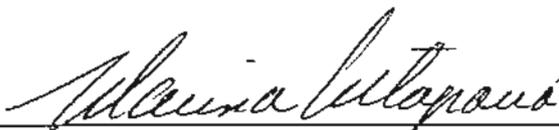
TUTOR: DR. JAIME KRAVZOV JINICH
ASESORA: DRA. MARINA ALTAGRACIA MARTÍNEZ
ASESORA: DRA. MA. DEL ROSARIO CÁRDENAS ELIZALDE

AGOSTO, 2009

FIRMAS DE CONFORMIDAD DEL COMITÉ TUTORIAL



TUTOR: DR. JAIME KRAVZOV JINICH



ASESORA: DRA. MARINA ALTAGRACIA MARTÍNEZ



ASESORA: DRA. MARÍA DEL ROSARIO CÁRDENAS ELIZALDE



ALUMNO: QFB ERIK HERNÁNDEZ OREANO
MATRICULA: 204385917

TÍTULO DEL PROYECTO

IDENTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS POTENCIALES A MEDICAMENTOS
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON PADECIMIENTOS CARDIOVASCULARES
EN EL HOSPITAL REGIONAL 1^o DE OCTUBRE

JURADO DEL EXAMEN DE GRADO



PRESIDENTE (A)

Everardo Viquez M.

VOCAL



SECRETARIO (A)

RESUMEN

La farmacovigilancia es una disciplina científica orientada a estudios de riesgos/beneficio de los medicamentos; juega un papel importante al momento de tomar decisiones farmacoterapéuticas en la utilización de los medicamentos

Los pacientes hospitalizados con problemas cardiovasculares son más susceptibles a presentar reacciones adversas a los medicamentos (RAMs), debido a las comorbilidades asociadas. Esto origina que la farmacoterapia sea compleja debido al aumento en el número de agentes farmacológicos para el tratamiento de las enfermedades.

En México no existe información confiable acerca de los usos y cualidades de las asociaciones medicamentosas en el paciente hospitalizado. Por ello se desconoce la magnitud de la polifarmacia, la evaluación de la prescripción, la frecuencia de interacciones medicamentosas y su consecuencia en la evolución de la enfermedad, además el costo que genera al sistema de salud.^{1,2}

En el presente estudio se analizaron expedientes clínicos con la finalidad de evaluar el patrón de prescripción e identificar posibles interacciones medicamentosas que ocasionaran algún daño potencial en el paciente hospitalizado.

Objetivo. Identificación de reacciones adversas potenciales a los medicamentos en pacientes con padecimientos cardiovasculares en el Hospital Regional 1^o Octubre.

Metodología. Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, y analítico en pacientes hospitalizados durante los meses de marzo, abril y mayo del 2007 en el servicio de cardiología. Se analizaron 189 expedientes/pacientes mayores de 20 años, los datos fueron recolectados con un perfil farmacoterapéutico y capturados en una base de datos del programa estadístico SPSS versión 12. Los datos obtenidos se les realizó análisis estadístico: univariado, bivariado y multivariado.

Resultados. Las RAMs potenciales fueron: hemorragia, hiperkalemia, hipoglucemia, hiperglucemia, hipotensión, bradicardia, náuseas y vómito. El sistema gastrointestinal fue el órgano potencialmente afectado. El número de medicamentos prescritos por paciente resultó ser la única variable estadísticamente significativa para el índice de calidad de la prescripción ($p < 0.05$).

AGRADECIMIENTOS

Para la elaboración de este trabajo, se conto con la colaboración de muchas persona e instituciones a las cuales quiero agradecer sinceramente.

En primer lugar quiero agradecer a la UAM- Xochimilco por la oportunidad brindada a la adquisición del conocimiento y a todos mis maestros que formaron parte de mi formación profesional y personal.

A CONACYT por el apoyo económico para la realización de este proyecto. Número de becario 198518

A COFEPRIS y UNAM por permitirme el acceso a la base de datos.

Al ISSSTE que me abrió las puertas para la realización de este proyecto.

Al Hospital Regional 1^o Octubre, por permitirme el acceso a la información que conforma este trabajo.

De manera especial, agradezco al Dr. Eduardo Meaney y a la Dra. Alejandra Meaney por todo su apoyo, su amistad y orientación durante mi estancia en esta institución.

A los médicos especialistas y el personal de enfermería que colaboran en el servicio de cardiología, que amablemente aceptaron colaborar con este trabajo.

A los médicos residentes de cardiología, Zempoalteca, Galván, Zambrano, Vidal, Mendoza, Salgado, Pruneda, Duran, Garcia, Martínez, Raudry, González, Macías, y Narváez. Por su apoyo incondicional, su amistad y colaboración.

A mis amigos por compartir buenos momentos y ayuda desinteresada, especialmente, José Antonio, Mario, Brenda, Erika y Gaby

DEDICATORIA

A mis maestros: Jaime Kravzov, Marina Altagracia y Rosario Cárdenas por su paciencia, amistad, calidad humana y guía en la elaboración de este trabajo.

A la maestra Laura Vázquez por su orientación y flexibilidad en la realización de este trabajo y por compartir sus conocimientos.

A mis padres que en paz descansen, por la oportunidad de vivir una vida tan maravillosa, llena de retos y de gratitud.

A mis hermanos, por su comprensión, apoyo moral e incondicional, que siempre me han brindado y han hecho de mí, una persona de bien.

A mi familia, por su compañía y amor

A mis sinodales, por sus comentarios e interés en esta tesis

A todos muchas gracias

Índice

	Página
I. Introducción	1
II. Antecedentes	4
2.1 Farmacovigilancia	4
2.2 Definición farmacovigilancia	5
2.3 Sistema de farmacovigilancia	5
2.4 Principales metas de la farmacovigilancia	9
2.5 Evento adverso (EA)	10
2.6 Reacciones adversas medicamentosas (RAM)	10
2.7 Definiciones de tipos de RAMs	16
2.8 Mecanismos relacionados a las RAMs	19
2.9 Identificación de grupo de riesgos	20
2.10 Estudio de RAMS	24
2.11 Costo económico de RAMs	25
2.12 Estudio de Señales	26
2.13 Interacciones medicamentosas	30
2.14 Sistema cardiovascular	41
2.15 Enfermedades cardiovasculares	43
2.16 Errores de Prescripción	53
III. Planteamiento del problema	59
IV. Hipótesis	60
V. Objetivos	61
VI. Material y métodos	62
6.1 Datos demográficos y socioeconómicos del ámbito de estudio	62
6.2 Características socioeconómicas de los pacientes	62
6.3 Diseño del estudio	63
6.4 Diseño estadístico	67
VII. Resultados y Discusión de resultados	71
7.1 Género	71
7.2 Edad	72
7.3 Lugar de nacimiento	73

7.4	Lugar de residencia	74
7.5	Ocupación de los pacientes en estudio	75
7.6	Alergias reportadas en el expediente	76
7.7	Contraindicaciones potenciales	78
7.8	Número de diagnósticos	80
7.9	Diagnósticos con mayor frecuencia en las prescripciones (CIE).	81
7.10	Número de medicamentos prescritos	83
7.11	Frecuencia de fármacos más prescritos de acuerdo ATC	84
7.12	Número de prescripciones con clase terapéutica (ATC)	86
7.13	Clase terapéutica más prescrito en el servicio de cardiología.	88
7.14	Errores encontrados en las prescripciones (4 variables)	89
7.15	Frecuencia de interacciones potenciales fármaco-fármaco	91
7.16	Las 27 interacciones potenciales de mayor frecuencia	93
7.17	Lista de RAMs potenciales identificadas	96
7.18	Número de RAMs potencial con severidad	101
7.19	Diferentes órganos y sistemas afectados por RAMs	103
7.20	Severidad de las RAMs potenciales	104
7.21	Número de pacientes con riesgo de presentar RAMs	105
7.22	Calificación final de las prescripciones	106
7.23	Resultados del análisis bivariado	107
7.24	Resultados del análisis multivariado	108
7.25	Categoría del índice de RAMs	109
VIII.	Conclusiones	110
	Recomendaciones	111
IX	Bibliografía	112
X	Anexos	120

I. INTRODUCCIÓN

La Guía E2A de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) establece que una reacción adversa medicamentosa (RAM) es una respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencional y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, o el tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica.¹

Los pacientes hospitalizados son más susceptibles a presentar RAMs, debido a las enfermedades que sufren y sobre todo al número de fármacos que reciben, estos presentan con frecuencia reacciones adversas de diferentes grados de severidad a los medicamentos.²

Se ha estimado en estudios de meta-análisis una variación en la frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos relacionados con la admisión de pacientes en hospitales, en un rango de 2.4 a 6.4 % en países occidentales.³⁻⁵ El 1.5 a 35 % de los pacientes que experimentan una reacción adversa durante la hospitalización.⁶

Aproximadamente el 80% de RAMs que ocurren durante la admisión y hospitalización son reacciones tipo A —dosis dependiente, lo cual sugiere que son predecibles en base a la acción farmacológica del fármaco.³ La incidencia y frecuencia de reacciones adversas medicamentosas encontradas en diversos estudios varía como resultado de las diferentes metodologías, las definiciones, los sistemas de reportes de señales, y la exactitud en la búsqueda de información empleadas para detectar y evaluar las RAMs.⁷

La consideración en la seguridad de los medicamentos en grupos especiales como son los niños, las mujeres embarazadas y los ancianos puesto que tienen diferentes estados fisiológicos o diferencias en la función de los órganos que lo predisponen a efectos farmacológicos, esto incluye la variación individual en los perfiles genéticos, el sistema inmune, las rutas metabólicas de fármacos y las interacciones, que son factores importantes en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos.⁸

Algunos medicamentos pueden interactuar de diferentes formas: fármaco-fármaco, fármaco-alimento y fármaco-sustancia (alcohol), lo cual se estima que son responsables entre el 6 y 30 % de RAM y otros factores de riesgo que no salen a la luz hasta los años posteriores a la comercialización de un medicamento.^{9,10}

Las reacciones adversas a los medicamentos contribuyen a las enfermedades iatrogénicas. Esto se debe a que complican la existencia de enfermedades, afectan la calidad de vida y pueden prolongar la estancia hospitalaria.¹¹

Los problemas referentes al uso de medicamentos pueden ser farmacológicos, patológicos, epidemiológicos y legales.

La farmacovigilancia se enfoca a los efectos nocivos e interacciones, así como a problemas referentes; a la ineficacia, el uso inadecuado, la falsificación, la dependencia o el daño de los medicamentos. Este sistema distingue entre el uso apropiado e inadecuado del medicamento, los problemas relativos a la dosis (tipo A) y sin relación a la dosis (tipo B). Dicha clasificación puede servir como herramienta educativa y puede ser útil al elegir un método de estudio para el diseño de estrategias eficaces en farmacovigilancia.⁹

En México, a pesar de algunos esfuerzos aislados y de la existencia de un Sistema Nacional de Farmacovigilancia, no existe información confiable, proporcionada por estudios prospectivos y observacionales, acerca de los usos y cualidades de las asociaciones medicamentosas en el paciente hospitalizado. Por ello se desconoce la magnitud de la polifarmacia, tipos y frecuencia de asociaciones de medicamentos, así como el grado de las interacciones y su consecuencia en la evolución de la enfermedad en tratamiento,¹² además de la repercusión en la salud de los pacientes y el costo que genera al sistema de salud.⁷

La farmacovigilancia es una disciplina científica orientada a estudios de riesgos/ beneficio de los medicamentos; juega un papel importante al momento de tomar decisiones farmacoterapéuticas en la utilización de los medicamentos que puede ser individual, regional, nacional e internacional. También propicia cambios importantes en los sistemas de regulación, en la distribución y monitoreo de medicamentos.¹³

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en México.¹⁴ La epidemiología cardiovascular se caracteriza por tener una etiología multifactorial, los factores de riesgo cardiovascular se potencian entre si y las comorbilidades asociadas: la hipertensión, las enfermedades de la arteria coronaria, la diabetes *mellitus* y la dislipidemia. Esto origina que la farmacoterapia sea compleja debido al aumento en el número de agentes farmacológicos. La identificación de los principales factores de riesgo modificables de las enfermedades cardiovasculares permite su prevención ¹⁵

II. ANTECEDENTES

2.1 Antecedentes de farmacovigilancia

Las reacciones adversas producidas por medicamentos no constituyen una novedad. El origen de la preocupación por las consecuencias en el uso de los medicamentos es tan antiguo como la propia existencia de los fármacos. Cualquier sustancia con actividad farmacológica potencial, puede actuar como un remedio pero también puede causar daño.

Las décadas treinta y cuarenta, la introducción terapéutica de las sulfamidas y de la penicilina marca el inicio de la farmacoterapéutica moderna. Desde entonces se conocía la posibilidad de que los medicamentos podían producir efectos adversos, ya que se habían descrito casos de anemia aplásica o de granulocitosis atribuibles a medicamentos.¹⁶

La primera advertencia grave sobre los riesgos de los medicamentos tiene lugar en los Estados Unidos en 1937, cuando un elixir de sulfonamida produjo la muerte de 107 personas por insuficiencia renal, en su mayoría niños, debido al uso de dietilenglicol como disolvente en su preparación.¹⁷ Dicho episodio provoca que se dicten normas legales regulatorias para supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su distribución.

El caso del dietilenglicol dió origen a la Food and Drug Administration (FDA), la primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo.

Un desastre terapéutico posterior, en noviembre de 1961, el Dr. Wilhelm Lenz en una reunión de la Sociedad de Pediatría de Renania en Alemania, sugirió la asociación entre la malformación congénita y el uso de un medicamento durante el embarazo: la talidomida, un nuevo hipnosedante al que se le atribuía una mayor seguridad que a los barbitúricos, ocasionó una epidemia de focomelia entre hijos de madres que habían utilizado la talidomida durante los primeros meses de embarazo.¹⁸ El número de casos de focomelia pudo haber

sido de unos 4000 en todo el mundo, y de los casos reportados el 15% fallecieron.¹⁹

El desastre de la talidomida cambio de forma fundamental el desarrollo de la investigación farmacológica. Los gobiernos empezaron a exigir a las compañías farmacéuticas nuevas y más exhaustivas pruebas de toxicidad, teratogenicidad y carcinogenicidad en animales. Se comenzó a exigir ensayos clínicos más controlados como prueba necesaria de eficacia y seguridad de los medicamentos para autorizar su comercialización.¹²

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció como parte de sus programas y objetivos, velar por la seguridad de los medicamentos y propuso que se pusieran en marcha sistemas que permitieran hacer un diagnóstico rápido de estos efectos no deseados.

2.2 Definición de farmacovigilancia

La Organización Mundial de la Salud define farmacovigilancia como la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes.²⁰

2.3 El sistema de farmacovigilancia

La farmacovigilancia comprende los procesos de monitoreo por largos periodos de tiempo de los medicamentos para identificar, evaluar, responder y comunicar los posibles riesgos en el uso de los tratamientos farmacológicos una vez comercializados y tomar una acción subsecuente para optimizar el balance entre el beneficio y el riesgo de los medicamentos. Por lo tanto, la farmacovigilancia está orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o incluso suspender su uso cuando esto no sea posible²⁰

Recientemente, se ha sugerido que la farmacovigilancia debería hacer más énfasis en el conocimiento de la seguridad de los medicamentos que demostrar el daño de los mismos.²¹

Mientras que se tiene una buena idea de la eficacia de los medicamentos basado sobre la planeación metodológica y estudios clínicos controlados, los conocimientos de los aspectos negativos de la terapia es limitada. Particularmente, para los medicamentos nuevos. Los estudios clínicos dan información pero solamente de las reacciones adversas más comunes y estos son los que mejor se conocen antes de que un medicamento sea liberado al mercado; frecuentemente, para el uso en categorías de pacientes diferentes a la población general. Dicha población difiere de los individuos incluidos durante las fases de los estudios clínicos.

Una vez comercializados los medicamentos son utilizados en un número mayor de pacientes, que incluye ancianos, niños, mujeres embarazadas y pacientes con otras enfermedades u otros tratamientos. Por lo tanto, la farmacovigilancia es reconocida como una actividad de vigilancia en la seguridad de los medicamentos después de su comercialización, sin embargo, un diseño apropiado de las diferentes fases de estudios clínicos pueden incrementar la predicción de efectos adversos.²²

Como se mencionó anteriormente, los sistemas de farmacovigilancia son recientes para recolección de datos relevantes de rutina en todos los pacientes expuestos a los medicamentos. La recolección de datos en la etapa postcomercialización no sólo proporcionan evidencias de casualidad, los datos no podían cuantificar para estimar el nivel del riesgo posible.

En etapas recientes se han utilizados los métodos complementarios de farmacoepidemiología para probar hipótesis y estimar incidencias.

Actualmente se están usando los sistemas de monitoreo de prescripción, reporte de casos publicados, y los sistemas de registros de bases de datos de información del sistema de salud. En donde estas bases pueden ser usadas

para la detección de señales, y seguimiento en poblaciones relativamente amplias.²²

En los sistemas de manejo de información están involucradas otras disciplinas con altos estándares dentro de la medicina, la salud pública y las sub-especialidades. La comunicación de riesgos empieza a desarrollarse con una visión amplia hacia las nuevas metodologías para aplicarlas en la detección de señales basadas sobre los reportes espontáneos.

La industria farmacéutica y autoridades regulatorias han estado colaborando bajo las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Science, CIOMS) y la Conferencia Internacional sobre Armonización (International Conference on Harmonisation, ICH) para incrementar el intercambio de datos estandarizados de farmacovigilancia a nivel mundial.²²

La mayoría de los países europeos han puesto en marcha programas de alcance nacional donde se registran los efectos adversos de los medicamentos. Y siguiendo la recomendación de la ICH, la fase IV se divide en dos niveles: el primero denominado, especificaciones de farmacovigilancia, en el que se determinan los riesgos establecidos, los riesgos potenciales identificados en los estudios toxicológicos, el riesgo a la población en general y algunas situaciones no estudiadas antes de que el fármaco salga al mercado; el segundo nivel es el plan de farmacovigilancia que se deriva del documento anterior. El monitoreo es constante, en particular de los efectos adversos que es la base para la aplicación y comercialización de los fármacos.²³

Un riesgo importante de un medicamento requiere una buena vigilancia de post comercialización rigurosa la cual incluye una filosofía integral de la seguridad del fármaco, origen de datos de calidad, buenas prácticas y habilidades científicas, la salida de productos específicos, decisiones claras y puntuales, planes de acción apoyados en datos correctos, procesos principales documentados y claros; mediante el cumplimiento de la utilización sistematizada de los procedimientos normalizados de operación.²⁴

La última meta de la farmacovigilancia es el uso racional y seguro de los medicamentos, a menudo la única información sobre ciertos medicamentos que reciben los médicos procede de la industria farmacéutica, por lo que puede carecer de imparcialidad; resulta, por lo tanto, esencial proporcionar información independiente mediante boletines sobre medicamentos, la formación de comités regulativos en el manejo y consumo de los medicamentos.

La evaluación de seguridad, la comunicación de riesgos y la prescripción influenciada son difíciles de lograr; las evaluaciones científicas de la calidad de la prescripción de medicamentos y el impacto de la farmacovigilancia sobre la mejora en la prescripción es una misión con su propia metodología, dificultades y cambios.⁹ Finalmente, la farmacovigilancia es crítica para la toma de decisiones acertadas en el tiempo correcto, así como en todos los análisis de riesgo, el juicio tiene que ser hecho basado sobre información científica disponible.²⁵ Por lo tanto, esto permite que la farmacovigilancia sea un elemento clave para que los sistemas de regulación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resulten eficaces.¹¹

2.4 Las principales metas de la farmacovigilancia^{13,26}

- Identificar y cuantificar las reacciones adversas a los medicamentos no conocidas, previamente durante el estudio clínico controlado.
- Identificar subgrupos de pacientes en riesgo de sufrir RAM relacionada a la dosis, edad, género y las enfermedades graves.
- Monitoreo continuo sobre la seguridad de un producto durante su uso para asegurar que el beneficio sea mayor que el riesgo aceptable.
- Comparar perfiles de las RAMs dentro de una misma clase terapéutica.
- Detectar prescripciones y vías de administración inapropiadas.
- Elucidar mecanismos que son causa de RAMs mediante las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas.
- Detectar interacciones fármaco-fármaco significativas entre nuevos productos.
- Comunicar información apropiada a los profesionales de la salud.
- Permitir la impugnación de falsos positivos de las señales de las RAMs originadas por los profesionales de la salud y los reportes espontáneos.
- Hacer uso racional y seguro de los medicamentos.

2.5 Evento adverso (EA)

Un evento adverso es cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de investigación clínica a quién se le administró un medicamento y que no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento.^{27,28}

Lo anterior se refiere a cualquier signo, síntoma, síndrome o enfermedad que aparece o empeora en un sujeto (incluyendo resultados anormales de estudios de laboratorio y (o) de gabinete) durante o posterior al uso de un medicamento o producto.

Un evento adverso puede ocurrir durante el uso de un medicamento en la práctica profesional, en la sobredosificación del fármaco sea, está accidental o intencional, en el retiro y abuso de un medicamento, en la falta de acción farmacológica esperada, en la exposición durante el embarazo, el puerperio y la lactancia, de acuerdo con estándares internacionales.¹

2.6 Reacción adversa medicamentosa (RAM)

Es cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a la dosis empleada en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.²⁸

El principal objetivo de los sistemas de farmacovigilancia es detectar las RAMs, excepcionalmente, se pueden descubrir efectos benéficos de los medicamentos que no se encontraron previamente a través de los diferentes métodos de estudios clínicos.

a) Reacción adversa inesperada (RAI)

Es una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información contenida en la etiqueta o en la información para prescribir del producto, ni en la documentación presentada para su registro además, que no es posible inferirla de su actividad farmacológica.^{27,28}

Son precisamente las RAI, las de muy baja frecuencia y que no fueron previamente descritas dentro de las características del producto o en la ficha técnica, las que interesan más a un sistema de farmacovigilancia.²⁰

Ante el surgimiento de un probable efecto adverso imputable a un fármaco, el médico tratante es el responsable de recolectar los datos: duración, intensidad, frecuencia, gravedad y relación causal con el tratamiento farmacológico.

b) Sospecha de reacción adversa

Cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.^{20,28}

c) Clasificación de severidad

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas medicamentosas se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

Leves: cuando se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

Moderadas: cuando interfieren con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requieren de tratamiento farmacológico y pueden o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

Graves: Cualquier ocurrencia médica que se presente con la administración de cualquier dosis de un medicamento que ocasione los siguientes eventos.

- Poner en peligro la vida o causa la muerte del paciente.

- Causa la hospitalización o prolonga la estancia hospitalaria del paciente: Cualquier evento adverso que ocasiona hospitalización o prolongación de la misma, se considerará grave, a menos que existan cuando menos una de las siguientes excepciones:

a) La admisión resulta en una estancia hospitalaria de menos de 12 horas.

b) La admisión ya estaba planeada antes del estudio (por ejemplo, cirugía electiva o programada antes de iniciar el estudio).

- Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.

La interrupción sustancial de la capacidad de una persona para llevar a cabo las funciones normales de la vida, excluyendo un estado en el que una enfermedad temporal, documentada por un certificado médico, presumiblemente resultará en una completa recuperación y no cumple con el término "persistente" o "significativo" de acuerdo a un juicio médico apropiado.

- Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido

Cualquier anomalía congénita del recién nacido o el abortado debe registrarse como un EA grave.

Independientemente de la relación causa-efecto entre el producto y el evento, si el evento satisface cualquiera de los criterios anteriormente referidos (muerte, una condición que amenaza la vida, hospitalización o incapacidad persistente o significativa), debe considerarse grave sin importar la fuente del informe.

Sin embargo, se debe emplear un juicio médico y científico para evitar otra condición desfavorable y determinar si el informe inmediato es apropiado, en otras situaciones, tal como al ocurrir eventos médicos que comprometen la salud del sujeto o pueden requerir intervención médica o quirúrgica se consideran graves, ejemplos, el espasmo bronquial alérgico que requiere tratamiento intensivo en la sala de emergencias o en el hogar, las discrasias

sanguíneas o convulsiones que no obliguen a la hospitalización del paciente, o bien el desarrollo de dependencia o abuso de medicamento.²⁷⁻²⁹

d) Clasificación de acuerdo a su casualidad

Se han propuesto distintas clasificaciones de reacciones adversas de acuerdo a su casualidad, pero aquí mencionaremos la que establecen Rawlins y Thompson. Ellos las dividen en reacciones tipo A y las reacciones tipo B.¹⁰

Otros autores han añadido diferentes tipos de reacciones como la C para las reacciones asociadas con tratamientos prolongados como la nefropatía analgésica y el tipo D para reacciones demoradas en el tiempo: carcinogénesis y teratogénesis.³⁰

En general los programas de farmacovigilancia suelen abarcar un concepto amplio englobando el concepto anterior de (Tipo A y Tipo B).

Reacción tipo A

También son conocidas por su nombre en inglés "augmented" (aumentada). Son reacciones dosis dependientes y desde el punto de vista clínico son previsibles, aparecen con relativa frecuencia y generalmente no son graves. Las reacciones de tipo A constituyen alrededor del 80% de todas las reacciones adversas de los fármacos y en general se deben al aumento de los efectos farmacológicos.

Cuando un grupo de individuos reciben el mismo medicamento se observan diferentes respuestas. Esta variabilidad se explica de dos formas: dosis diferentes de un fármaco pueden presentar el mismo efecto o una dosis definida del fármaco puede generar diferentes respuestas, y es la forma básica de la reacción tipo A.

También tienen una relación con el tiempo entre la exposición y el efecto de acuerdo con sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas del fármaco. Las reacciones adversas pueden estar ligadas al efecto principal del fármaco. Por ejemplo, la depresión modular producidos por fármacos

citotóxicos, sequedad de la boca y midriasis cuando se utilizan fármacos espasmolíticos de tipo anticolinérgicos, lesión de la mucosa gástrica por la acción de los antiinflamatorios no esteroideos (inhibidores de la síntesis de prostaglandinas).

Las reacciones tipo A se desarrollan en individuos susceptibles a fármacos con un índice terapéutico estrecho, también tienen una relación con el tiempo entre la exposición y el efecto.⁹ Sin embargo, algunas reacciones tipo A no son debidas a la acción farmacológica de un fármaco sino a factores que modulan su efecto terapéutico o algunas otras propiedades que este posee.

Esto es debido a tres razones principales: a) La formulación farmacéutica puede predisponer a algunos individuos a la toxicidad, b) La vía de administración en la cual algunos individuos toman el medicamento es cuantitativamente anormal, c) Los factores genéticos o las enfermedades pueden alterar la sensibilidad de los receptores en células a fármacos, en algunos pacientes la combinación de estas causas pueden ser las responsables.¹⁰

Los efectos de la reacción de tipo A pueden ser reproducidos y clarificados en una variedad de pruebas experimentales (experimentos en animales o in-vitro) por lo cual son relativamente fácil de estudiar.^{9,10,30} (Ver Tablas 1 y 2).

Reacción tipo B

Son efectos aberrantes (nominación en ingles "bizzare") que se presentan a las dosis terapéuticas usualmente empleadas en el hombre, por lo cual, no son dependientes de la dosis. Conforman un grupo heterogéneo de síntomas, patogénicamente son caracterizados por la existencia de algunas diferencias cuantitativas entre el fármaco o el paciente o posiblemente ambas. Las causas pueden ser farmacocinéticas, farmacodinámicas o farmacéuticas o el defecto de los receptores en el sitio de acción.¹⁰

Los efectos de una reacción tipo B refiere a los medicamentos que son bien tolerados por la mayoría los pacientes, sin embargo, en ocasiones originan una

reacción alérgica. Los efectos son agudos, no esperados, y severos, frecuentemente potencian la sensibilización en un periodo de 10 días, otras en un periodo más amplio de latencia. Las reacciones de tipo B son raras como 1 en 5000 o en 10,000 y aun pueden ser muy importantes para la medicina y desde un punto de vista de salud pública, los efectos adversos de las reacciones de tipo B pueden ocasionar la salida del mercado de un medicamento.^{9-10,30} (Ver Tabla 1 y 2)

Tabla No 1. Características de las RAMs⁹

	Tipo A	Tipo B
REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS	Común >1%	Rara (<1%)
	Relacionada a la dosis	No dosis dependientes
	Relacionada con el tiempo	Relacionada con el tiempo
	Reproducible experimentalmente	No reproducible experimentalmente
	80% esperada	No esperada
	Previsibilidad farmacológica	No previsible farmacológicamente
	Incidencia elevada	Incidencia baja
	Morbilidad elevada	Morbilidad baja
	Mortalidad baja	Mortalidad alta
	Manejo mediante el ajuste de la dosis	Suspensión

Tabla 2. Métodos de estudio en farmacovigilancia⁹

	TIPO A	TIPO B
MÉTODOS DE ESTUDIO	Estudio clínico	
	Reporte espontáneo	Reporte espontáneo
	Experimentos	Monitoreo de programas de prescripción
	Estudios en hospitales	Vigilancia de casos y controles
	Monitoreo de programas de prescripción	Base de datos amplias /registro escalonado
	Estudios de seguimiento (cohorte)	

2.7 Definiciones de tipos de RAMs ^{8 9,30-32}

Las reacciones adversas provocadas por los medicamentos o el uso con concomitantemente pueden ser clasificados de tipo A y de tipo B. (ver ejemplos Tabla No 3)

Reacción adversa de tipo A

a) **Efecto tóxico/sobredosis.** Se presenta cuando un medicamento es administrado a la dosis habitual pero a pesar de ello alcanzan concentraciones plasmáticas máximas a las esperadas. La RAM se asocia con el mecanismo primario de acción terapéutica. El daño proveniente de la prescripción y/o administración de dosis demasiado altas de un medicamento no constituye una RAM; las únicas "sobredosis" en esta categoría son relativas, producidas por factores farmacocinéticos, o alteraciones, la liberación, la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de los medicamentos (LADME), por ejemplo si el paciente presentara disminución a la usual para la eliminación del medicamento administrada.

b) **Efecto colateral.** Es cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produce a la dosis utilizada en el hombre y están relacionadas con sus propiedades farmacológicas. La reacción adversa se origina al actuar el fármaco sobre un receptor diferente al que ejerce el efecto principal, no tienen trascendencia clínica y no siempre aumenta al incrementar la dosis del fármaco. Son las reacciones adversas más comunes y es una respuesta farmacológica normal pero no deseada.

c) **Efecto secundario.** Efecto que surge como consecuencia de la acción primaria que es la que buscamos al administrar el fármaco pero que no forma parte inherente de ella. Tiene trascendencia clínica y depende de la dosis: a más dosis, más frecuentemente aparece el efecto secundario y con mayor intensidad.

No siempre es fácil distinguir entre un efecto secundario y colateral en ocasiones la distinción es simplemente académica.

d) Interacción medicamentosa: La modificación del efecto de una sustancia utilizada como medio de diagnóstico o terapéutico por la acción de otra.

Reacción adversa de tipo B

a) Reacción idiosincrática. Es una respuesta no esperada y diferente a las propiedades farmacológicas del fármaco: no relacionada a los mecanismos alérgicos. El efecto está determinado por la constitución genética de los pacientes que conduce a la aparición de reacciones adversas inesperadas por una alteración en un sistema enzimático encargado de metabolizar el fármaco.

b) Reacción alérgica. La reacción adversa se debe a la reacción inmunológica que aparece por la naturaleza antigénica del fármaco o el efecto se produce cuando un paciente se ha expuesto en ocasiones anteriores al medicamento, y al reexponerse a una nueva dosis del mismo se desencadena una reacción de diversos grados de intensidad.

c) Reacción pseudoalérgica (no inmunológica). Este tipo de reacciones simula una reacción alérgica pero no implica un mecanismo inmunológico. Son reacciones causadas por células mastocitos mediadoras de la liberación de histaminas.

Tabla 3. Ejemplos de los tipos de reacciones adversas³⁰⁻³²

TIPO A	TIPO B
Efecto tóxico nefrototoxicidad y coma causado por una elevada concentración plasmática (Cp) de aminoglucosidos y benzodiazepinas	Reacción alérgica (hipersensibilidad y (o) inmunológica). urticaria inducida por penicilina
Efecto colateral estreñimiento crónico por uso de opioide.	Reacciones pseudoalérgica (no inmunológica) Los síntomas respiratorios inducidos por AINEs.
Efecto secundario hipopotasemia que aparece en el curso del tratamiento con diuréticos de asa.	Reacción idiosincrática Los pacientes con deficiencia enzimática G-6PD en sus hematies desarrollan anemia hemolítica tras la exposición de gran número de fármacos: analgésicos, sulfonamidas, antipalúdicos
Interacción de medicamentosa terfenadina en combinación con ketoconazol puede resultar en taquicardia causado por los niveles elevados de terfenadina, la combinación de fluvoxamina y clonazepam puede resultar en delirium debido a los altos niveles Cp de clonazepam.	

G-PD: glucosa -6-fosfato deshidrogenasa AINEs, antiinflamatorios no esteroideos.

2.8 Mecanismos relacionados de las RAMs^{32,33}

Los factores que están involucrados en la patogénesis de las RAMs (reacción tipo A y tipo B) pueden ser: farmacológicos, inmunológicos y genéticos.

a) Factores farmacológicos:

Los factores farmacológicos que predisponen las RAMs incluyen: la dosis, diseño apropiado en la formulación farmacéuticas, en la farmacocinética y en la farmacodinamia y en las interacciones de los medicamentos. Sin embargo, hay casos, como el propio metabolismo del fármaco que origina especies químicamente reactivas capaces de interaccionar con biomoléculas de la célula. El escenario anterior puede presentarse como consecuencia de reacciones catalizadas por los citocromos P450.

En el transcurso de las reacciones de oxidación se pueden generar intermediarios electrófilos reactivos; con deficiencia de electrones capaces de extraerlos de otras biomoléculas, reaccionar con nucleófilos presentes en la célula y (o) unirse covalentemente a macromoléculas. Lo anterior origina reacciones de bioactivación de compuestos provocando un incremento de la toxicidad. Los metabolitos reactivos formados son encontrados en las células y en los órganos afectados por las reacciones de idiosincrasia. En última instancia, es el balance entre la bioactivación y los mecanismos de defensa, es lo que determina si la biotransformación de un fármaco resultará en un intermediario electrófilo reactivo, o en un daño celular.

b) Factores inmunológicos

Los eventos del sistema inmune están menos caracterizados. Las teorías para la inducción de los eventos del sistema inmune mediados por fármacos, sus metabolitos o cambios causados por otras sustancias. Puede explicarse por la hipótesis del "hapteno" y del "peligro". La hipótesis propuesta del hapteno indica que los metabolitos de los fármacos reactivos forman enlaces irreversibles con proteínas y otras moléculas que son identificadas como

extrañas por el sistema inmunológico y entonces induce una respuesta inmune. La hipótesis del peligro expone que la primera misión del sistema inmune no es diferenciar lo propio de lo ajeno, sino identificar “el peligro” y es cuando el sistema inmune no respondería directamente ante un antígeno “no propio” sino que tan sólo lo haría si esto se asocia a la existencia de una señal de peligro.

c) Factores genéticos

En la práctica clínica se demuestra que no hay dos individuos exactamente iguales. Después de la administración de una dosis habitual de un medicamento, algunos pacientes presentan la respuesta esperada, otros responden de manera excesiva, y otros presentan una respuesta farmacológica insuficiente o casi nula.

La farmacogenómica se refiere al completo espectro de genes que determinan la sensibilidad y la acción de los fármacos. La diferencia en la respuesta a los fármacos en la absorción, el metabolismo, la disposición de fármacos, e interacción de fármacos con sus receptores están determinadas por la variabilidad en el polimorfismo genotípico de los receptores

Otros factores de riesgo de desarrollar reacciones adversas incluyen la historia previa de una reacción adversa, múltiple medicación, enfermedades del hígado, riñón y el género.

2.9 Identificación de grupos de riesgo

Ciertas poblaciones requieren una especial consideración durante la fase de comercialización de los medicamentos, debido a las siguientes características (Ver fig. 1):

a) Población de edad avanzada

Las RAMs son la forma más frecuente de enfermedades iatrogénicas en los adultos mayores. En ellos la coexistencia de múltiples enfermedades (físicas y psicológicas) en los que interactúan en forma compleja y dificultan el

diagnóstico, las dificultades en la adhesión al tratamiento debido a defectos en órganos de los sentidos y alteraciones cognitivas son causas frecuentes de RAMs. El mal cumplimiento de las prescripciones debido a factores culturales y económicos, además del uso de numerosos medicamentos (polifarmacia) incrementa la susceptibilidad a las interacciones fármaco-fármaco.³⁴

La disminución en la depuración de un fármaco en los pacientes adultos mayores (ancianos) puede presentarse por falla renal y hepática que conlleva a una disminución en la eliminación y el metabolismo de los fármacos, por lo tanto, el ajuste de la dosis podría ser necesario, también algunos medicamentos que se utilizan en pacientes adultos tienen un índice terapéutico estrecho, lo cual incrementa la sensibilidad a efectos adversos.^{8,35}

b) Población de niños

Aproximadamente el 50-75% de los medicamentos usados en pediatría no han sido estudiados adecuadamente para promover un nivel de información apropiada. El efecto terapéutico de un medicamento puede variar según las edades pediátricas y modificar la respuesta clínica. Un infante recién nacido tiene un pH estomacal neutro y este se reduce gradualmente durante las 2-3 horas después de nacer, incrementándose hasta un pH de 6 a 7, después de 24-48 horas, el pH de él infante adulto es estable entre la edad de 2-3 años de edad, esta variación es importante para la absorción y la activación de fármacos sensibles a pH. La diferencia entre una enzima hepática adulta y de un neonato es una consideración metabólica importante. La actividad del polimorfismo enzimático (CYP3A4) es muy baja en el feto, posteriormente incrementa la actividad enzimática (30-40%) en un mes.⁸

Un estudio prospectivo reciente sobre el uso de los medicamentos en niños en cinco hospitales de Europa (incluyendo el Reino Unido) mostró que el 46% de los medicamentos administrados fueron prescritos de manera diferente a las indicaciones para la cual fueron aprobados (off-label), además se reportó que el uso de dichos medicamentos fue asociado con un incremento en el número de las RAMs con un riesgo relativo 3.44.³⁶

Otro estudio reportó que las RAMs fueron asociados con un 6% de medicamentos usados (off-label) en comparación con un 3.9% de los medicamentos con las indicaciones autorizadas.³⁷ La necesidad de más estudios clínicos claros en pediatría se ve limitada por los pocos incentivos económicos, las dificultades en el reclutamiento de pacientes y las cuestiones éticas que involucran la conducción de estudios clínicos.^{8,32}

c) Población femenina

Las mujeres constituyen cerca del 51% de la población en algunos países, alcanzando un 54% en el rango de edad reproductiva (15-44 años), esta población es frecuentemente excluida de los estudios clínicos durante el desarrollo de nuevos medicamentos, debido a la posibilidad de que efectos teratogénicos y mutagénicos podrían presentarse. Existen estudios que reportan que el promedio en los niveles plasmáticos del fármaco en el hombre tiende a ser más bajo que en la mujer, esto sugiere que las mujeres necesitan dosis más baja que el hombre.^{8,32}

Otro estudio concluye que el riesgo de reacciones adversas a medicamentos para las mujeres es cerca de 1.5 % más grande que para los hombres, lo que conlleva a que la diferencia en el sexo está basada en los factores farmacocinéticos (enzimas metabolizadoras y proteínas transportadoras de fármacos) y farmacodinámicas (prolongación del intervalo QTc).^{8,32}

Existen diferencias fisiológicas entre mujeres y hombres, las mujeres tienen bajo peso corporal y menor tamaño de órganos, un alto porcentaje de grasa corporal, un índice de filtración glomerular bajo y menos motilidad gástrica que el hombre. Generalmente, los hombres poseen una masa muscular más grande, mayor volumen extravascular y más agua en el cuerpo, a comparación de las mujeres tienen una alta proporción de grasa corporal, consecuentemente el volumen de distribución de los fármacos lipófilicos es mayor en mujeres, lo que varía de fármaco a fármaco.^{8 32}

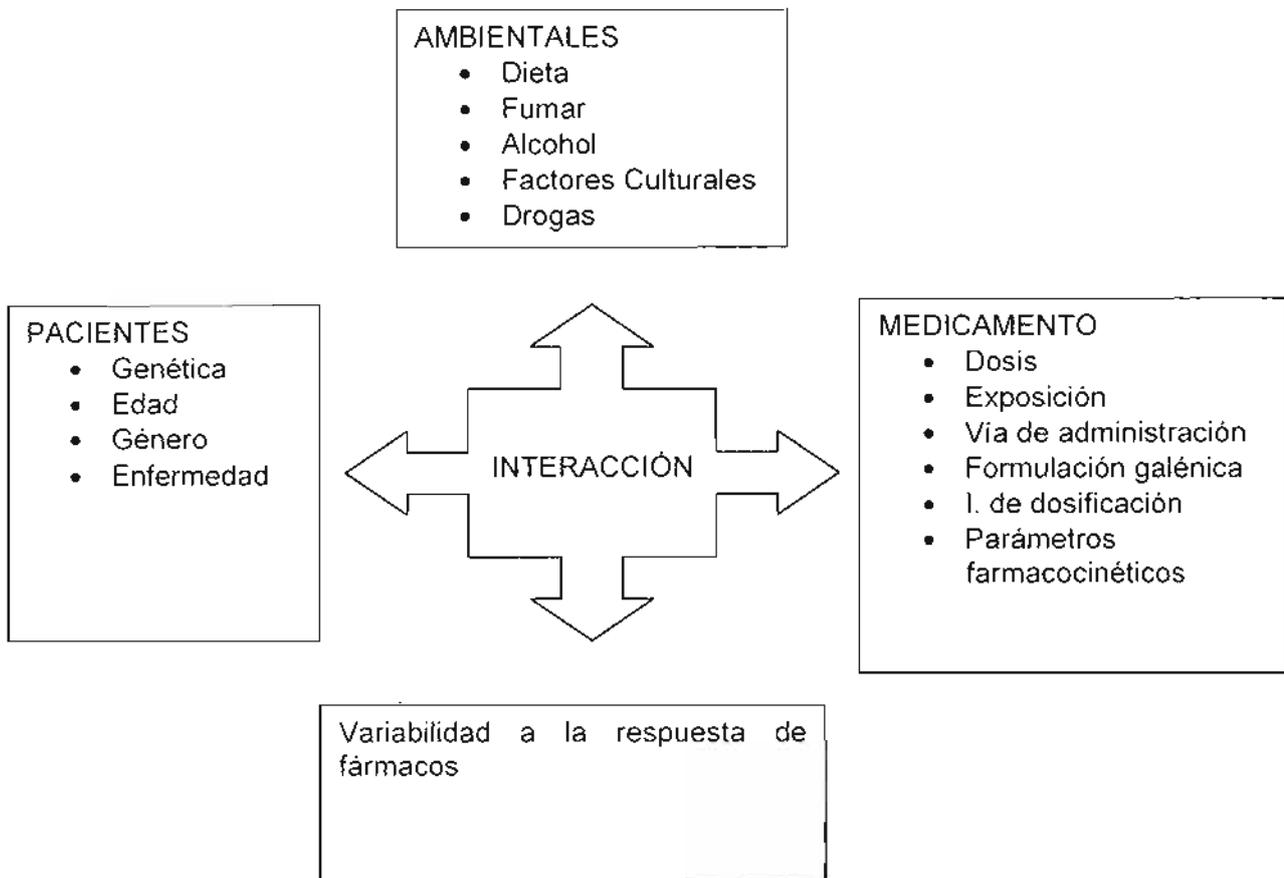


Figura 1. Factores que contribuyen a la variabilidad de respuestas de los fármacos.³²

2.10 Estudios de reacciones adversas a medicamentos

La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos son dependientes de las dosis (Tipo A) y representa el 80% de las RAMs más frecuentes en una población por lo consiguiente tiene mayor probabilidad de poderse evitar.⁸

Desafortunadamente, el cálculo de las incidencias de las RAM se dificulta por la escasez de reportes. En un metanálisis de 39 estudios prospectivos realizados en hospitales de Estados Unidos de Norteamérica entre los años 1966 al 1996, se calculó que 2.2 millones pacientes hospitalizados. Los resultados indican que el 147,000 (6.7%) del total de los pacientes presentaron RAMs graves y 70,400 (0.32%) tuvieron RAMs fatales, en efecto, este estudio sugiere que las reacciones adversas a medicamentos constituyeron entre la cuarta y sexta causa de muerte y esto representa un serio problema de salud y económico.⁴

La información obtenida de otros estudios epidemiológicos expresan que entre 1.5 – 35% de los pacientes ingresados en un hospital general sufren una o más RAMs durante su hospitalización. Asimismo un 5% de los actos médicos corresponden al tratamiento de un efecto indeseado y la mortalidad por las RAMs puede oscilar en el medio hospitalario entre un 0.24 y 2.9%.³⁵

Otro estudio realizado en diferentes hospitales de los países bajos para evaluar la incidencia de reacciones adversas a medicamentos en una población hospitalizada durante el año 2001, el cual utilizó una gran base datos para descargar 668714 expedientes, se detectó un total de 12249 expedientes estaban relacionados con al menos una RAM por lo que equivale 1.8% de la admisión total (95% IC (1.80-1.86)).

Así mismo, se encontró que la proporción de RAMs se incrementa con la edad de 0.8% en pacientes menores de 18 años a un 3.2% en pacientes \geq 80 años, por lo consiguiente confirma que las persona mayores tienen más problemas relacionados a sufrir RAMs, sin embargo el 6% de las RAMs relacionado a hospitalización resulto fatal.³

Por lo siguiente se estima que la variación en las frecuencias de reacciones adversas relacionada con la admisión de pacientes a hospitales se encuentra en un rango de 2.4 y 6.4 en dichos países, y aproximadamente el 0.24 a 35% de los pacientes experimenta una reacción adversa durante su hospitalización.^{3,4,35}

En el nivel primario de atención, donde se consumen un mayor número de medicamentos, se dispone aún de menos información. Se ha sugerido que un 3% de las consultas extrahospitalarias se deberían a efectos adversos a medicamentos y que un 40% de los pacientes sufren efectos adversos por recibir tratamientos farmacológicos.

La frecuencia de efectos adversos es difícil de calcular. Es variable de una región a otra, ya que se relaciona con el número de fármacos a los cuales se exponen los pacientes, la dosis prescrita, el sexo, la edad, o la patología asociada entre otros factores.³⁵

2.11 Costo económico por las RAMs

Un estudio de cohorte prospectivo se usó para determinar la eficacia de el monitoreo computarizado en comparación con la de reporte espontáneo y evaluar el costo de una reacción adversa medicamentosa mediante el exceso de estancia hospitalaria de 379 pacientes admitidos en un hospital Universitario en Alemania entre junio y diciembre 1997.

Todas las pruebas de laboratorio generadas automáticamente y los reportes fueron evaluados por un equipo constituido por farmacólogos clínicos, clínicos, y farmacéuticos para determinar la probabilidad de una reacción adversa al medicamento y las RAMs fueron clasificados, por su severidad y causalidad.

Durante los seis meses de estudio, se monitoreó el tratamiento en 379 pacientes (246 hombre, 133 mujeres), se detectó un total de 46 reacciones adversas en 45 pacientes (12%), 30 masculinos y 15 femeninos por el sistema de monitoreo computarizado se identificó 34 casos de los cuales 3 son RAMS

graves, 13 moderadas y 18 leves (especificidad relativa 75%) y el reporte espontáneo detectó 17 casos 2 RAMs graves, 8 moderado y 7 leve (especificidad relativa 98%) y solo 5 reacciones adversas a medicamentos fueron detectados por ambos sistemas.

El promedio de exceso de tiempo de estancia hospitalaria es de 3.5 días (promedio en días 7.5 con RAM contra 4.0 $P < 0.001$) con respecto a la de una reacción adversa a medicamento varía substancialmente en un rango de 0.72 a 5.5 días y el exceso de costo asociado en estos estudios es de un rango de \$US 677 a \$US 4685 lo cual se estima que el costo anual de reacciones adversas a medicamentos durante la estancia estudiada podría ser de \$127200, esto sugiere que una identificación temprana reduciría considerablemente las reacciones adversas, tiempo y el costo de hospitalización.⁷

2.12 Estudio de las señales

La labor más importante del Programa de Vigilancia Farmacéutica es identificar las posibles «señales» de que un medicamento pueda tener problemas relacionados con su seguridad. La OMS define las «señales» como la notificación de una posible relación causal entre un medicamento y un evento adverso que no se haya detectado anteriormente o la información previa este incompleta.³⁸

Las señales o la hipótesis en la seguridad de los medicamentos son generadas de varias fuentes, incluyendo el reporte espontáneo de sospechas de reacciones adversas, reporte de casos publicados, la farmacología clínica, los estudios clínicos y los estudios de la «señales» como la notificación de una posible relación causal entre un medicamento y un evento adverso que no se haya detectado anteriormente o la información previa este incompleta que permiten la evaluación de los problemas de nuevas reacciones adversas, particularmente aquellas que ocurren raramente en reportes posteriores a la comercialización para alertar a la población, que no se detectaron durante la realización de los estudios clínicos debido a sus limitaciones respecto a el

tamaño de la muestra, el tiempo y representatividad de la práctica clínica habitual.³⁹

El objetivo principal de Centro de Monitoreo Upsala (Uppsala Monitoring Centre, UMC) es detectar las señales tempranas de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en la base de datos de la OMS. La base de datos contiene más de 2.8 millones de reportes espontáneos que continuamente son recopilados y actualizados por los centros nacionales de farmacovigilancia en los países que participan en el programa de la OMS sobre el Monitoreo Internacional de Medicamentos.⁴⁰

Una señal en farmacovigilancia es más que una asociación estadística, la señal es un conjunto de hipótesis con datos y argumentos a favor o en contra de la hipótesis que puede ser cuantitativa (más frecuente) y cualitativa (más grave), relacionando el número de casos reportados con la parte estadística, la farmacología, la medicina clínica, y la epidemiología.

Usualmente se necesita sólo un reporte para detectar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información suministrada en la notificación. La detección de señales en farmacovigilancia comprende los pasos siguientes: la selección del evento adverso asociado al fármaco de interés; la evaluación preliminar de la evidencia disponible, y el seguimiento del progreso de la señal.³⁹

En las primeras etapas, las notificaciones de casos pueden tratarse manualmente. Cuando las notificaciones se incrementan, se recomienda generalmente utilizar un sistema automatizado que permita este proceso y la recuperación de los casos, según los fármacos sospechosos y las reacciones adversas.³⁸

Varios métodos estadísticos han sido propuestos para la actividad de farmacovigilancia, estos pueden ser agrupados en dos categorías;

Los métodos dependientes del numerador (técnica de suma acumulativa, exploración de tiempos, métodos de exposición) y los métodos basados en el

denominador: esquemas de memoria corta, índice de proporción de reportes (PRRs), red neuronal bayesiana. Los sistemas automatizados como los programas estadísticos son de gran utilidad para seleccionar asociaciones de eventos adversos en una base de datos muy amplia. Numerosos vendedores comerciales ofrecen software para implementar la detección de señales automatizadas en datos postcomercialización.

El método de índice de proporciones de reportes (PRRs) ha sido incorporado en las actividades de rutina en vigilancia en la Agencia de Control de Medicamentos (Medicines Control Agency, MCA) del Reino Unido. El centro de monitoreo de Upsala asociado (UMC) a la OMS utiliza un método automatizado con el objetivo de optimizar el funcionamiento del sistema en la identificación de combinaciones de fármacos y las señales. La red neuronal bayesiana de estimación progresiva (the Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN) que mide y determina la dependencia entre variables (fármacos y posibles reacciones) utilizada continuamente en las actividades de la farmacovigilancia.⁴¹

Los sistemas PRR y Bayesianos son utilizados principalmente por la industria farmacéutica y por las autoridades regulatorias. La desventaja de ambos sistemas, incluye, la limitación usual de datos y un sistema de reporte voluntario sesgado, tal como, los escasos reportes, la medida insuficiente de la exposición del evento, y datos incompletos que complican el análisis y la detección de las señales. Por lo consiguiente, las señales son examinadas usando solo los datos del medicamento.⁴¹

La próxima consideración en la detección de señales es la identificación del tipo de reacción adversa esperada y no esperada farmacológicamente, el cual puede ser útil para seleccionar una asociación entre el evento adverso y el fármaco. Algunos fármacos nuevos son relativamente distintos —química, farmacológica y/o terapéuticamente— uno de otros, así mismo hay subgrupos y grupos de fármacos que tienen un perfil común de daño respecto a la acción farmacológica —reacción tipo A—, interacciones, reacciones de hipersensibilidad —reacción tipo B— y otros problemas.

La señal en farmacovigilancia juega un papel importante en varias actividades desde un estudio preliminar hasta una simple comunicación para tomar acciones regulatorias y detectar amenazas potenciales de salud pública y generar publicaciones científicas.

El UMC asociado a la OMS es uno de los sistemas internacionales de farmacovigilancia en donde las señales primarias son aprobadas y evaluadas para futuros estudios de riesgos por agencias nacionales y compañías farmacéuticas; una señal es una reacción imprevista que puede cambiar el balance entre el riesgo y beneficio del medicamento. Esto podría marcar una desventaja importante en la comercialización de un medicamento con respecto a otro en el mercado.³⁸

En un estudio realizado para determinar que impacto tiene una señal. Un cuestionario fue enviado a 74 personas de los 66 países miembros y cinco países de los miembros asociados. Se les pidió establecer que acciones tomarían generalmente sobre la recepción del cuestionario de la revista llamado "SEÑAL" y que acciones habían sido realizadas para los 26 temas incluidos en tres categorías en la revista enviadas durante el 2001. Las respuestas fueron recibidas de 45 países —63%—. Dichos países estaban de acuerdo sobre la importancia y utilidad de una señal sobre los tópicos enviados con un 5.5 de grado medio previsto y solo 17 países tomaron acciones regulatorias en, al menos, en una de los 26 tópicos establecidos en las señales.⁴⁰

La seguridad en la base datos posterior a la comercialización incluye la información controlada, la población bien definida, el tamaño de muestras estandarizadas, útiles para llevar a cabo análisis estadísticos cuantitativamente, sin embargo, los datos de un estudio clínico imposibilita la confiabilidad para la detección de eventos adversos raros con latencias prolongadas y factores de riesgos, por otra parte, se están usando técnicas cuantitativas con grandes bases de datos de seguridad posterior a la comercialización que podría incrementar los reportes de seguridad previamente no detectadas utilizando objetivamente la cantidad de datos.

El futuro de la seguridad de los medicamentos a nivel mundial depende mucho de la capacidad de los países para crear sistemas locales de vigilancia, las notificaciones y almacenamiento de la información. La OMS pretende fortalecer su labor de asistencia técnica a las autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica, con el fin de obtener una mayor armonización mundial sobre la forma de llevar a cabo la farmacovigilancia y sobre el tratamiento que reciben las señales a nivel nacional y mundial, así mismo, que las señales se conviertan rápidamente en decisiones políticas y garanticen la seguridad de los pacientes.³⁸

2.13 Interacciones medicamentosas

a) Características generales

Se ha estimado que el paciente hospitalizado promedio recibe alrededor de 6 a 10 medicamentos simultáneamente. En el caso de las enfermedades crónicas como diabetes e hipertensión es común encontrar la administración de múltiples fármacos. La pregunta es cuántos de estos medicamentos pueden afectar la biodisponibilidad, la farmacodinamia y la farmacocinética de sus concomitantes. Los resultados pueden ser una respuesta mayor de la esperada, una disminución de la efectividad de uno o ambos medicamentos o una toxicidad no anticipada. Los pacientes que son adultos mayores tienen tres características principales que lo diferencian de otros grupos etarios: la polipatología, la polifarmacia y los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento, que alteran la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos.

El conocimiento de estas características puede ayudar a manejar adecuadamente la farmacoterapia. Sin embargo, pueden ser interpretadas erróneamente como empeoramiento de la enfermedad, pobre adherencia al tratamiento o ineffectividad de alguno de los fármacos que interactúan. Para asegurar la efectividad y seguridad de una farmacoterapia múltiple, debe ser evaluado el potencial de cada medicamento.⁴²

En nuestro medio existen tendencias culturales que aseguran la ocurrencia de interacciones medicamentosas. Por ejemplo, la práctica de la polifarmacia que significa la inclusión de múltiples principios activos en una prescripción, venta de productos constituidos por mezcla de medicamentos. Ciertas combinaciones pueden originar interacciones; además se ha observado una acentuada tendencia de los pacientes a consultar a varios facultativos quienes de acuerdo a su criterio particular pueden recetar distintos medicamentos.

Hay venta indiscriminada de medicamentos, práctica de la automedicación y ejercicio ilegal de la medicina y la falta de comunicación de las interacciones que se observan y no se publican.⁴³

b) Mecanismos de interacciones entre medicamentos

Farmacéuticos

Las interacciones farmacéuticas son frecuentemente olvidadas en el campo clínico. Las interacciones farmacéuticas incompatibles se presentan cuando se asocian dos o más medicamentos para su administración y uno o varios de sus principios activos son inactivados.

Las incompatibilidades son importantes cuando se adicionan fármacos al sistema de infusión de líquidos por vía endovenosa. En todos los casos que sean posibles se deben limitar el número de medicamentos introducidos en el sistema de infusión para evitar todo tipo de interacción. Los problemas aumentan particularmente cuando otros fármacos se combinan con heparina, penicilina, hidrocortisona y teofilina. Las buenas prácticas clínicas indican que no más de un medicamento debe ser colocado en el sistema de infusión o jeringa y si es vital dar dos o más medicamentos por vía intravenosa simultáneamente es recomendable pedir información adicional.⁴³

Farmacocinéticas

Absorción

Los fármacos se absorben principalmente en intestino delgado, por lo que una alteración en el vaciamiento gástrico puede provocar cambios en su biodisponibilidad. Si un fármaco que retrasa el vaciamiento gástrico podría retardar la absorción de otros fármacos, en la práctica, la cantidad de fármaco absorbido no se ve afectada por el vaciamiento gástrico, sin embargo, afecta la velocidad de absorción. La metoclopramida incrementa la velocidad de vaciamiento gástrico y afecta la velocidad de absorción del paracetamol, la levodopa y el litio. La interacción en la absorción puede también ocurrir a través de un efecto en el lumen del intestino cuando un fármaco puede unirse por medios físicos o químicos a otro fármaco. Los grupos de fármacos que podrían interactuar con antiácidos son: bloqueadores β -antagonistas, antibióticos, captopril, digoxina, H_2 -antagonistas, sales de hierro, AINEs, y teofilina.

La interacción entre tetraciclinas y antiácidos es significativa, la tetraciclina forma quelatos insolubles con iones divalentes y trivalentes (Mg^{2+} , Al^{3+}) y la absorción de las tetraciclinas, quinilona, y ciprofloxacino se ve marcadamente reducida. La absorción de captopril se ve significativamente reducida por antiácidos de aluminio y magnesio.

Las resinas de intercambio iónico como la colestiramina tienen un anión que se une al colesterol y ácidos biliares en el intestino y previene su reabsorción. Además se unen a otros fármacos antiácidos y reducen la absorción de la warfarina, tiroxina y antibióticos como sulfametoxazol. Su manejo adecuado requiere de un intervalo de dos horas entre la administración de los fármacos.⁴³

Distribución

La principal causa de la interacción por distribución es el desplazamiento del sitio de unión a proteínas. todos los fármacos básicos se unen ampliamente a la α -glucoproteína ácida en el plasma. Los fármacos ácidos se unen a la

molécula de albumina, si otros fármacos se unen al mismo sitio, puede ocurrir competencia por el mismo sitio de unión y los primeros fármacos pueden ser desplazados a la libre circulación (no unida) en el plasma. La interacción entre fenilbutazona y la warfarina se debe a la inhibición estereoselectiva del metabolismo de la warfarina; hoy se conoce que algunos AINEs no tienen efecto inhibitorio sobre el metabolismo de la warfarina. Los fármacos como la indometacina, naproxeno y diclofenaco no interactúan con anticoagulantes, sin embargo, hay que tener cuidado cuando administra AINEs concomitantemente porque se incrementa la probabilidad de sangrado intestinal.⁴³

Recientes estudios de interacciones medicamentosas, indican la presencia de otras proteínas transportadoras como la glicoproteína-P y la proteína de transportadora de aniones orgánicos (Organic Anion Transporting Polypeptide, OATP) involucradas en la farmacocinética de una variedad de fármacos en la mucosa intestinal y en la barrera hematoencefálica (blood brain barrier, BBB). La glicoproteína-P es una proteína transportadora de membrana dependiente de trifosfato de adenosina (ATP) actúa como una bomba de expulsión de sustancias xenobióticas con amplia especificidad de sustratos y se encuentra en varias partes del organismo: intestino, hígado, riñón y el cerebro.

La expresión de la glicoproteína-P puede ser inhibida o inducida por fármacos, alimentos, humo de cigarro, o afectada por la edad y género. La glicoproteína-P y el CYP3A4 frecuentemente se expresan en la misma célula y forman parte de una gran variedad de sustratos y moduladores (inhibidores e inductores). La disposición de fármacos está influida por ambos tanto en la absorción como en el metabolismo, así mismo en la interacción farmacológica puede actuar como un modulador sobre ambos sistemas y multiplicar el efecto. Por ejemplo, la ciclosporina es un sustrato del CYP3A4 y la glicoproteína-P mientras que el *Hypericum perforatum* conocido como hierba de san juan (en inglés: *St John's wort*), es un inductor de ambos

La digoxina es un típico sustrato de la glicoproteína-P con un índice terapéutico estrecho que puede ser afectado por la inhibición o inducción de esta proteína.

Ciertos fenotipos de glicoproteína-P pueden incrementar los niveles plasmáticos de la digoxina y originar reacciones adversas graves

Finalmente, las transportadoras de aniones orgánicos actúan como transportadores de iones orgánicos (fármacos) de una región de mayor concentración a la de menor concentración en las células —ejemplo, del lumen intestinal al plasma—, existen sustratos para OATP que incluyen a la digoxina, el enalapril, la hidrocortisona, la pravastatina y el ritonavir.³²

Metabolismo

La biotransformación es una de las principales vías de eliminación de fármacos que dispone el organismo; las interacciones en el metabolismo de los fármacos provocan aumento o disminución de la cantidad de fármaco disponible para actuar, según el metabolismo sea inhibido o inducido. Al nivel metabólico son importantes las interacciones no sólo entre fármacos sino con otras sustancias como el alcohol o el tabaco.

Los efectos en la modificación de la biotransformación son mayores en fármacos administrados por vía oral debido al paso hepático obligatorio. La inducción del metabolismo de un fármaco aumenta su aclaramiento, disminuye su concentración y su actividad terapéutica. Los principales inductores son los barbitúricos, la fenitoína y la rifampicina.

Entre los fármacos cuyo metabolismo se ve modificado por inductores enzimáticos figuran los anticoagulantes orales, corticosteroides, anticonceptivos orales, teofilina, metadona y algunos beta-bloqueantes. La inhibición del metabolismo de un fármaco incrementa su vida media, su nivel estable, la intensidad de su efecto y la posibilidad de efectos tóxicos. Existen inhibidores inespecíficos que afectan a varias reacciones metabólicas y otros específicos frente a un sólo fármaco.

Los niveles plasmáticos están determinados por los parámetros farmacocinéticos (ADME) que controlan la cantidad de fármaco que llega al

sitio de acción, transportados por proteínas (glicoproteína-P) y metabolizados por las enzimas de la familia del citocromo P450 (CYP450). Los fármacos pueden ser metabolizados por diferentes procesos químicos competitivos y secuenciales que comprenden la fase I de reacción metabolizadora (oxidación, reducción e hidrólisis) y la fase II de reacción (acetilación y glucoronidación entre otros). Los fármacos que entran al sitio de acción a través de las membranas celulares son lipofílicos, cuando sufren un proceso metabólico adquieren un grupo polar en la primera etapa (fase I) y la segunda etapa (fase II) son más hidrofílicos por conjugación y son fácilmente excretados.^{32,43}

Las enzimas metabolizadoras de fármacos en la fase I

Las enzimas más importantes en el metabolismo de los fármacos en la fase de reacción I se encuentra involucrada la familia de enzima CYP450 que metaboliza un gran número de fármacos; aunque hay otras enzimas, tales como el alcohol deshidrogenasa, la flavina monooxigenasa, la esterasa y la oxidasa monoamina.

El CYP450 es un sistema enzimático y son la principal fuente de actividad catalítica para oxidación de fármacos en humanos, el cual se localiza en el hígado y en el tracto gastrointestinal. Se clasifican en familias (CYP); se especifican con un número (CYP1), subfamilias; se indican por una letra (CYP2A) y genotipos; se remarca con un número (CYP2D2).

Más de 50 enzimas CYP450 se han identificado en los humanos, pero sólo seis son de gran importancia como son CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, y CYP3A4 que metabolizan más 90% de todos los fármacos. Otra enzima CYP2B6 que está en investigación, el cual juega un importante rol para varios fármacos. (Ejemplo bupropión, efavirenz y metadona)

La enzima CYP450 tiene una alta actividad catalítica específica para distintas reacciones y una amplia especificidad de sustratos, la especificidad es algunas veces dependiente de la concentración, por ejemplo el haloperidol a concentraciones plasmáticas bajas es metabolizado por CYP2D6 y a

concentraciones altas es metabolizado por CYP3A4. Existen enzimas con actividad metabólica estereoselectiva sobre algunos fármacos racémicos como la fluoxetina y el citalopram.³²

Tres de las seis enzimas CYP450 que predominan son la CYP3A4, CYP1A2 y la CYP2D6.

La CYP3A4 tiene baja especificidad por el sustrato y está involucrada en casi la mitad de todos los fármacos; juegan un rol importante tanto en el intestino como en el hígado. Wilkinson revisó las funciones del CYP3A4 en el intestino y en el hígado para determinar su efecto sobre la biodisponibilidad y el metabolismo del primer paso. La actividad varía marcadamente entre los individuos y dicha variación es debido al efecto de los múltiples genes, y no al polimorfismo de un sólo gen. La interacción entre fármacos podría incrementar estos efectos.

EL CYP1A2 está asociado con la biotransformación de la teofilina, los fármacos que inhiben el citocromo CYP1A2 como el ciprofloxacino, incrementan la concentración de teofilina y pueden producir efectos tóxicos, la exposición de fármacos que inducen el metabolismo del CYP1A2 como la nicotina puede producir una disminución de la concentración plasmática de la teofilina perdiendo actividad terapéutica.³²

El CYP2D6 constituye el 2% del total CYP450 contenido en el hígado y sin embargo está involucrado en el metabolismo del 20- 25% de los fármacos, con una alta afinidad, una baja capacidad enzimática y puede ser muy sensible a la inhibición enzimática lo que origina un incremento de la concentración de sustratos. Algunos fármacos cardiovasculares, psicotrópicos y opiáceos son sustratos del CYP2D6. Frecuentemente estos fármacos tienen un índice terapéutico estrecho por lo cual es necesario tener precaución en su uso.³²

La farmacogenética describe los factores hereditarios que influyen en la respuesta de los tratamientos (efecto terapéutico, reacción adversa potencial) o el transporte del fármaco (farmacocinética) o la interacción del fármaco en el sitio de acción en el organismo (farmacodinamia). La disposición genética

individual es determinada por el número de alelos activos en un gen que se ven reflejadas en la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos.³²

Clasificación de tipos de metabolizadores

Desde un punto de vista fenotípico se han identificado cuatro tipos de metabolizadores que involucran el citocromo P450;

Los metabolizadores pobres tienen una baja o nula actividad enzimática, no tienen actividad de los alelos funcionales.

Los metabolizadores Intermedios tienen actividad enzimática reducida por lo que son heterocigotos para un alelo activo y otro inactivo (alelo con actividad reducida) o dos alelos con actividad reducida.

Los metabolizadores extensivos tienen actividad normal de enzimas y son de tipo normal con dos alelos activos.

Los ultrametabolizadores (solamente en enzimas CYP2D6) tienen alta actividad enzimática con ampliación de alelos funcionales (3-13copias).

La prevalencia de diferentes tipos de metabolizadores varía entre grupos étnicos; la variabilidad es un factor importante en la seguridad de los fármacos y lo cual se requiere más estudios clínicos específicos para los grupos étnicos.^{32 42}

Enzimas Metabolizadoras de fármacos fase II

En la fase II, las reacciones suelen ser de conjugación, el fármaco es conjugado a moléculas más hidrofílicas que da como resultado, generalmente, compuestos inactivos y que son fácilmente eliminados, una excepción es la glucoronida de morfina, la cual retiene actividad farmacológica por razones estéricas; el rol de diferentes isoenzimas implicadas en la biotransformación individual de los fármacos ha sido menos estudiado que las enzimas CYP450. Los miembros de este sistema son uridina glucuronil transferasa (UGTs), sulfotransferasa (ST), glucation S transferasa (GST), N-acetil-transferasa NAT y tiopurina metiltransferasa (TPMT). La UGTs es la enzima más importante de la

fase II tanto por la cantidad como la variedad de sustratos conjugados. Muchos fármacos empiezan en la fase I por CYP450 y siguen en la segunda etapa en donde son conjugados (glucoronidos).³²

En la tabla 4 se observa varios fármacos cardiovasculares que son metabolizados por CYP450 como son los antagonistas β -adrenérgicos ($A\beta$ -A), los antagonistas de canales de calcio, los inhibidores de las ECA, los antagonistas de receptores de angiotensina (ARA) y las hipolipémicos como las estatinas son metabolizadas por la vía dependiente de sus isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2D19, y CYP3A4. El polimorfismo de acetilación (NAT-2) es también importante para algunos fármacos antihipertensivos y antiaritmicos.⁴⁴

La consecuencia clínica del conocimiento del polimorfismo puede ser importante.

Por ejemplo, un paciente con defecto genéticamente determinado en la actividad CYP2C9 tiene reportado que requiere 0.5 mg (recomendada 2.5-4mg/día) al día de warfarina para una anticoagulación adecuada porque hay una inactivación de la S-warfarina (enantiómero activo) más exclusivamente mediado por CYP2C9.

Otro ejemplo, es la propofenona, las propiedades antiaritmicas de la propofenona y su principal metabolito 5-hidroxiopropofenona. La propofenona tiene una mínima actividad β -bloqueadora, porque la formación de 5-hidroxiopropofenona es vía CYP2D6; los pacientes que tienen deficiencia genética en la actividad CYP2D6 muestra una gran actividad bloqueadora del β -adrenoreceptor y un incremento de sus efectos adversos al sistema nervioso que los pacientes con alta actividad CYP2D6.^{32,45,46}

Tabla 4. Citocromo P450 involucrado en el metabolismo fármacos Cardiovasculares.⁴⁴

CLASE DE FARMACOS	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP26	CYP3A4
Inhibidores ECA				Captopril	Captopril
Inhibidores del Receptor Angiotensina		Irbersartan Losartan			
Anticoagulantes	Warfarina	Warfarina	Warfarina	Warfarina	Warfarina
Bloqueadores Neuroadrenergico				Debrisoquina. Guanoxan	
Anti arritmicos Clase I (Bloqueadores de Canales de Na ⁺) BC-Na ⁺	Lidocaina Mexalitina Propafenona	Lidocaina Fenitoina Quinidina	Fenitorina	Disopiramida Lidocaina Propafenona	Lidocaina Fenitoina Propafenona Quinidina
Anti arritmicos CLASE III (BC-Ca ²⁺)	Amiodarona	Amiodarona	Amiodarona	Amiodarona	Amiodarona
Bloqueadores B-Adrenergicos	Propanolol Propanolol	Bufaranol	Bufaranol Metoprolol Propanolol	Bisoprolol Metoprolol Carvediol Propanolol	Bisoprolol Bufuranol
Bloqueadores de Canales de Ca ²⁺		Diltiazem Nicardepino Verapamilo	Verapamilo	Diltiazem Nicaidapino Nifedipino	Amlodipino Diltiazem Felodipino Verapamilo
Diuréticos		Torse mida			
Inhibidores HMG CoA Estatinas		Flavastatina		Flavastatina	Lavastatina Simvastatina
Inhibidores de Agregación Plaquetaria		Aspirina			

Excreción

La mayoría de los fármacos son liposolubles y necesitan ser metabolizados para hacerlos más solubles en agua y ser eliminados. El sistema tubular es capaz tanto excretar activamente y de reabsorber pasivamente algunos fármacos, existen sistemas separados para el transporte activo de fármacos ácidos y de fármacos básicos en el túbulo proximal, por lo que se puede esperar una competencia por los sistemas activos de transporte entre los fármacos secretados por el sistema ácido (furosemida, penicilinas, probenecid y diuréticos tiazidicos) y aquellos secretados por el sistema básico (amilorida, cimetidina y ranitidina).⁴³

Farmacodinámicas

Una segunda forma de interacción ha recibido poca atención porque su modelo es complejo y quizá es poco entendido las bases fisiológicas, bioquímicas y sustratos anatómicos para la acción de los fármacos

Las interacciones farmacodinámicas pueden ser por efectos diferentes: aditivos, potenciación, sinergismo, o antagonismo a nivel de receptores.

Los receptores están conformados principalmente por proteínas como son enzimas (ejemplo, acetilcolinesterasa, enzima convertidora de angiotensina), proteínas transportadoras (ejemplo, Na⁺/K⁺ ATPasa y digitálicos), proteínas estructurales, (ejemplo, microtúbulos y colchicina), canales iónicos, (ejemplo, clase I de antiarrítmicos y los canales sodio dependientes de voltaje).

Las familias grandes de los receptores a los fármacos, que están involucrados en las vías de traducción de señales y los cambios de la concentración intracelular de segundos mensajeros (ejemplo, los fármacos del sistema nervioso autónomo y los receptores β , α , muscarínicos)

Finalmente son menos conocidas las interacciones a nivel de ácidos nucleicos como el ADN y ARN, que pueden cambiar el nivel de expresión de proteínas estructurales en los tejidos blancos, (tolerancia, taquifilaxis de numerosos fármacos para el sistema nervioso central).⁴⁷

2.14 Sistema cardiovascular

a) Características anatómicas

El corazón y el aparato circulatorio componen el aparato cardiovascular. El corazón actúa como una bomba que impulsa la sangre hacia los órganos, tejidos y células del organismo. La sangre suministra oxígeno y nutrientes a cada célula y recoge el dióxido de carbono y las sustancias de desecho producidas por esas células. La sangre es transportada desde el corazón al resto del cuerpo por medio de una red compleja de arterias, arteriolas y capilares y regresa al corazón por las vénulas y venas.⁴⁸

El corazón está preferentemente formado por la aurícula y por el ventrículo derecho; la aurícula izquierda es totalmente posterior y del ventrículo se ve sólo una pequeña parte que forma el margen izquierdo del corazón. En la unión de los dos ventrículos se forma un surco (interventricular), en el cual se encuentra la rama descendente de la arteria coronaria anterior. La punta del corazón está formada sólo por el ventrículo izquierdo.

El margen derecho está formado por la pared superior de la aurícula derecha, que se continúa hacia arriba con la vena cava superior; el ventrículo derecho, que forma el borde inferior, se continúa hacia arriba con la arteria pulmonar, que sobrepasa el ventrículo izquierdo, dirigiéndose hacia el margen izquierdo del corazón. Entre la vena cava superior y la arteria pulmonar se encuentra la parte inicial de la arteria aorta, que tiene su origen en la parte superior del ventrículo izquierdo y dirigiéndose también hacia la izquierda se cabalga sobre la arteria pulmonar y el bronquio izquierdo. Entre las aurículas y los ventrículos se forma un surco (aurícula-ventricular), por el cual van las ramas horizontales de las arterias coronarias, destinadas a la nutrición del corazón.⁴⁹

b) Arterias coronarias

En correspondencia de los dos senos de Valsalva anteriores (derecho e izquierdo) de la arteria aorta, toman origen las arterias coronarias derecha (o posterior) e izquierda (o anterior), que van por el curso aurículo-ventricular e inter-ventricular, ramificándose y distribuyéndose por todo el miocardio por ramas transversales y ramas descendentes, de las cuales parten las ramificaciones directas a las fibras musculares y que discurren fuera del corazón.

A este propósito es necesario hacer notar que las ramificaciones que irrigan el ventrículo izquierdo penetran en ángulo recto entre las fibras miocárdicas y se encuentran fuertemente comprimidas hasta llegar al cierre completo durante la contracción del mismo; de tal modo la nutrición de la musculatura del ventrículo izquierdo puede producirse sólo durante la relajación de las fibras musculares. Así, sucede que cuando existe una prolongación de la fase sistólica (como se da en la estenosis aórtica) o una hipertrofia de las fibras miocárdicas (miocarditis crónica) o incluso en la disminución del período diastólico que existe en el aumento de la frecuencia cardíaca, todas estas causas producen un obstáculo local a la nutrición del ventrículo izquierdo.⁵⁰

d) Metabolismo de células cardíacas

El proceso metabólico desarrollado en el músculo cardíaco se divide en tres fases:

a) Liberación de energía. Son las reacciones químicas que rompen los principales sustratos utilizados por el miocardio (ácidos grasos, glucosa, piruvatos y lactatos), en dos átomos de carbono que pueden entrar en la vía oxidativa terminal común del ciclo de Krebs del ácido tricarbóxico. La energía libre desprendida de los enlaces es transferida en forma de electrones e hidrógeno a lo largo de la cadena enzimática de transporte de electrones hasta el oxígeno, que es el principal receptor de electrones situado al final de la misma.

b) Conversión de la energía. Se lleva a cabo en la fosforilación oxidativa. La energía libre desprendida del sustrato oxidable, se utiliza para formar enlaces de alta energía entre residuos de ácido fosfórico y ciertos compuestos orgánicos. Esta energía libre de los electrones hidrógeno es transferida al enlace fosfato terminal del adenosin difosfato (ADP) y del difosfato de creatina para formar compuestos de alta energía Adenosin trifosfato (ATP) y fosfato de creatina. La formación de glucógeno en la célula miocárdica conlleva un almacenamiento de cierta cantidad de energía.

c) Utilización de la energía. Incluye procesos mediante los cuales la energía almacenada en el fosfato terminal del ATP y del fosfato de creatina, es conducida al interior del proceso contráctil a través del cual se realiza un trabajo mecánico.⁵⁰

2.15 Enfermedades Cardiovasculares

a) Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica es causada por ataques pasajeros de isquemia del miocardio debido al desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio. Tal desequilibrio puede causar un incremento de oxígeno por el miocardio (que es determinada por la frecuencia cardíaca, la contractilidad y la tensión en la pared ventricular) o una disminución del aporte de oxígeno al miocardio (depende del flujo sanguíneo coronario, o por la capacidad de transportar oxígeno de la sangre) o en ocasiones ambos.

Dado que el flujo sanguíneo es proporcional al radio luminal de la arteria elevada a la cuarta potencia, la disminución del radio del vaso por diversos factores como la arterosclerosis coronaria que puede determinar el flujo sanguíneo coronario y originar síntomas de angina cuando aumenta la demanda de oxígeno por el miocardio, en algunos pacientes, la demanda miocárdica de oxígeno o más bien como la reducción súbita del flujo sanguíneo, como la trombosis (angina inestable) o vasoespasmo (angina variante o de Prinzmetal) coronarios.⁵¹

- Efecto de la isquemia sobre la célula miocárdica.

El corazón es un órgano que responde a una deficiencia del flujo sanguíneo aumentando su utilización energética.

a) El déficit agudo de oxígeno de las células miocárdicas es seguido de la rápida extracción de oxígeno de la hemoglobina de la sangre residual que se encuentra en el tejido afectado por la isquemia, posterior se deprime por la fuerza de contracción hasta que cesa por completo, simultáneamente aparecen cambios en el potencial de acción.

b) La falta de oxígeno en el tejido lesionado condiciona la acumulación de hidrogeniones que no son captados por el mismo oxígeno, que en condiciones aeróbicas, lo que en términos de 10 segundos parece acidosis tisular.

c) La cancelación del metabolismo aeróbico, condiciona la falta de producción de energía y por lo tanto, de calor, razón por la que la temperatura del tejido isquémico desciende.

d) La ausencia de oxígeno en el tejido afectado bloquea por completo la fosforilación oxidativa a nivel de mitocondrias, por lo que solo queda la alternativa de seguir el metabolismo anaerobio que es capaz de producir compuesto de alta energía. La ausencia de oxígeno en el tejido lesionado condiciona la degradación del glucógeno almacenado en las miofibrillas. Por esta vía anaeróbica sólo se obtienen 2 moles de ATP por cada molécula de glucosa en lugar de 32 proporcionado por el ciclo de Krebs, la miofibrilla obtiene energía por este medio para permanecer viva, aun cuando funcionalmente esté paralizada.

e) El metabolismo anaeróbico conduce por necesidad a la acidosis tisular por la acumulación de lactato. Cuando la acidosis del tejido isquémico alcanza un límite, comienza a aparecer la desnaturalización de proteínas.

f) La muerte tisular sobreviene por alteraciones en el retículo sarcoplasmicos con falta de síntesis de proteínas, ruptura de lisosomas con liberación de enzimas proteolíticas, inflamación mitocondrial y autólisis de las células del músculo cardíaco. Estos cambios son los que definen la muerte celular.⁵²

Los fármacos que se utilizan para el tratamiento de angina inestable son: nitrovasodilatadores, antagonistas de los receptores β - adrenérgicos y antagonistas de los canales de Ca^{2+} y en la angina estable e inestable, antiplaquetarios así como estatinas (inhibidores de la reductasa de la coenzima A de 3-hidroxi-metilglutaril [HMG-CoA]), que pudiera intervenir en la estabilización de la placa vulnerable

Los antianginosos aprobados mejoran el equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno; incremento de aporte mediante dilatación vascular coronaria o disminución de la demanda al reducir el trabajo cardíaco. Los medicamentos que se utilizan en la angina típica actúan porque disminuyen la demanda miocárdica de oxígeno, reduciendo la frecuencia cardíaca, la contractilidad del miocardio, el esfuerzo de la pared ventricular o todos ellos.

En contraste, el principal objetivo terapéutico en la angina inestable es incrementar el flujo sanguíneo de miocardio (usando heparinas o antiplaquetarios), a fin de reducir las trombosis intracoronarias, prótesis o cirugía de revascularización coronaria para restablecer el flujo por medios mecánicos.

Los antianginosos proporcionan tratamientos profilácticos o sintomáticos sin embargo los antagonistas β -adrenérgicos parecen, además, disminuir la incidencia de muerte súbita de origen cardíaco relacionada con la isquemia e infarto al miocardio. La terapéutica antiplaquetaria (ácido acetilsalicílico, AAS) en la reducción de la progresión aterosclerótica se utiliza de manera sistemática en toda persona con cardiopatía isquémica y su uso diario aminora los problemas clínicos agudos. Además otros fármacos, como el clopidogrel y fármacos anti-integrina (tirofiban y abciximab) reducen la morbilidad en pacientes con angina en los que se coloca una prótesis coronaria. El uso combinado de clopidogrel y AAS no se recomienda para el tratamiento

antiplaquetario inicial en pacientes con accidente isquémico transitorio (AIT), enfermedad vascular cerebral (EVC) y para pacientes con enfermedad arterial periférica debido a un mayor riesgo de hemorragia y/o falta de mayor evidencia de la eficacia en comparación con la monoterapia.^{51,53}

Los hipolipemiantes, como las estatinas reducen la mortalidad en enfermos con hipercolesterolemia y artropatía coronaria diagnosticada o sin ella. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) también disminuyen la mortalidad en pacientes con arteriopatía coronaria. La cirugía de derivación coronaria y las intervenciones coronarias percutáneas, como angioplastia y el desplazamiento de una prótesis en la arteria coronaria suelen complementar el tratamiento.⁵¹

Insuficiencia Cardíaca

La insuficiencia cardíaca es un conjunto síndromes clínicos (signos-síntomas de congestión pulmonar, venosa sistemática y gasto bajo), hemodinámicos - neurohumorales (gasto cardíaco bajo relativo o absoluto, aumento de la presión en la aurícula del lado afectado, reacción neurohumoral), autonómicos (simpático exacerbado, parasimpático atenuado), y adaptación estructural (hipertrofia, dilatación, fibrosis), que son causa principal del deterioro de la capacidad del corazón para llenar y vaciar de manera adecuada el ventrículo izquierdo.

Cualquier enfermedad que afecte al corazón e interfiera la circulación puede producir insuficiencia cardíaca. Ciertas enfermedades pueden actuar selectivamente afectando al músculo cardíaco, deteriorando su capacidad de contracción y de bombeo. La más frecuente de ellas es la enfermedad de las arterias coronarias, que limita el flujo sanguíneo al músculo cardíaco y que puede ser causa de infarto.

Una enfermedad de la válvula cardíaca puede obstruir el flujo de sangre entre las cavidades del corazón o entre el corazón y las arterias principales. Por otra parte, una válvula que no cierre bien y deje escapar sangre, puede provocar un

reflujo de la misma. Estas situaciones producen la sobrecarga del músculo cardíaco y, en consecuencia, debilitan la fuerza de las contracciones cardíacas.

Otras enfermedades afectan principalmente al sistema de conducción eléctrica del corazón y provocan frecuencias cardíacas lentas, rápidas o irregulares, que impiden un bombeo adecuado de la sangre.

Otro mecanismo correctivo adicional consiste en la retención de sal (sodio) por los riñones y, en consecuencia, simultáneamente también se retiene agua para mantener constante la concentración de sodio en la sangre. Esta cantidad adicional de agua aumenta el volumen de sangre en la circulación y, en principio, mejora el rendimiento cardíaco. Una de las principales consecuencias de la retención de líquidos es que el mayor volumen de sangre produce un estiramiento del músculo cardíaco. Este músculo sometido a más tensión se contrae más energicamente, tanto como lo hacen los músculos de un atleta antes del ejercicio. Éste es uno de los principales mecanismos de que dispone el corazón para aumentar su función en la insuficiencia cardíaca.⁵⁴

Los medicamentos que disminuyen el esfuerzo de la cavidad ventricular o inhiben el sistema renina angiotensina (vasodilatadores o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina IECA y antagonistas de la aldosterona) o el sistema nervioso simpático (antagonistas β -adrenérgicos) pueden disminuir la reestructuración ventricular patológica y atenuar el avance de la enfermedad, así mismo disminuir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica.

Estos fármacos han sido la base del tratamiento prolongado de la insuficiencia cardíaca. algunos fármacos que retardan el avance proporciona un efecto beneficioso en la función hemodinámica y los síntomas (vasodilatadores e inhibidores de la ECA).

Otros medicamentos que atenúan la afección pueden tener un efecto adverso en la función dinámica y empeorar los síntomas a corto plazo (antagonistas β -adrenérgicos). La terapéutica farmacológica de la insuficiencia ventricular se ha

limitado al uso de diuréticos y a los glucósidos cardíacos. Sin embargo, la sobrecarga de volumen sigue siendo un componente central sobre el síndrome clínico, el método actual para el tratamiento de insuficiencia miocárdica es la reducción de la precarga y poscarga con los vasodilatadores y lograr una mejoría del estado inotrópico.^{48,54}

c) Antiarrítmicos⁵⁵

Las células cardíacas se despolarizan y repolarizan para formar potenciales de acción cardíacos alrededor de 70 veces por minuto. La forma y duración de cada potencial de acción dependen de la actividad compleja de las proteínas del canal iónico en las membranas de células individuales y se han identificado los genes que codifican a la mayor parte de estas proteínas. En consecuencia, cada latido es resultado de la conducta electrofisiológica altamente integrada de las múltiples proteínas en numerosas células cardíacas. Estas pueden alterarse por la mala función del canal de iones debido a isquemia aguda, estimulación simpática o cicatrización miocárdica y originar anomalías del ritmo cardíaco o arritmias.

Los antiarrítmicos disponibles suprimen arritmias por bloqueo del flujo a través de los canales de iones específicos o alteración de la función autónoma. La terapia antiarrítmica posee dos objetivos terminación de la arritmia activa o prevención de una arritmia, los anti arrítmicos no sólo ayudan a controlar las arritmias sino que también las causan durante la terapia a largo plazo. Las contracciones de las fibras musculares del corazón están controladas por una descarga eléctrica que recorre el corazón siguiendo distintas trayectorias y a una velocidad determinada. La descarga rítmica que comienza con cada latido, se origina en el marcapasos del corazón (nódulo sinoauricular), que se encuentra en la pared de la aurícula derecha

La velocidad de estas descargas depende en parte de los impulsos nerviosos y de la cantidad de ciertas hormonas de la sangre.⁵⁵

La parte del sistema nervioso que regula automáticamente la frecuencia cardíaca es el sistema nervioso autónomo, que comprende los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. El sistema nervioso simpático acelera la frecuencia cardíaca; el parasimpático la disminuye.

El sistema simpático proporciona al corazón una red de nervios, denominada plexo simpático. El sistema parasimpático llega al corazón a través de un solo nervio: el nervio vago o neumogástrico. Por otro lado, las hormonas del sistema simpático (la adrenalina y la noradrenalina) también aumentan la frecuencia cardíaca. La hormona tiroidea también ejerce el mismo efecto.

Un aumento de la hormona tiroidea hace que el corazón lata con excesiva rapidez, mientras que, si hay muy poca, lo hace con mucha lentitud.

La frecuencia cardíaca en reposo es de 60 a 100 latidos por minuto. Sin embargo, pueden ser consideradas normales velocidades muchos menores en adultos jóvenes, sobre todo en aquellos en buenas condiciones físicas. Las variaciones en la frecuencia cardíaca son normales. Aparecen no sólo por efecto del ejercicio o de la inactividad, sino también por otros estímulos, como el dolor y las emociones. Sólo cuando el ritmo es inadecuadamente rápido (taquicardia) o lento (bradicardia) o cuando los impulsos eléctricos siguen vías o trayectos anómalos, se considera que el corazón tiene un ritmo anormal (arritmia).

Los medicamentos pueden retardar los ritmos autónomos alterando cualquiera de los cuatro determinantes de la descarga espontánea del marcapasos: aumento del potencial diastólico máximo, disminución de la pendiente fase 4, potencial de umbral o incremento de la duración del potencial de acción.

La adenosina y la acetilcolina pueden incrementar el potencial diastólico máximo, y los antagonistas de los receptores β adrenérgicos pueden disminuir la pendiente de fase 4 en el potencial de acción.

El bloqueo de los canales de Na^+ o de Ca^{2+} suele dar como resultado un umbral alterado y el bloqueo de los canales K^+ prolonga el potencial de acción.

Los antiarrítmicos bloquean las arritmias debidas a la despolarización temprana o tardía por medio de dos mecanismos: 1) inhibición de la aparición por despolarización. 2) interferencia en la corriente hacia adentro (por lo general usando canales Na^+ o de Ca^{2+}) de la cual depende la activación. Por ejemplo, las arritmias debido a despolarización tardías inducidas por digitálicos pueden quedar inhibidas por verapamilo o por medio de la quinidina que bloquea los canales de Na^+ , lo cual incrementa el umbral requerido para producir la activación anormal.

Las despolarizaciones tempranas pueden quedar inhibidas mediante el uso de isopropanol o un marcapasos que aceleran la frecuencia cardíaca.

En sujetos con prolongación congénita del intervalo QT, a menudo sobreviene taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (torsades de pointes) en presencia de estrés adrenérgico; la terapéutica preventiva comprende el bloqueo β adrenérgico (no acorta el intervalo QT), así como uso de marcapasos.

Los compuestos que intervienen entre el acoplamiento entre una célula y otra, en teoría también deben de incrementar la refractariedad en preparados multicelulares, la amiodarona podría generar este efecto en tejido enfermo.⁵⁵

d) Hipertensión Arterial

La presión arterial es una enfermedad asintomática, producto del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica.

La presión arterial alta genera cambios vasculares e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Como consecuencia, la hipertensión constituye la principal causa de apoplejía, conduce a la enfermedad coronaria con infarto al miocardio y muerte súbita de origen cardíaco y contribuye a la insuficiencia cardíaca y renal, así como, aneurisma desecante de la aorta.⁵⁶

La hipertensión se define como un aumento sostenido presión arterial $\geq 140 / 90$ mmHg; esto sirve para caracterizar a un grupo de pacientes con riesgo de afección cardiovascular relacionada con la hipertensión. La presión arterial baja (hipotensión) es una presión sistólica menor de 120 mm Hg y una presión diastólica de menos de 80 mm Hg, que provoca síntomas como vértigos y desvanecimientos. El mantenimiento de la presión de la sangre cuando sale del corazón y circula por todo el organismo es tan esencial como mantener la presión, esta debe ser lo suficientemente alta como para llevar oxígeno y nutrientes a las células del organismo y extraer de ellas los productos de desecho. No obstante, si la presión arterial es demasiado elevada, puede romperse un vaso sanguíneo y causar una hemorragia en el cerebro (hemorragia cerebral) u otras complicaciones.⁵⁷

Los medicamentos disminuye la presión arterial por defecto de la resistencia periférica y del gasto cardíaco, o ambos. Los fármacos pueden reducir el gasto cardíaco por inhibición de la contractibilidad de miocárdica o disminución la presión del llenado ventricular. Esta suele lograrse por la acción del tono venoso o el volumen sanguíneo a través de efectos renales. Los fármacos pueden reducir las resistencias periféricas al actuar en el músculo liso a fin de relajar los vasos de resistencia o al interferir con la actividad de los sistemas que causan constricción de los mismos (sistema nervioso simpático).

En los pacientes con hipertensión sistólica aislada contribuyen al incremento de la presión arterial hemodinámica compleja en el sistema arterial rígido; los efectos farmacológicos pueden ser mediados por cambios en la resistencia periférica pero también por la acción en la rigidez de arterias grandes, una estrategia para lograr un control eficaz de la presión arterial en tanto se reduce al mínimo los efectos adversos relacionado con las dosis es el uso concurrente de medicamentos de diferentes clases.⁵⁷ (Ver tabla 6)

Tabla No 6. Clasificación de antihipertensivos y su principal mecanismo de acción.⁵⁷

Clase terapéutica	EJEMPLOS
DIURETICOS;	
1.- Tiazidicos y fármacos relacionados	hidroclorotiazida, clortalidona
2.- Diuréticos de asa	furosemida, torasemida, bumetamida
3.- Diuréticos ahorradores de K ⁺	amilorida, espirolactona
SIMPATICÓLITICOS	
1.- Antagonistas β- adrenérgicos	Metoprolol, atenolol
2.- Agonista adrenérgicos α	prazosina, terazosina, fentolamina
3.- Antagonistas adrenérgico mixtos	Carvedilol, labetalol
4.- Fármacos de acción central	metildopa, clonidina guanfacina
5.- Bloqueadores de neuronas adrenérgicas	guanadrel reserpina
BLOQUEADORES DE Ca ²⁺	Verapamilo, diltiazem, felodipina, amlodipina
IECA	Captopril, enalapril, lisinopril
ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTESINA II	Losartan, telmisartan, valsartan, irbersartan, candersartan
VASODILATADORES	
1.- Arteriales	hidralazina, dióxido fenoldopam, minoxidil
2.- Arteriales y Venosos	trinitrato de glicerilo, nitroprusiato

2.16. Errores de prescripción

La prescripción médica es el resultado de un proceso lógico-deductivo mediante el cual el prescriptor, a partir del conocimiento adquirido, escucha el relato de síntomas del paciente, realiza un examen físico en busca de signos, concluye en una orientación diagnóstica y toma una decisión terapéutica. Esta decisión implica indicar medidas, como el uso de medicamentos, lo cual es plasmado en una receta médica. Debe además compartir las expectativas con el paciente, brindarle la información que requiera, comprobar que conoce los riesgos a que se somete al utilizar un medicamento y procurar que el tratamiento prescrito esté al alcance de sus posibilidades económicas.⁵⁸

La prescripción adecuada es posible si el profesional con conocimientos basados en información actualizada e independiente y con la destreza necesaria, es capaz de identificar los problemas del paciente, que le permita seleccionar un esquema terapéutico adecuado. Si elige un medicamento, éste debe ser el apropiado a las necesidades clínicas del paciente, indicado a una dosificación que satisfaga sus requerimientos individuales por un período adecuado de tiempo y al costo más accesible.⁵⁹

La prescripción médica es un acto científico, ético y legal. Mediante esta acción un profesional médico utilizará un producto biológico, químico o natural que modificará las funciones bioquímicas y biológicas del organismo de una persona con el objetivo de alcanzar un resultado terapéutico. Este acto implica simultáneamente someter a esa persona a un riesgo que no tenía con anterioridad y que puede llegar a ser dañino.⁶⁰

La prescripción de medicamentos que realiza el profesional de la salud es el resultado de una serie de consideraciones y decisiones relacionadas con la evolución de una enfermedad y con el papel que los fármacos desempeñan en su tratamiento. En cada prescripción se reflejan: los medicamentos disponibles, la información que ha sido difundida acerca de ellos (que ha llegado al médico y lo que él ha interpretado) y las condiciones en que se lleva a cabo la atención

médica. La selección correcta de un fármaco se debe realizar tomando en cuenta los criterios de eficacia, seguridad, conveniencia y costo.

Se debe brindar un apropiado esquema de tratamiento, de acuerdo con las características individuales del paciente, en forma verbal y escrita, para poder facilitar el cumplimiento de la prescripción.⁶¹

Es necesario tomar la decisión de iniciar o no, una farmacoterapia determinada, pero aún es más importante, garantizar un seguimiento apropiado de la conducta prescriptiva y planificar una evaluación sistemática, no sólo de la evolución clínica de la enfermedad, sino de las consecuencias de ese tratamiento (relación beneficio-riesgo) en la práctica clínica real.⁶⁰

El uso racional de medicamentos implica obtener el mejor efecto terapéutico, con el menor número posible de medicamentos, durante un corto periodo y a un costo razonable. Sin embargo, la prescripción irracional o inadecuada de medicamentos ocurre a menudo. La utilización excesiva de medicamentos, a veces por complacencia, contribuye a perpetuar o acentuar las expectativas erróneas del paciente, y en ocasiones del propio prescriptor, de que los problemas de salud se solucionan siempre con medicamentos y que cada síntoma o signo debe conducir a una intervención farmacéutica.⁶²

La complejidad del denominado "sistema de utilización de los medicamentos", que incluye los procesos de selección, prescripción, validación, dispensación, administración y seguimiento es cada vez mayor, lo que conlleva un mayor riesgo de que se produzcan errores y que éstos, a su vez, causen efectos adversos a los pacientes. En este proceso intervienen distintos agentes: médicos, personal de atención primaria, farmacéuticos y por último, el propio paciente que asume generalmente la responsabilidad de la administración. Los especialistas estudian las causas por las que la terapia farmacológica puede fallar. Una de las más frecuentes y que más preocupan es el mal uso de los medicamentos: los olvidos, equivocaciones, repetición de dosis, errores que, en la mayor parte de los casos, podrían ser evitables. La importancia de los errores de medicación, sus graves consecuencias clínicas para el paciente y

los elevados costos que generan son aspectos que han quedado demostrados a través de numerosos estudios.

Como consecuencia, la finalidad de este complejo y frágil sistema de utilización de los medicamentos, que no es otra que "proporcionar una terapéutica segura, apropiada y eficiente a los pacientes", no siempre se consigue. Los fallos que se producen en sus procesos no permiten alcanzar las cinco correctos; la dosis correcta del medicamento correcto, administrada al paciente correcto, a través de la vía correcta, en el momento correcto.

Por lo anterior, se considera que para mejorar la seguridad de la farmacoterapéutica, no sólo es necesario desarrollar medicamentos seguros (safety), sino también crear sistemas de utilización a prueba de errores (fail-safety), provistos de las medidas y dispositivos de seguridad necesarios para reducir al máximo los errores en sus procesos o garantizar que, si éstos ocurren, no alcancen y lleguen a tener consecuencias negativas en los pacientes. Al confirmar la certeza del medicamento, la dosis, el paciente, el momento y la vía, los errores de medicación son prevenible antes de que se presente un evento adverso.⁶³

Los errores de medicación se dividen: prescripción, dispensación y administración, y todas las fases del proceso son susceptibles de error.

Antes de administrar el fármaco asegurarse de la regla de los cinco correctos:⁶⁴

- 1- **Administrar el medicamento correcto:** Algunos medicamentos tienen nombre y aspecto similar. Confirme que sea el medicamento correcto al sacarlo del cajón del paciente y antes de administrarlo. Si tiene alguna duda, aclárela, consulte a su colega, al médico que lo formuló o al servicio de farmacia.
- 2- **Administrar el medicamento al paciente correcto:** Comprueba siempre la identificación del paciente: pida al paciente que le diga su nombre y/o revise la mantilla de identificación del paciente. Nunca utilice el número de la habitación para identificar al paciente, es muy fácil equivocarse.

- 3- Administrar la dosis correcta:** Modificaciones mínimas en la dosis formulada pueden ser importantes y peligrosas. En algunos medicamentos el margen entre una dosis terapéutica y otra potencialmente letal es muy estrecho. Compruebe dos veces la dosis formulada con la que está a punto de administrar.
- 4- Administrar el medicamento por la vía correcta:** La administración de los medicamentos se pueden realizar por vía oral utilizando el tracto digestivo y por vía parenteral; el sistema vascular, el tejido celular subcutáneo, la dermis y mucosa, la masa muscular y el canal medular.
- 5- Administrar el medicamento a la hora correcta:** Las concentraciones terapéuticas en sangre de muchos medicamentos dependen de la constancia y regularidad del horario de administración. Nunca administre un fármaco ni más de media hora antes ni después de la hora indicada. Tenga en cuenta la dosis inicial para ajustar el horario de las siguientes dosis.

- Comprobar que el paciente no es alérgico a la medicación que va a administrar.
- Administrar únicamente las medicaciones preparadas personalmente.
- Desechar la medicación mal identificada, caducada, con cambios en su aspecto color o que esté precipitada.
- Rechazar la medicación abierta, comprimidos partidos y no devolver al envase la medicación manipulada
- Permanecer con el paciente mientras toma la medicación
- Medicación prescrita.
- Registros de enfermería
- Volver a comprobar la medicación prescrita si el paciente tiene dudas sobre el tratamiento que se le va a aplicar.

Un **error de medicación (EM)** es cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o permite una utilización inapropiada de los medicamentos, mientras la medicación está bajo control del personal sanitario, o paciente.⁵⁸

Clasificación⁶⁵

Los errores en medicación se pueden clasificar en varios tipos. A continuación se discutirán los siguientes tipos de errores: errores en la dispensación, en la prescripción y en la administración.

a) errores en la dispensación

Los errores en la dispensación ocurren en cualquier etapa del proceso de dispensación, desde que se recibe la prescripción u orden médica hasta la entrega del medicamento. Se define como una discrepancia entre el medicamento dispensado y la prescripción u orden médica. Estos errores incluyen la selección errónea de un medicamento o dosis y el dispensar el medicamento al paciente equivocado.

b) Error en la prescripción

Los errores de prescripción se definen como la selección incorrecta del medicamento para el paciente, ya sea por errores en la dosis, concentración, potencia, forma de liberación del medicamento, frecuencia y vía de administración, cantidad, indicación o contraindicaciones. Por ejemplo, el medicamento divalproex sódico está disponible en diferentes formulaciones de liberación de fármacos; entre éstas se encuentra la liberación prolongada, la cual se administra una vez al día. Si el médico no especifica en la receta la formulación del divalproex sódico, el paciente podría estar recibiendo una dosis supratéutica o subterapéutica del medicamento. Esto resultaría en problemas relacionados con la efectividad y la seguridad del medicamento. Otros tipos de errores en la prescripción son la ausencia de información requerida por ley en la receta y la letra ilegible del médico.

c) Error en la administración

El error en la administración ocurre cuando hay una discrepancia entre el medicamento prescrito u ordenado y el tratamiento recibido por el paciente. Este error está asociado a la omisión de la administración de la dosis requerida del medicamento por el profesional de la salud o el mismo paciente. Hay varios factores que influyen en la omisión de la administración como el administrar el medicamento al paciente equivocado o no tener disponible el medicamento. Otros tipos de errores de administración incluyen: Técnica incorrecta para administrar el medicamento, administrar la preparación de un medicamento erróneo, administrar el medicamento por la vía no indicada, administrar la dosis o concentraciones incorrectas, y administrar el medicamento a la hora no indicada.

En Inglaterra, el "National Health Service" registró el año 2002 cerca de 18,445 (85%) errores de medicación de 21,589 prescripciones realizadas. Este estudio desarrollado en el Reino Unido identificó 3141(15%) prescripciones con uno o más errores.⁶⁶ Otro trabajo reciente realizado en 36 hospitales americanos detectó el 19% de errores.⁶⁷ Estudios realizados en Colorado, Utah y New York identificaron diversos eventos adversos en pacientes hospitalizados, la mitad de los cuales podían haberse prevenido.⁶⁸

Sin embargo, Winterstein y col. demostraron que el 72% de los errores de medicación se iniciaban durante la prescripción, seguidos de la administración (15%), dispensación (7%) y transcripción (6%).⁶⁹ De acuerdo con Bates, las recetas informatizadas pueden aumentar la seguridad de los medicamentos porque son más estructuradas, legibles y el prescriptor puede proporcionar mucha más información durante el proceso de prescripción. Además, posibilitan que se puedan corregir los errores en el momento de su captura sin necesidad de borrar o sobre el escrito.⁷⁰ Sin embargo, menos del 5% de todas las prescripciones actualmente se realizan electrónicamente.⁷¹

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La relación de riesgo-beneficio de la terapia con medicamentos es una tarea compleja que requiere la toma de decisiones informadas y multidisciplinarias, principalmente cuando se administra medicamentos de forma concomitante (polifarmacia) en los pacientes hospitalizados puesto que son causa de reacciones adversas potenciales debido al número de medicamentos que reciben. Es necesario prevenir o reducir los efectos de los medicamentos y analizarlos científicamente. Por eso, es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos empleados en pacientes con padecimientos cardiovasculares. **¿Cuáles son las RAM potenciales de los medicamentos cardiovasculares empleadas en los pacientes del Hospital Regional 1º Octubre?**

IV. HIPÓTESIS

Los pacientes hospitalizados con padecimientos cardiovasculares y a quienes se le administran más de 4 medicamentos de manera concomitante presentarán una mayor posibilidad de manifestar reacciones adversas potenciales a medicamentos.

V. OBJETIVOS

a) GENERAL

Identificar reacciones adversas potenciales a medicamentos en pacientes adultos hospitalizados con padecimientos cardiovasculares.

b) ESPECÍFICOS

1. Analizar los patrones de prescripción de los pacientes hospitalizados con padecimiento cardiovasculares mediante los cinco correctos, medicamentos, dosis, vía, frecuencia de administración y duración del tratamiento.
2. Evaluar interacciones de los medicamentos cardiovasculares de acuerdo con la clasificación anatómica y terapéutica (ATC) y Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos del sector salud, (CByCM) de relevancia clínica de acuerdo con la literatura científica.
3. Detectar las reacciones adversas potenciales más frecuentes de los medicamentos cardiovasculares relacionados a los CB y CM del sector salud administrado a los pacientes.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Descripción del ámbito de estudio "Hospital Regional 1º de Octubre" y datos demográficos y socio- económicos de la población del estudio.

La unidad hospitalaria cuenta con 290 camas censables y 135 no censables que corresponde a los servicios de Urgencias Pediátricas, Medicina Interna, Ginecología y la Unidad Quirúrgica, así como un área de recuperación. El ingreso promedio de hospitalización de pacientes atendidos en el período de enero a diciembre del 2007 fue 3583 pacientes.

En el servicio de cardiología, motivo específico del presente estudio cuenta con un área de consulta externa, 10 camas para cuidados coronarios y 14 camas en el piso 6 para hospitalización. El número total de médicos en el servicio es de 10 especialistas, y 12 médicos residentes. El número total de enfermeras es de 12 y están distribuidas en 3 turnos matutino, vespertino y nocturno.⁷²

6.2 Características socioeconómicas de los pacientes.

La población atendida por el hospital es urbana y de nivel medio. Como unidad de tercer nivel de la atención médica de la zona norte, el hospital atiende los pacientes referidos por el 1o. y 2o. nivel de dicha región, Sin embargo, la atención de pacientes rebasa las fronteras de lo asignado en forma oficial. Pacientes de la zona poniente del D.F., del Estado de México, Hidalgo, Querétaro, Michoacán, Guanajuato, además de otras entidades de la República. Todas ingresan al servicio de cardiología a través de los servicios de urgencia o de la consulta externa del hospital.⁷²

6.3 Diseño del estudio

6.3.1 Se analizaron 189 expedientes, que proceden de pacientes hospitalizados durante los meses de marzo, abril y mayo del 2007 en el servicio de cardiología.

Se realizó un muestreo de conveniencia para la selección del tamaño de la muestra, durante el periodo de tiempo antes mencionado.

6.3.2 Criterios empleados para la selección de la muestra del estudio.

6.3.2.1 Criterios de Inclusión;

- a) Adultos hombres y mujeres mayores de 20 años con padecimientos cardiovasculares.
- b) Pacientes asignados al servicio de cardiología del Hospital.
- c) Pacientes con prescripción de 4 o más medicamentos.

6.3.2.2 Criterios de Exclusión;

- a) Pacientes en terapia intensiva y de emergencia.
- b) Pacientes que no padezcan enfermedades cardiovasculares.
- c) Pacientes sin terapia medicamentosa.
- d) Pacientes menores de 20 años de edad.
- e) Pacientes con menos de 4 medicamentos.

6.3.3 Variables del estudio

6.3.3.1 Cuantitativas: Número de medicamentos y edad.

6.3.3.2 Cualitativas: Alergias medicamentosas, contraindicaciones, diagnósticos, dosis, edad, frecuencia de dosificación, género, interacciones potenciales, lugar de nacimiento, lugar de origen, lugar de residencia, medicamento, número de diagnósticos, número de RAMs potenciales, ocupación y vía de administración.

6.3.4 Se revisó y analizó sistemáticamente cada expediente clínico de los pacientes hospitalizados pertenecientes a la muestra que cumpliera con los criterios de inclusión para el llenado de un formato de perfil farmacoterapéutico incluyendo todas las variables antes mencionadas (Anexo 1)

6.3.5 Se registraron en el perfil farmacoterapéutico las características generales de los pacientes: género, edad, lugar de nacimiento, lugar de residencia, diagnóstico, tipo de alergias medicamentosas, condición al ingreso. Los diagnósticos fueron codificados de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la OMS.⁷³

6.3.6 Se registraron los nombres de los medicamentos prescritos a cada paciente al inicio de hospitalización, como estaba escrito en el expediente, medicamento, dosis, vía, frecuencia de administración y tiempo de duración del tratamiento (cinco correctos). Sólo se evaluaron en los expedientes médicos de los pacientes, los primeros cuatro. Los medicamentos fueron clasificados según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) de la OMS⁷³ y por grupo terapéutico de acuerdo con el CB y CM.⁷⁴

6.3.7 Se analizó el patrón de prescripción, con base en cada fármaco, dosis, vía administración y frecuencia de la dosificación, por otra parte se analizaron las interacciones fármaco-fármaco y se revisaron las contraindicaciones de cada fármaco prescrito durante el inicio de hospitalización. Las interacciones y las contraindicaciones potenciales se consideraron como RAMs potenciales para el propósito de este estudio.

6.3.8 Se utilizaron fuentes de documentación de información secundarias y terciarias para analizar, evaluar y calificar el uso correcto del medicamentos, dosis, vía, frecuencia, además de las RAMs, interacciones fármaco-fármaco y contraindicaciones.

6.3.9 Para efecto de este trabajo se utilizaron las siguientes definiciones.

6.3.9.1 Reacción Adversa Medicamentosa (RAM) es una respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencional y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, o el tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica.¹

6.3.9.2 Interacción fármaco-fármaco puede definirse como cualquier alteración de la respuesta previsible a la acción de un fármaco y que sea consecuencia de la acción concurrente en el organismo de otro fármaco no producida por el mismo.³⁰

6.3.9.3 En el presente estudio se consideró un paciente por cada expediente clínico.

6.3.10 Se analizó el régimen de medicación prescrito en el expediente del paciente y se identificaron las RAMs potenciales de cada fármaco con base en la literatura clínica consultadas.^{55,75,76,80} Asimismo, se identificaron los efectos potenciales de los medicamentos sobre los sistemas y órganos del cuerpo humano.^{55,75,76,80}

En este estudio las RAMs se categorizaron considerando la severidad del evento según la clasificación de la OMS.²⁰

6.3.10.1 Leve.

6.3.10.2 Moderada.

6.3.10.3 Grave

6.3.11 Se identificaron y analizaron las combinaciones de los medicamentos prescritos en cada expediente/paciente para lo cual se utilizó un sistema interactivo de información en línea sobre interacciones medicamentosas DRUG-REAX © Thomson Micromedex.™⁷⁷

El programa predice interacciones potenciales reportadas por diversos estudios⁷⁸ El programa proporciona, para cada combinación de fármacos, información sobre la consecuencia clínica y/o efectos adversos potenciales de cada interacción de acuerdo a la severidad y tiempo de aparición del efecto adverso. Así mismo, clasifica la severidad de una interacción potencial en cuatro categorías: contraindicado, grave, moderado y leve. Clasifica el grado de información documentada en relación con la calidad de datos disponibles en cuatro categorías: excelente, buena, adecuada, desconocida

En este estudio se incluyeron para el análisis todas las categorías de severidad de las interacciones potenciales de Micromedex.⁷⁷

6.3.11.1 Leve: La interacción deberá estar limitada por los efectos clínicos. Las manifestaciones pueden incluir un aumento en la frecuencia o la severidad de los efectos secundarios pero, generalmente, no requerirán una alteración importante en la terapia.

6.3.11.2 Moderada: La interacción puede dar lugar a la exacerbación de la condición del paciente y/o requerir una alteración en la terapia.

6.3.11.3 Grave: La interacción puede poner en peligro la vida y/o requerir la intervención médica para reducir o prevenir los efectos nocivos serios.

6.3.11.4 Contraindicado. El uso concurrente de estos fármacos está contraindicado.

6.3.12 En este estudio, se incluyeron para el análisis interacción fármaco-fármaco todas las categorías de información, excepto la información desconocida

6.3.12.1 Excelente Los estudios clínicos controlados han establecido claramente la existencia de la interacción.

6.3.12.2 Buena: La documentación sugiere fuertemente que existe la interacción, pero los estudios clínicos controlados bien diseñados carecen de evidencia.

6.3.12.3 Adecuada: La documentación disponible es pobre, pero los farmacólogos clínicos sugieren consideraciones para sospechar la existencia de la interacción, o la documentación farmacológica es buena para un fármaco similar.

6.3.13 EL tiempo de inicio del efecto de una interacción potencial fue clasificado de la siguiente manera:⁷⁷

6.3.13.1 Rápido: la aparición de una reacción adversa puede ser esperado dentro de 24 horas después de la administración del fármaco.

6.3.13.2 Retardado: la aparición de una reacción adversa no puede ser esperada dentro de las 24 horas después de la administración del fármaco.

6.3.13.3 No especificado: no se conoce el tiempo de aparición de la reacción adversa.

6.3.14 Se analizaron las contraindicaciones medicamentosas con base en la literatura clínica del área de conocimiento

6.4 Diseño del estudio y análisis estadístico

6.4.1 Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico y descriptivo en el servicio de cardiología del Hospital Regional 1 de Octubre, perteneciente al ISSSTE.

6.4.2 Se analizaron 189 expedientes clínicos, que proceden de pacientes hospitalizados en el servicio de cardiología durante los meses de marzo, abril y mayo del 2007. Los 189 expedientes clínicos se seleccionaron por un muestreo de conveniencia.

6.4.3 Una vez recolectados los datos, se capturaron, se cuantificaron y se analizaron en una base de datos utilizando el programa estadístico "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS) versión 12.

6.4.4 Se hizo un análisis univariado, bivariado (chi-cuadrada para datos no paramétricos) y multivariado (regresión logística) de la siguiente forma:

6.4.5 Análisis Univariado

6.4.5.1 Se calculó la frecuencia con respecto a las variables cuantitativas y cualitativas:

- A. Género de los pacientes.
- B. Edad de los pacientes en 5 categorías (a. ≤ 50 , b. 51-59, c. 60-69, d. 70-79, e. ≥ 80).
- C. Lugar de nacimiento de los pacientes.
- D. Lugar de residencia de los pacientes.
- E. Ocupación de los pacientes en estudio.
- F. Alergias reportadas en el expediente.
- G. Contraindicaciones potenciales.
- H. Número y frecuencia de diagnósticos o principales enfermedades.
- I. Número y frecuencia de medicamentos prescritos por paciente.
- J. Cuantificación y clasificación según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) de los medicamentos más frecuentemente prescritos en el Servicio de Cardiología.
- K. Número y frecuencia de las interacciones potenciales por paciente.
- L. Número y frecuencia de las severidades de las interacciones potenciales por paciente.
- M. Número y frecuencia del grado de información de las interacciones potenciales por paciente.
- N. Número y frecuencia de las RAMs potenciales revisadas por paciente.
- O. Número y frecuencia de los efectos sobre órganos y sistemas de las RAMs revisadas por paciente.
- Q. Número y frecuencia de severidad de las RAMs potenciales por paciente.

6.4.5.2 Para determinar las RAMs potenciales se utilizaron las contraindicaciones y las categorías de las interacciones fármaco-fármaco.^{55,75,76,80}

1. Interacciones potenciales
2. Severidades de las interacciones potenciales
3. Información de las interacciones potenciales
4. Tiempo de aparición del efecto de las interacciones potenciales
5. Contraindicaciones

6.4.5.2.1 Se calculó la categoría de RAMs potencial por paciente que se estimó con posible presencia de RAMs (1) y en ausencia (0) por cada fármaco prescrito al paciente.

- 1.-Sin RAM potencial
- 2.-RAM potencial con relevancia clínica leve
- 3.-RAM potencial con relevancia clínica moderada
- 4.- RAM potencial con relevancia clínica grave

6.4.5.3 La calidad del índice de la prescripción (IP)

Se determinó la calidad del IP para cada expediente clínico mediante las siguientes variables que favorecen la seguridad del paciente o una buena prescripción.

1. Elección del medicamento.
2. Dosis.
3. Vía de administración.
4. Frecuencia de administración.
5. Contraindicaciones.
6. Interacciones fármaco-fármaco.

6.4.5.3.1 Las 4 primeras variables que influyen en la calidad de la prescripción, se dicotomizaron en términos de correcta e incorrecta utilizando la literatura clínica; se le asignó el valor de 0 cuando las variables eran correctas y 1 cuando resultaron incorrectas. Las 2 últimas variables (contraindicaciones e interacciones) se les asignó el valor de 1 si existió la posibilidad de la presencia del efecto no deseado para la seguridad del paciente y 0 en ausencia de dicha posibilidad. Se determinó como una prescripción correcta cuando la suma de los valores asignados a cada una de las 6 variables era igual a 0. Si la suma total de dichas variables resultó distinta 0, se considera una prescripción incorrecta. Si existió, al menos, una variable incorrecta la calidad quedó establecida como mala.

6.4.5.3.2 Se categorizó el índice de prescripción por paciente que se estimó considerando la suma, la buena (0) y la mala (1) prescripción para cada uno de los medicamentos que se les prescribieron y se dividió entre el número total de

medicamentos prescritos a cada paciente. Obteniendo así los intervalos de valores para el índice con intervalos de variables entre 0 y 1.5. El índice se categorizó en cuatro grupos; buena (≤ 0.375), regular ($>$ de 0.375 y ≤ 0.75), mala (> 0.75 y ≤ 1.125) y muy mala (> 1.25 y ≤ 1.5).

6.4.6 Análisis bivariado

6.4.6.1 Para evaluar la calidad de la prescripción por paciente se utilizó la asociación de calificación final con las siguientes variables:

- A. Número de medicamentos por paciente
- B. Principales causas de hospitalización
- C. Edad.
- D. Género
- E. Lugar de origen (nacimiento)
- F. Lugar de residencia.
- G. Alergias reportadas en el expediente por el médico

6.4.6.2 Para determinar las variables significativas se utilizó la prueba de chi-cuadrada para variables no paramétricas. En todos los casos se consideró como significativa la asociación de las variables con la calidad de la prescripción (buena o mala) anteriormente antes descrita $P < 0.05$

6.4.7 Análisis multivariado

6.4.7.1 Se realizó un análisis multivariado de regresión logística con todas las variables utilizadas en el análisis bivariado para la calidad de la prescripción con $P < 0.05$ fue considerado significativo.

VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

7.1 Género

La **Gráfica 1** se observa la distribución con respecto al género de la población en estudio. Se encontró que de un total de 189 pacientes analizados, el 64% (121) son del género masculino y el 36 % (68) femenino.

En general, los hombres tienen un mayor riesgo de sufrir problemas cardiovasculares que las mujeres; las investigaciones demuestran que el estrógeno una de las hormonas femeninas, ayuda a proteger a las mujeres de las enfermedades del corazón.⁴⁸ Incluso tras la menopausia, cuando aumenta el riesgo de muerte por enfermedades cardíacas en las mujeres, es menor que para los hombres, cuando los factores de riesgo son similares según la Asociación Americana de Cardiología (American Heart Association, AHA).⁴⁸



7.2 Edad

La **Gráfica 2** corresponde a la edad de población dividida en 5 grupos etarios. Se observa que la edad correspondiente al grupo de 60 a 69 con 34% (64) representa la categoría de mayor número de edad en la población, mientras que el grupo de edad de 50 a 59 representa el 27% (51), el grupo de edad de 70 a 79 representa 22% (41), el grupo de edad de menor 50 años representa el 9% (16) y finalmente, el grupo de mayor de 79 años con un 8% (16) que representa la categoría de menor número de la población de estudio. Alrededor del 82 por ciento de las personas que mueren de enfermedad coronaria tienen 65 o más años de edad.⁴⁸ Con la edad, la actividad del corazón tiende a deteriorarse, puede aumentar el grosor de las paredes del corazón, las arterias pueden endurecerse y perder su flexibilidad, cuando esto sucede, el corazón no puede bombear la sangre tan eficientemente como antes a los músculos del cuerpo.⁴⁸



7.3. Lugar de nacimiento

Como se muestra en la **Tabla 1**, el lugar de nacimiento de los pacientes que ingresaron al servicio de cardiología para su hospitalización fue el 48.1%(91) del Distrito Federal que corresponde casi a la mitad de la población estudiada, seguido por el Estado de México con el 12.7% (24) y el estado de Hidalgo con 7.9%(15). El 31.3% (59) proceden de otros estados de la república.

Tabla 1. Lugar de nacimiento de los pacientes en el estudio.					
Estado	Cantidad	%	Estado	Cantidad	%
Distrito Federal	91	48.1	Guerrero	3	1.6
Estado de México	24	12.7	Chiapas	2	1.1
Hidalgo	15	7.9	Nayarit	2	1.1
Guanajuato	9	4.8	Tlaxcala	2	1.1
Michoacán	9	4.8	Coahuila	1	0.5
Oaxaca	9	4.8	Durango	1	0.5
Puebla	7	3.7	Guadalajara	1	0.5
Veracruz	7	3.7	Morelos	1	0.5
Querétaro	4	2.1	San Luis P.	1	0.5
Total				189	100

7.4 Lugar de residencia

En la **Tabla 2**, se muestra el número de pacientes correspondientes a cada estado, más de la mitad habitan en el Distrito Federal con 52.4%(99), Estado de México con 27% (51), seguido de Hidalgo, Querétaro y Michoacán con el 3.7% (7), 2.6 (5) y 1.6 %(3).

Dado que los servicios de salud están mejor equipados en el DF y el personal médico tiene especialidades, un alto número de derechohabientes del ISSSTE de diferentes estados de la república acuden a los hospitales del DF.

Tabla 2. Lugar de residencia de los pacientes en el estudio.					
Estado	Cantidad	%	Estado	Cantidad	%
Distrito Federal	99	52.4	Puebla	2	1.1
Estado de México	51	27.0	Veracruz	2	1.1
Hidalgo	7	3.7	Chiapas	1	0.5
Querétaro	5	2.6	Coahuila	1	0.5
Michoacán	3	1.6	Nayarit	1	0.5
Oaxaca	2	1.1	Sin especificar	15	7.9
Total				189	100

7.5 Ocupación de los pacientes en estudio

En la **Tabla 3** se muestra la ocupación o actividad que realizaban los pacientes antes de la hospitalización, los pensionados y jubilados representan el 28.0%(53), los empleados en general representan el 18.5% (35), las amas de casa representan 11.6% (22), los maestros 11.1% (21) y dichas ocupaciones de los pacientes representaron en conjunto el 69.2% (131) de la población estudiada. Se puede inferir que el servicio de Medicina Interna de cardiología no sólo atiende a los trabajadores del estado, sino a otros que podrían tener algún familiar indirecto o directo que es derechohabiente de los servicios del ISSSTE.

Tabla No. 3 Ocupación de los pacientes en el estudio.					
Ocupación	Cantidad	%	Ocupación	Cantidad	%
Pensionado	53	28.0	Carpintero	1	0.5
Empleado	35	18.5	Dentista	1	0.5
Ama de casa	22	11.6	Dermatólogo	1	0.5
Maestro	21	11.1	Enfermera	1	0.5
Desempleado	13	6.9	Ingeniero	1	0.5
Comerciante	13	6.9	Inspector	1	0.5
Auxiliar	7	3.7	Meteorólogo	1	0.5
Técnico	5	2.6	Oficinista	1	0.5
Administrativo	4	2.1	Plomero	1	0.5
Mecánico	2	1.1	Taxista	1	0.5
Policía	2	1.1	Sin nota	1	0.5
Auditor	1	0.5			
Total				189	100

7.6 Alergias reportadas en el expediente

En el **Tabla 4** se muestran los resultados del número de alergias no reportadas y reportadas por el médico en 189 expedientes revisados.

Setenta de los expedientes no tenían registrado ningún dato sobre alergia. Ciento diecinueve, si presentan datos sobre alergias de acuerdo al interrogatorio hecho por el médico; 49 de dichos expedientes no reportaron ningún tipo de alergia y en 39 expedientes los pacientes expresaron tener algún tipo de alergia: con una alergia en 34 expedientes, con dos alergias en 3 expedientes, con tres alergias en 1 expediente y con cuatro alergias en 1 expediente, también. Treinta y un personas manifestaron (este hecho descrito en el expediente) no conocer si son alérgicos a medicamentos y(o) alimentos (ver Tabla 4).

Los principales medicamentos que los pacientes manifestaron tener alergia son: penicilina (29), sulfonamidas (4), dipirona (2), trimetropin/sulfametoxazol (2), ciprofloxacino (1), cefalosporina (1), estreptoquinasa (1), keterolaco (1) y otros. Se encontraron algunos expedientes en donde los pacientes habían reportado alergias a mariscos, tela y latex.

Los antibióticos son la primera causa de alergia medicamentosa en el mundo, una alergia no documentada podría originar una prescripción incorrecta o una administración incorrecta del medicamento y por ende podría aumentar el riesgo de una reacción adversa potencial.⁷⁹ Por otra parte, a mayor frecuencia de utilización de antibióticos aumenta la posibilidad de sensibilización por mecanismo inmunológico.⁷⁹ Los pacientes con historia general de alergia son más propensos a desarrollar alergia a un medicamento.²⁹

Tabla 4. Reporte y no reporte de alergias en los expedientes.			
	Frecuencia	Tipo de Alergia	Frecuencia
NO Reportadas	70	Penicilina	29
Reportadas:	119	Sulfonamidas	4
Ningún tipo de alergia o negado	49	Dipirona	2
Con alergias a algún medicamento	39	Mariscos, Tela y látex	2
Desconoce el medicamento	31	TMP y SMT	2
No. expedientes con alergias	No. alergias	Antihistamínico	1
34	1(34)	Cefalosporina	1
3	2 (6)	Estreptoquinasa	1
1	3(3)	Ciprofloxacino	1
1	4(4)	Ketorolaco	1
39 expedientes	47 alergias	Propanolol	1
		Metoclopramida	1
		A varios medicamentos	1
Total de alergias			47

TMP y SMT: Trimetropin-sulfametoxazol

Tabla 5. Número de contraindicaciones potenciales encontradas en los expedientes/pacientes.				
No. de contraindicaciones	Total contraindicaciones (%)		No. Pacientes (%)	
0	0	0	116	61
1	48	41.7	48	25
2	32	27.8	16	8
3	12	10.4	4	2
4	12	10.4	3	2
5	5	4.4	1	1
6	6	5.3	1	1
TOTAL	115	100%	189	100%

7.7 Contraindicaciones potenciales

En la **Tabla 5** se observa que de un total de 189 expedientes/pacientes analizados, el 61% (116) no presentó ninguna contraindicación en sus prescripciones. Sin embargo el 39 % (73) de los expediente/paciente muestran posibles contraindicaciones potenciales; con una contraindicación (42%), con dos (29%), con tres (10.4%), con cuatro (10.4%) con cinco (4.4%) y con seis (5.3%) contraindicaciones por expediente/paciente

En la **Tabla 6** se observa el número de contraindicaciones potenciales encontradas en las prescripciones, el cloruro de sodio está contraindicado en pacientes con diabetes *mellitus* 15% (17).⁸⁰ El metoprolol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensos con bradicardia y bloqueo cardíaco 12% (10).⁸⁰ El amlodipino está contraindicado en pacientes de edad avanzada (adultos mayores) 8% (7).⁷⁵ La fraxiparina en pacientes con hipertensión sin control 7% (8).⁷⁶ La digoxina contraindicada en pacientes con fibrilación AV, isquemia o infarto al miocardio e hipotiroidismo 7%(8).⁸⁰ El acenocumarol contraindicado en pacientes que presentan enfermedad hepática o renal grave, hipertensión arterial grave, y con cirugía reciente 5%(6).⁸⁰ El ketorolaco contraindicado con AAS y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES) 5%(6).⁷⁶

Se observa que la frecuencia de contraindicaciones es baja, pero podría ser de relevancia clínica grave para los pacientes hospitalizados, las cuales se podrían evitar con información basada en evidencias científicas oportuna y adecuada y estableciendo relaciones de riesgo beneficio.

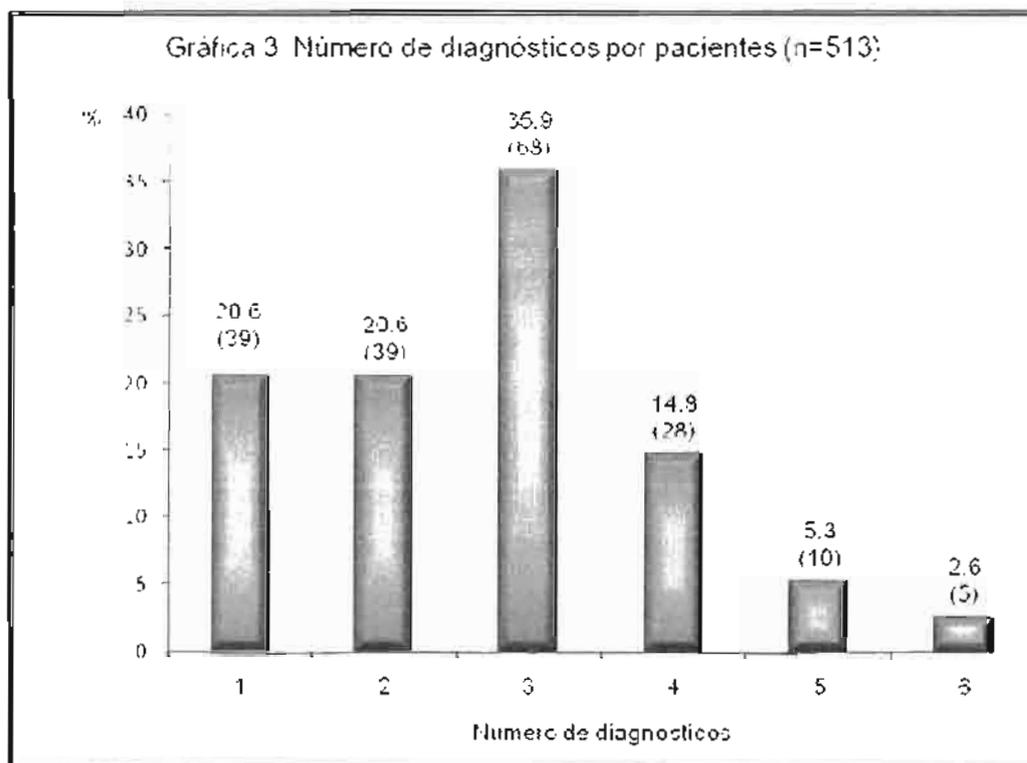
Tabla 6. Contraindicaciones potenciales encontradas en las prescripciones. 76,77,81

FARMACO	CONTRAINDICACIÓN	CANTIDAD (%)		FARMACO	CONTRAINDICACIÓN	CANTIDAD (%)	
Cloruro de sodio	Diabetes mellitus	17	15	Alteplasa	Hemorragia activa ó reciente	1	1
Metoprolol	Insuficiencia mitral o cardiaca (4). Hipertensos con bradicardia (4). bloqueo cardiaco(4)	12	10	Atropina	Colitis ulcerativas o toxicidad del megacolon	1	1
Amlodipino	Ancianos	8	7	Bezafibrato	Enfermedad hepática	1	1
Fraxiparina	Hipertensión sin control	8	7	Carvendolol	Insuficiencia cardiaca descompensada	1	1
Digoxina	Fibrilación AU_ ventricular (3). isquemia o infarto miocardio (3). hipotiroidismo(2)	8	7	Ceftriaxona	Insuficiencia renal	1	1
Acenocumarol	Enfermedad hepática o renal grave(3). Hipertensión arterial grave. (2) cirugía reciente(1)	6	5	Clorfenamina	Hipertrofia prostática	1	1
Ketorolaco	AAS y otros AINEs	4	3	Diclofenaco	aspirina o antiinflamatorios	1	1
Espiro lactona	Diabetes mellitus (2). insuficiencia renal y/o hepática(2)	4	3	Dipiridamol	Infarto al miocardio	1	1
Cloruro de potasio	Trastornos cardiacos	3	3	Haloperidol	Insuficiencia hepática o renal	1	1
Furosemina	Daño renal	3	3	Imipenem-Cilastatina	Betalactámicos	1	1
Tirofiban	Hipertensión severa (2). historia de hemorragia intracraneal (1)	3	3	Imipramida	recuperación del infarto miocardio	1	1
Felodipino	Hipertensión sintomática	2	2	Insulina	Pacientes que fuman o han dejado hace 6 meses de fumar	1	1
Clonazepam	Insuficiencia hepática y renal	2	2	Levotiroxina	Hipotiroidismo no controlada	1	1
Clopidogrel	Sangrado (como ulcera peptidica o / hemorragia intracraneal)	2	2	Metotrexato	En pacientes con alcoholismo y enfermedades hígado	1	1
Metformina	Diabetes mellitus tipo 1	2	2	Paracetamol	Enfermedad hepática o renal grave	1	1
Amlodarona	Trastornos graves de conducción NS	2	2	Pentoxifilina	Hemorragia cerebral reciente	1	1
Enoxaparina	Accidente cerebrovascular	2	2	Prednisona	Insuficiencia hepática o renal.	1	1
Metoclopramida	Hipertensión arterial	2	2	Sol.Hartmann	Daño hepático	1	1
AAS	Ulcera peptidica o gastritis activa	2	2	Tenecteplasa	Hemorragia activa ó reciente	1	1
Atorvastatina	Enfermedad del hígado	2	2	Telmisartan	Insuficiencia hepática y/o renal severas	1	1
Verapamilo	Metoprolol	1	1				
		95	83%			20	17%
TOTAL 115 (100%)				NS nodo sinusal			

7.8 Número de diagnósticos

En la Gráfica 3 se muestra el total de los 189 expedientes clínicos revisados de pacientes hospitalizados en el servicio de Cardiología durante el periodo de estudio. El 20.6% (39) tuvo un diagnóstico, el 20.6% (39) tuvieron 2 diagnósticos, El 35.9% (68) tuvieron tres diagnósticos, el 14.8% (28) tuvieron 4 diagnósticos y menos del 6% tuvieron entre 5 y 6 diagnósticos.

La comorbilidad asociada es un aspecto importante en el paciente con problemas cardiovasculares que no sólo influye en el número de diagnósticos, sino también en el pronóstico y la calidad de vida, lo que conlleva a que la selección del tratamiento farmacológico en estos pacientes hospitalizados sea muy compleja al establecer la relación de beneficio/riesgo, incluyendo la edad, y género los pacientes.



7.9 Diagnósticos encontrados con mayor frecuencia en las prescripciones.

En la **Tabla 6** se puede observar que de un total de 189 expedientes revisados de pacientes hospitalizados durante el periodo de estudio se encontraron 513 con diagnósticos, que se agruparon de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la OMS.⁷³

El 21.8%(112) corresponde a pacientes con hipertensión arterial sistémica, el 18.9% (97) presenta con angina inestable, el 10.1% (52) corresponde a pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. EL 8.4% (43) corresponde a pacientes con diagnóstico de infarto agudo al miocardio, la hipercolesterolemia conocida como dislipidemia con 6.8% (35). La *mellitus* tipo 2 y la dislipidemia son las principales comorbilidades asociadas a problemas cardiovasculares.

Cabe mencionar que los diagnósticos de angina inestable e infarto agudo al miocardio, conocidos como síndromes coronarios agudos, o comúnmente llamados cardiopatías isquémicas, suman un total 27% (140). Por lo tanto, se podría decir que la cardiopatía isquémica es el principal padecimiento de los pacientes hospitalizados con problemas cardiovasculares en el ámbito del presente estudio

En el 2005 se produjeron más de 50 mil muertes en México a consecuencia de enfermedades isquémicas del corazón. Esta cifra representa poco más de 10% del total de muertes en el país; el 55% fueron en los hombres y el 44.1% mujeres, lo que ubica a las cardiopatías isquémicas como la segunda causa de muerte en México, sólo por debajo de la diabetes *mellitus*.⁸¹ Por lo que los datos encontrados en el presente estudio son consistentes con los datos nacionales.

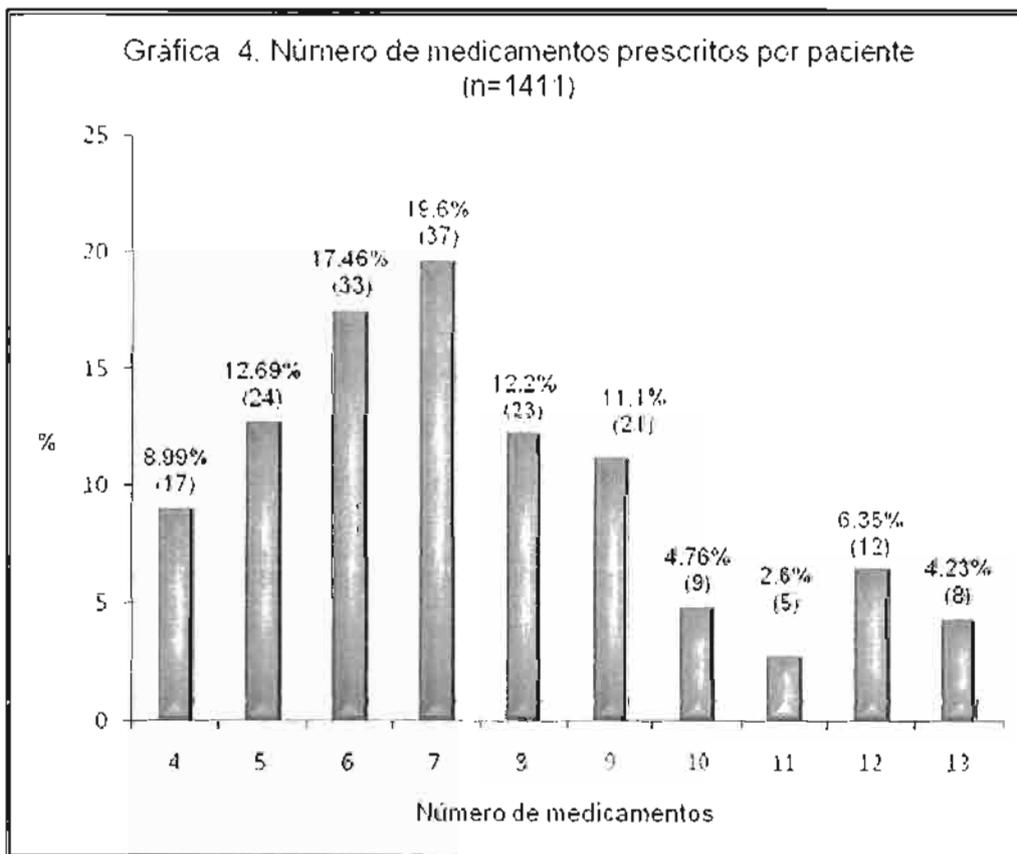
Tabla 6. Diagnósticos más frecuentes del total de las prescripciones (n=513) de acuerdo con la CIE de la OMS.

CIE	Diagnósticos	Frecuencia	%
I10.0	Hipertensión arterial sistémica	112	21.8
I20.1	Angina inestable	97	18.9
E11.0	Diabetes mellitus 2	52	10.1
I21.0	Infarto agudo al miocardio	43	8.4
E78.0	Hipercolesterinemia (dislipidemia)	35	6.8
I44.3	Bloqueo atrioventricular	15	2.9
R00.1	Bradicardia	13	2.5
I50.0	Insuficiencia cardiaca	13	2.5
I35.1	Insuficiencia de la válvula mitral	11	2.1
E10.0	Diabetes mellitus 1	10	1.9
I35.0	Estenosis aórtico	7	1.3
I48.0	Fibrilación atrial o auricular	7	1.3
E66.0	Obesidad	7	1.3
E03.9	Hipotiroidismo	6	1.1
N17.0	Insuficiencia renal	5	0.9
I36.1	Insuficiencia tricúspidea	5	0.9
I45.3	Bloqueo trifascicular	4	0.7
R07.4	Dolor torácico	4	0.7
Z45.4	Daño y ajuste de marcapasos	4	0.7
D46.0	Fibrinólisis	4	0.7
I49.5	Síndrome del nodo sinusal	4	0.7
----	Otros	59	11.5
	TOTAL	513	100.0

7.10 Número de medicamentos prescritos

En la **Gráfica 4** se observa que en el total de 189 expedientes/pacientes revisados, se prescribieron 1411 medicamentos. El 8.99% (17) pacientes tuvieron 4 medicamentos prescritos en el expediente, el 12.7% (24) tuvieron 5 medicamentos, el 17.5% (33) tuvieron 6 medicamentos, el 19.6% (37) con 7 medicamentos, el 12.2% (23) tuvieron 8 medicamentos, el 11.1% (21) tuvieron 9 medicamentos. Menos del 9% de los expedientes tuvieron mayor número de medicamentos prescritos desde 10, 11, 12 y hasta 13 medicamentos por cada paciente.

Se puede observar que el número total de pacientes con 5 o más medicamentos fue de 167 (88.4%).



7.11 Frecuencias de fármacos más prescritos de acuerdo ATC en el servicio de cardiología

En la **Tabla 7** se muestra la frecuencia de los 1141 medicamentos prescritos en los 189 expedientes analizados, el 10.84%(153) corresponde a la aspirina (AAS), el 8.58% (121) corresponde a metoprolol, el 7.87% (111) corresponde al enalapril, el 7.80% (110) corresponde a clopidogrel, el 7.80% (97) corresponde a la atorvastatina, el 6.60%(93) corresponde a enoxaparina, el 5.70% (83) corresponde al cloruro de sodio. Estos siete medicamentos son los más utilizados en el servicio de cardiología principalmente para el tratamiento de la cardiopatía isquémica y la disminución del colesterol en pacientes hospitalizados con problemas cardiovasculares.

Según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) de la OMS, la mayoría de las prescripciones fueron los fármacos que tienen efecto sobre el sistema cardiovascular con 38.6% (544), los fármacos que tienen efecto sobre órganos formadores de sangre y sangre con 28.1% (396), los que afectan al sistema digestivo y metabolismo con 20.6% (290), los que tienen efecto sobre el sistema nervioso con 5.1% (72). Esto indica que el 92.4% de todos los fármacos prescritos en el servicio de cardiología tienen efecto sobre los cuatro grupos anatómicos antes mencionados.

Tabla 7. Medicamentos (1441) con mayor frecuencia prescritos en la población de estudio y clasificadas de acuerdo con la ATC.

ATC	Medicamentos	Frecuencia	%
B01AC06	AAS	153	10.84
C07AB02	Metoprolol	121	8.58
C09AA02	Enalapril	111	7.87
B01AC04	Clopidogrel	110	7.80
C10AB02	Atorvastatina	97	6.87
B01AB05	Enoxaparina	93	6.60
A12CA01	Cloruro de sodio	83	5.70
A02BC01	Omeprazol	43	3.05
C10AA03	Pravastatina	38	2.70
N03AE01	Clonazepam	36	2.55
A12BA01	Cloruro de potasio	33	2.34
R06AA02	Clorfenamina	32	2.20
A10AB06	Insulina	31	2.20
B01AB06	Fraxifarina (nadroparina)	29	2.06
C03CA01	Furosemida	26	1.84
A02BA02	Ranitidina	26	1.84
C08CA01	Amlodipino	25	1.80
C09CA07	Telmisartan	24	1.70
A06AB57	Senosidos A y B	19	1.35
A10BA02	Metformina	16	1.33
N02BA01	Paracetamol	15	1.06
—	Otros	250	17.72
	TOTAL	1411	100.0

AAS: ácido acetilsalicílico

7.12 Número de prescripciones con clase terapéutica de acuerdo ATC

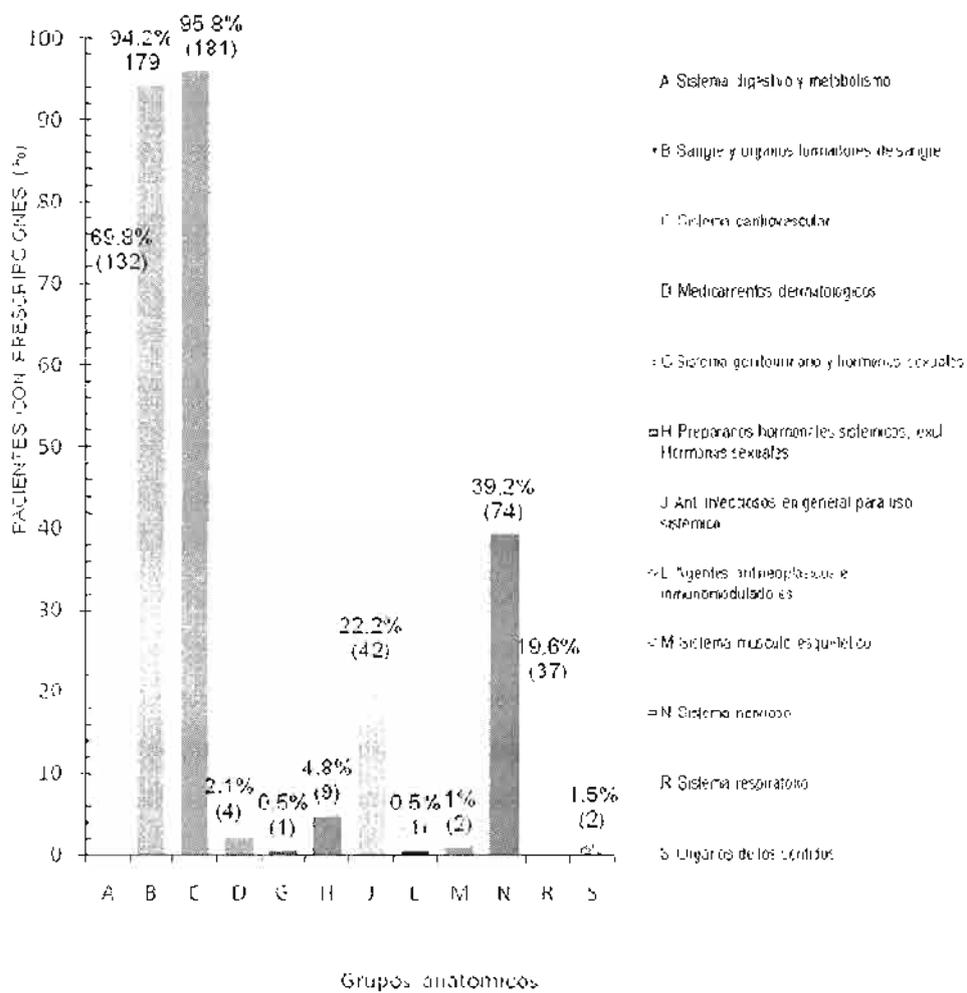
En la **Gráfica 5** y en la **Tabla 8** se observan las clases de fármacos más prescritos en el servicio de cardiología.

De acuerdo al sistema de clasificación ATC, en 181 (95.8%) pacientes se prescribió al menos, algún fármaco que tiene efecto sobre el sistema cardiovascular encontrándose que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) fueron prescritos a 120 (63.5%) pacientes y los antagonistas de los receptores de angiotensina prescritos (ARA) a 39 (20.6%) pacientes, los antitrombóticos fueron prescritos a 127 (67.2%) pacientes, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa fueron prescritos a 135 (71.4%) pacientes, los antagonistas β y los α adrenérgicos fueron prescritos a 123 (65.1%) pacientes y las sales minerales se prescribieron a 89 (47%) pacientes. Las sales minerales se prescribieron con mayor frecuencia que los diuréticos de Asa y ahorradores de K^+ a 40 (21.2%) pacientes. Los bloqueadores de canales de Ca^{2+} fueron prescritos a 29 (15.3%), los antiarrítmicos fueron prescritos a 21(11.1%) pacientes y finalmente los vasodilatadores fueron prescritos a 5 (2.6%) pacientes con problemas cardiovasculares.

En 179 (94.2%) pacientes se prescribieron fármacos que tienen efecto sobre órganos formadores de sangre y la sangre, como inhibidores de la agregación plaquetaria tanto aspirina, como clopidogrel. En 132 (69.8%) pacientes se prescribieron fármacos que afectan el sistema digestivo y metabolismo como los inhibidores de la bomba de protones, fármacos para el control de la diabetes y suplementos minerales, a 74 (39.2%) pacientes se les prescribieron fármacos que tienen efecto sobre el sistema nervioso.

Además a 42 (22.2%) pacientes se les prescribieron fármacos antiinfecciosos en general para uso sistémico, al 37 (19.6%) pacientes se prescribieron fármacos con efecto sobre el sistema respiratorio y finalmente al 13 (5.2%) pacientes se les prescribieron diferentes clases de fármacos con efecto sobre el sistema genitourinario y hormonas sexuales, sistema respiratorio, sistema músculo esquelético, dermatológico y preparados hormonales sistémicos.

Grafica 5. clases terapéuticas más prescritas en 189 pacientes hospitalizados en el servicio de cardiología, clasificados de acuerdo a la ATC



7.13 Clase terapéutica de fármacos más prescritos en el servicio de cardiología

Tabla 8. Número de pacientes que se les prescribió al menos un fármaco de cada clase terapéutica.

No	CLASE TERAPÉUTICA	EJEMPLOS DE FÁRMACOS	PACIENTES	
			No	[%]
(4)	Inhibidores de la agregación plaquetaria	Aspirina, Clopidogrel, Tirofiban, Dipyridamol	189	100
(3)	Inhibidores de la HMG CoA reductasa	Atorvastatina, pravastatina, simvastatina	135	71.4
(4)	Antitrombóticos	Acenocumarol, Enoxaparina, Heparina, Fraxiparina,	127	67.2
(4)	Antagonistas β y α adrenérgicos	Atenolol, Carvedilol, Esmolol, Metoprolol	123	65.1
(4)	Inhibidores de la ECA	Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril	120	63.5
(3)	Sales minerales	Cloruro de sodio y potasio, sol, Glucosa, otras	89	47.0
(2)	Antagonistas receptor H_2	Ranitidina, Omeprazol	62	32.8
(3)	Diuréticos de A y ahorradores K	Furosemida, Espirolactona, HCTZ	40	21.2
(4)	ARA	Losartan, Micardis, Telmisartan, Valsartan	39	20.6
(5)	Fármacos usados en diabetes mellitus	Metformina, Glitazona, Insulina, Glibenclamida, Cloropramida	38	20.1
(10)	Antibióticos	Ceftriaxona, Ciprofloxacino, entre otros	36	19.0
(3)	Antihistaminicos	Loratadina, Difenhidramina, Clorafenamina, Cinarizina	35	18.5
(4)	Benzodiazepinas y fármacos relacionados	Carbamazepina, Clonazepam, Drazepam, Lamotrigina	34	18.0
(4)	Bloqueador canales de Ca^{2+}	Amlodipino, Diltiazem, Felodipino,	29	15.3
(9)	Inhibidores enzima COX y opiáceos	Celebrex, Difenidol, Diclofenaco, Dextropropoxifeno, y otros fármacos	27	14.3
(3)	Otras clases terapéuticas	Acido fólico, Bezafibrato, Ezetimiba,	26	13.8
(4)	Antiarritmico	Amiodarona, Atropina, Braxan, Digoxina, Lidocaina	21	11.1
(2)	Laxantes,	Senosidos A y B, Lactulax	20	10.6
(3)	Antidepresivos,	Amtriptilina, Imipramida, Trazolan,	3	1.6
(3)	Vasodilatadores	Isosorbida, Nitroglicerina, Prozasina	5	2.6
(3)	Corticosteroides	Hidrocortisona, Metilprednisona, Prednisona	4	2.1

7.14 Errores encontrados en la prescripción del fármaco, de dosis, de vía y de frecuencia de administración.

En la **Gráfica 6** se observa la evaluación de los 4 correctos de los 1411 medicamentos prescritos en 189 pacientes durante el periodo de estudio, que incluye la elección del fármaco, la dosis, la vía de administración y la frecuencia de administración, el mayor porcentaje de error se encontró en la vía de administración y frecuencia de dosificación.

El análisis final fue 20.3% (1148) como incorrecto y 79.7% (4496) como correctos del total 1411 medicamentos de 189 expedientes/ prescripciones evaluadas durante el periodo de estudio. Es decir, sólo el 20.3% (1411) medicamentos prescritos tenían algún error en la dosis, la vía y la frecuencia de administración.

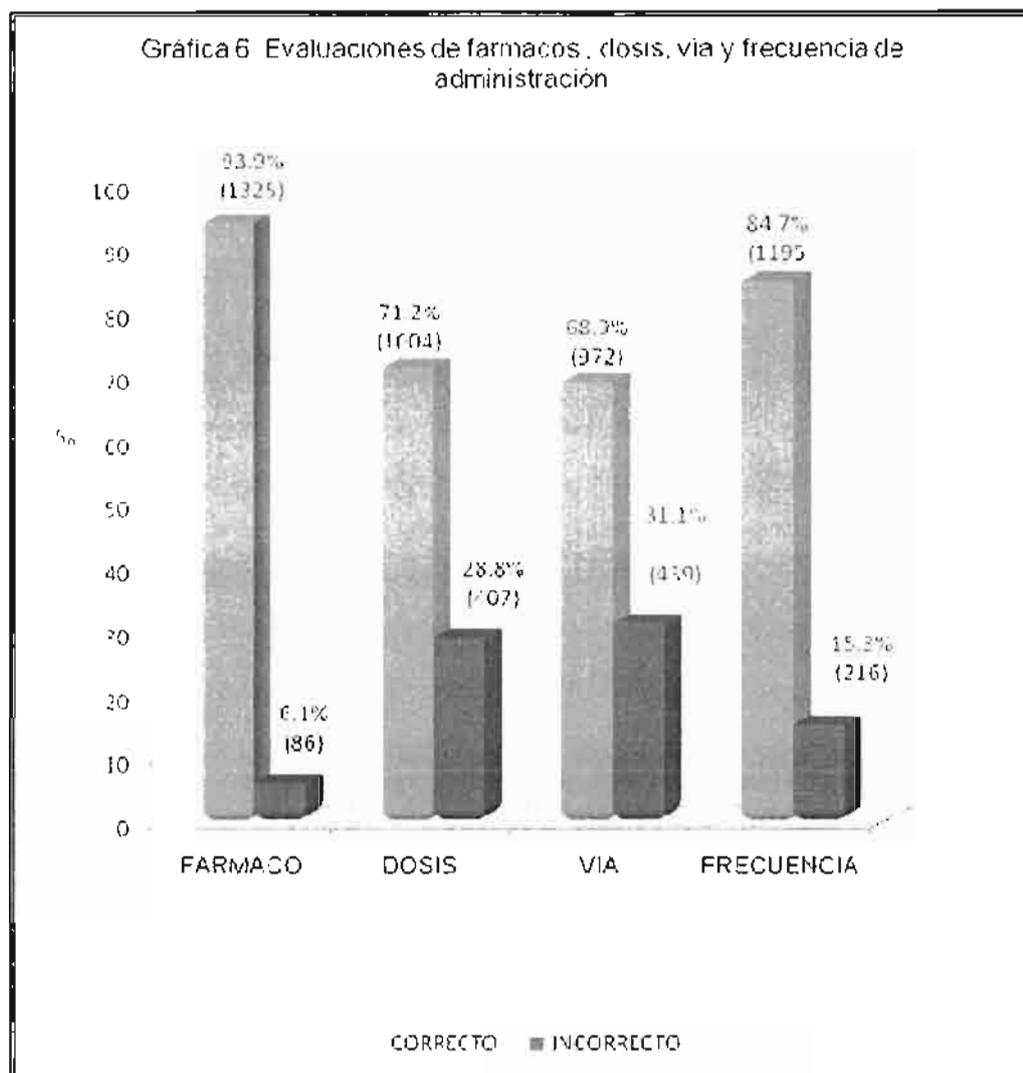
El 93.9% (1325) de los fármacos fueron prescritos correctamente y sólo el 6.01%(86) de los fármacos prescritos no eran consistentes con el diagnóstico o no correspondían al tratamiento adecuado del paciente según la revisión de la literatura y lo recomendado por los cardiólogos.

El 71.1%(1004) de las dosis fueron adecuadas y el 28.8%(407) de las dosis fueron evaluadas como incorrectas debido a que no tenían una relación con la meta terapéutica establecida o recomendada por la literatura clínica en el área de estudio o la dosis fue omitida, estos resultados concuerdan con otros estudios semejantes en cuanto a la dosis en pacientes hospitalizados.⁸²

El 68.9% (972) de las vías de administración fueron las indicadas y consistentes y sólo el 31.1% (439) no estaba indicada o no era consistente con la presentación de la forma farmacéutica, esto puede llevar a confusión por parte del personal de enfermería.

El 84.7% (1195) de los fármacos prescritos indicaba el tiempo en que se debería de administrar al paciente y el 15.3% (216) no presentaba el tiempo o era excluido (omisión) del total de 1411 evaluaciones de dicha variable.

Durante la administración de un medicamento se debe elegir el medicamento correcto a la dosis correcta en el paciente correcto por la vía correcta de administración en el tiempo correcto, la evaluación de los cinco correctos es la meta farmacoterapéutica muy importante para conseguir una práctica médica segura. En este estudio se tomó el paciente como correcto. Los factores de riesgo más importantes en los errores medicación, comprenden; la falta de información sobre los fármacos o sobre los pacientes tratados y los errores en la historia clínica de los pacientes.⁸²



7.15 Frecuencia de interacciones potenciales Fármaco-Fármaco (IPF-F)

En la **Tabla 9** se muestra la frecuencia de las interacciones potenciales F-F general encontradas en 1411 medicamentos prescritos en 189 pacientes durante el periodo de estudio.

Un total de 729 interacciones potenciales entre F-F, fueron encontradas en 162 (85.7%) pacientes, que tienen al menos una combinación de estas interacciones medicamentosas en su medicación al inicio de la hospitalización. Y el 27(15.3%) pacientes no presentaron ninguna interacción potencial.

Las severidades de las RAMs potenciales se encontraron en 171 (23.7%) combinación de fármacos clasificados como graves, en 401 (55.0%) como moderadas y en 150 (20.3%) como leves. Dentro de las RAMs, también hubo una categoría clasificada como contraindicada, la cual se encontró en 7(1.0%) pacientes.

El tiempo en que aparece el efecto de una reacción adversa potencial fue identificado como rápido en 293 (40.2%) interacciones F-F, retardado en 289 (40.6%) y no especificado en 147 (20.2%).

La documentación de las interacciones potenciales F-F fue encontrada como excelente 130 (18%), buena 308 (42%) y pobre 291(40%).

Tabla 9. La frecuencia de Interacciones potenciales (IPF-F) en general encontradas en 189 pacientes con problemas cardiovasculares.

	Nº	[%]
Número de pacientes con interacciones potenciales F-F	162	85.7
Número de pacientes sin interacciones potenciales F-F	27	15.3
TOTAL	189	100
Número de interacción potencial F-F con severidad grave	171	23.7
Número de interacción potencial F-F con severidad moderada	401	55.0
Número de interacción potencial F-F con severidad leve	150	20.3
Número de interacción potencial F-F con severidad contraindicada	7	1.0
TOTAL	729	100
Tiempo de aparición de RAM potencial; retardado	289	40.6
Tiempo de aparición de RAM potencial; rápido	293	40.2
Tiempo de aparición de RAM potencial; no especificado	147	19.2
TOTAL	729	100
Grado de documentación de IPF-F; excelente	130	18
Grado de documentación de IPF-F; buena	308	42
Grado de documentación de IPF-F; pobre	291	40
TOTAL	729	100

7.16 Las 27 interacciones potenciales de mayor frecuencia encontrados en los expedientes/ paciente

En la **Tabla 10** se muestra la lista de las 27 combinaciones de fármacos más frecuentemente encontradas en los expedientes médicos de los 189 pacientes, así como la severidad de las mismas, el tiempo probable de aparición y la calidad de la información disponible.

Las interacciones potenciales fármaco-fármaco más frecuentes fueron: la AAS con los IECAs se presentó en 109 (57.6%) expedientes con un grado de severidad potencial moderado, esta asociación conlleva a una disminución o alteración del efecto antihipertensivo de los IECAs, el posible mecanismo de acción es por la inhibición de la síntesis de prostanglandinas por el AAS.

El AAS con clopidogrel en 108 (57.1%) con severidad leve, AAS con HBPM en 103 (54.5%) con severidad moderada y clopidogrel con HBPM en 68 (35.9%) con severidad grave. Dichas interacciones conllevan a una inhibición de la agregación plaquetaria por diferentes mecanismos de acción disminuyendo la actividad plaquetaria y por consiguiente un incremento del efecto aditivo de los anticoagulantes originando el incremento del riesgo de sangrado.

Los antagonistas α y β adrenérgicos con hipoglucemiantes orales en 29 (15.3%) con severidad moderada, dicha interacción es por la alteración del metabolismo de la glucosa y α,β bloqueadores, induciendo posibles cambios en la concentración de glucosa (hipoglucemia, hiperglucemia) o hipertensión.

EL AAS combinada con sales de potasio se presentó en 21 (11.1%) expedientes con severidad moderada. esta interacción disminuye la efectividad de salicilatos por el incremento del aclaramiento renal y disminución de la absorción (incrementa el pH urinario).⁷⁷

Cabe destacar también las interacciones fármaco-fármaco clasificadas con severidad grave independientemente del número de pacientes que tuvieron potencialmente expuestos a ellas: IECAs más sales minerales, IECAs con diuréticos ahorradores de potasio, dichas interacciones originan hiperkalemia

por la disminución de la producción de aldosterona y disminución de la excreción de potasio por vía renal con el efecto aditivo de ambos fármacos.

El clopidogrel con tirofiban, HBPM con tirofiban, clopidogrel con heparina, HBPM con ketorolaco. Dichas interacciones incrementan el riesgo de sangrado por efecto aditivo de los anticoagulantes. La digoxina con diuréticos ahorradores de potasio inhiben la secreción activa tubular de la digoxina originando náuseas, vómito, arritmias cardíacas (toxicidad de la digoxina). El ciprofloxacino con hipoglucemiantes orales provocan cambios en la concentración de glucosa en sangre originando reacciones adversas como hipoglucemia e hiperglucemia.⁷⁷

El ketorolaco combinado con aspirina se encontró prescrito en 6 (3.2%) pacientes cuando está contraindicado debido a que incrementa la concentración plasmática y precipitaciones del ketorolaco, por lo tanto, incrementa las reacciones adversas graves afectando el sistema gastrointestinal como úlceras pépticas, sangrado y perforación.⁷⁷

Entre las interacciones que en la **Tabla 10** se describen como otras, se encontró la de metoprolol y la furosemida, asociados con los antibióticos, los IECAs, y los antagonistas de Ca^{2+} que inducen reacciones adversas leves a graves como hipotensión y/o bradicardia.⁷⁷

Asimismo, la atorvastatina y la pravastatina asociados con la amiodarona, los antibióticos y otros reductores de lípidos originan un incremento de riesgo de rabdomiolisis o miopía y prolonga la exposición de la concentración plasmática de la atorvastatina.⁷⁷

Tabla 10. Las 27 interacciones potenciales F-F más frecuentes encontradas en los 189 expedientes/paciente.⁷⁷

COMBINACIÓN DE F-F	SEVERIDAD	T / I		REACCION ADVERSA POTENCIAL	No. Paciente y (%)
Aspirina + IECA	Moderado	RA	E	↓ efecto del antihipertensivo	109 (57.6)
Aspirina + Clopidogrel	Leve	RE	J	↑ riesgo de sangrado	108 (57.1)
Aspirina + HBPM	Moderado	RA	E	↑ riesgo de sangrado y hematoma	103 (54.5)
Clopidogrel + HBPM	Grave	NE	J	↑ riesgo de sangrado	68 (35.9)
Hipoglucémicos + A β,α-A	Moderado	RE	B	Hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión	29 (15.3)
Aspirina + Sales minerales K	Moderado	RE	J	↓ efectividad de salicilatos	21 (11.1)
IECA + Sales minerales	Grave	RE	B	Hiperkalemia	21 (11.1)
Aspirina + Antidiabéticos	Moderado	RE	B	Hipoglucemia (depresión CNS, asimientos)	19 (10.0)
IECA + Diurético de Asa	Moderado	RA	B	Hipotensión postural (primera dosis)	19 (10.0)
Aspirina + Ranitidina	Leve	NE	E	↓ Cp salicilatos y ↓ el efecto antiplaquetario	18 (10.0)
Amlodipino+ A β,α-A	Moderado	RA	B	hipotensión, bradicardia	16 (8.5)
Aspirina + Diurético de Asa	Moderado	RA	B	Aturdimiento	16 (8.5)
Aspirina + Tirofiban	Moderado	RA	B	↑ riesgo de sangrado	13 (6.8)
Clopidogrel + Tirofiban	Grave	NE	J	↑ riesgo de sangrado	12 (6.3)
HBPM + Tirofiban	Grave	NE	J	↑ riesgo de sangrado	10 (5.3)
Clopidogrel + Heparina	Grave	NE	J	↑ riesgo de sangrado	9 (4.7)
Digoxina + Diurético de Asa	Moderado	RE	B	Toxicidad digoxina (nausea, voito,aritmias)	9 (4.7)
Digoxina + D A de K+	Grave	RE	B	Toxicidad digoxina (náusea, vómito)	7 (3.7)
IECA + D A de K+	Grave	RE	B	Hiperkalemia	7 (3.7)
Aspirina + Ketorolaco	Contraindicado	RA	J	↑RAMs(ulceras péptidas, sangrad GI)	6 (3.2)
Aspirina + Diu. ahorrador K+	Moderado	RA	J	↓ efectividad de la espirolactona	5 (2.6)
IECA + Ketorolaco	Leve	RE	B	↓ actividad antipertensiva y natriurético	5 (2.6)
IECA + Metformina	Moderado	RE	B	Acidosis láctica- hiperkalemia	5 (2.6)
InhibidorHMG CoA+ Digoxina	Moderado	RE	B	↑Cp de la digoxina	5 (2.6)
Ciprofloxacino+ ntidiabéticos	Grave	RA	E	↑ riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia	4 (2.1)
Ciprofloxacino+ A β,α-A	Leve	RE	B	hipotensión, bradicardia	4 (2.1)
HBPM + Ketorolaco	Grave	RA	B	↑ riesgo de sangrado	4 (2.1)
Otras					77 (40.7)
RA. efecto rápido	E información excelente	T/I tiempo/información			
RE. efecto retardado	B información buena			↑ incrementa	
NE: no se conoce	J información justa (adecuada)			↓ disminuye	

A β,α-A. antagonista alfa y beta adrenérgicos, DA K⁺: Diurético ahorrador de potasio

7.17 Lista de RAMs potenciales identificadas.

En la **Tabla 11** se observa la lista de medicamentos utilizados en el servicio de cardiología, los pacientes expuestos a las RAMs potenciales, la cantidad de RAMs y la severidad de cada fármaco, además de la clase terapéutica a la que pertenece.

Se identificó que en 153 pacientes estuvieron expuestos a 35 RAMs reportadas en la literatura originadas por la administración de aspirina con un grado de severidad grave (12) como hemorragia GI, moderada (22) como hipoglucemia y leve (1) esofagitis.

En 121 pacientes estuvieron en riesgo de sufrir alguna de las 51 RAMs reportadas originadas por la administración de metoprolol con un grado de severidad de grave (6) como falla cardiaca congestiva, moderada (27) hiperkalemia y leve (18) prurito. En 111 pacientes estuvieron en riesgo de sufrir 33 RAMs originadas por la administración de enalapril con una severidad grave (3) como hepatotoxicidad, moderada (24) angioedema y leve (5) tos.

En 110 pacientes estuvieron en riesgo de tener alguna de las 69 RAMs reportadas cuando se administra clopidogrel con un grado de severidad grave (16) hemorragia intracraneal, moderada (38) agranulocitosis y leve (15) nausea. En 97 pacientes estuvieron en riesgo de sufrir alguna de las 50 RAMs originadas por la administración de atorvastatina con severidad grave (10) como anafilaxia, moderada (33) rabdomiolisis y leve (7) irritabilidad. (**Ver Tabla 12**).

Las clases terapéuticas más frecuentes involucradas en las reacciones adversas a los medicamentos fueron los antibióticos con 373 RAMs potenciales con grado de severidad grave (55), moderadas (226) y leves (92), seguida los inhibidores de la ciclooxigenasa y antagonistas de los receptores opiáceos involucrados en 245 RAMs con severidad grave (56) moderada (152) y leve (37), las benzodiacepinas y fármacos relacionados involucrados en 227 RAMs con severidad grave (19), moderada(147) y leve(61).

7.17 Lista de medicamentos con RAMs potenciales identificadas

55.75.76.80

Tabla 11. Frecuencia de RAMs potenciales identificadas

	CLASE TERAPÉUTICA	FARMACOS	PACIENTES ESPUESTOS	RAMs cu	LEVE	MODERADO	GRAVE
1	Antagonistas α y β adrenérgicos	Atenolol	1	30	6	17	7
2		Carvedilol**	1	50	12	32	6
3		Esmolol	1	40	20	19	1
4		Metoprolol	121	51	18	27	6
A(4)	Antagonistas α y β adrenérgicos	Atenolol, Carvedilol, Esmolol, Metoprolol	124	171	56	95	20
5	Antagonistas RA	Losartan	2	58	10	40	8
6		Telmisartan	24	47	9	32	6
7		Micardis*(telmisartan)	1	0	0	0	0
8		Valsartan	10	36	11	21	4
9		Diovan*(valsartan)	1	0	0	0	0
B(5)	Antagonistas RA	Losartan, Micardis, Telmisartan, Valsartan, Diovan	38	58	10	40	8
10	Antagonistas H2 H3	Loratadina	2	55	19	31	5
11		Difenhidramina	2	19	3	10	6
12		Clorfenamina	32	19	5	12	2
13		Cinanzina	1	0	0	0	0
C(4)	Antagonistas de los receptores H2 y H3	Loratadina, Difenhidramina, Clorfenamina, Cinanzina	37	95	28	55	12
14	Antiarrítmico	Amiodarona	6	63	13	38	12
15		Atropina	1	25	3	17	5
16		Braxan*	1	0	0	0	0
17		Digoxina	14	38	14	19	5
18		Lidocaina	1	47	10	27	10
D(5)	Antiarrítmicos	Amiodarona, Atropina, Braxan, Digoxina, Lidocaina	23	174	42	102	30
19	Antitrombótico	Acenocumarol	11	12	1	7	4
20		Alteplasa	1	2	0	1	1
21		Clexane*	2	0	0	0	0
22		Enoxaparina	93	14	2	8	4
23		Heparina	4	30	5	20	5
24		Pentoxifelina	2	40	13	25	2
25		Fraxiparina*	29	10	1	7	2
26		Tenecteplasa	1	4	0	0	4
E(8)	Antitrombóticos	Acenocumarol, alteplasa, Clexane, Enoxaparina, Heparina, Pentoxife, Fraxiparina, Tecnetepasa	142	111	22	68	21

Tabla 11. Frecuencia de RAMs potenciales identificadas ^{55,75,76,80} (continua Tabla 11)

27	Antibióticos	Ceftriaxona	10	19	3	14	2
28		Ciprofloxacino	8	87	19	51	17
29		Clarithromicina	1	37	15	18	4
30		Clindamicina	1	17	3	14	2
31		Cloranfenicol	2	40	10	27	3
32		Dicloxacilina	13	19	7	10	2
33		Imipenem-Celastina	2	53	12	32	9
34		Metronidazol	2	11	1	4	6
35		Moxifloxacino	1	55	12	34	9
36		Trimetropina/sulfametronidazol	1	35	6	22	7
F(10)	Antibióticos	Ceftriaxona, Ciprofloxacino, Claritromicina, Clindamicina, Cloranfenicol, Dicloxacilina, Imipenem-Celastina, metronidazol, Moxifloxacino, Trim/sulfa	41	373	92	226	55
37	Antitusígenos y laxantes	Ambroxol	2	15	8	7	0
38		Dipropionato Betametasona	4	0	0	0	0
39		Lactulax*	1	0	0	0	0
40		Senosidos A y B	19	3	2	1	0
G(5)	Antitusígenos, Expectorantes, Laxantes	Ambroxol, Dipropionato de Betametasona Magnesio/aluminio, Senosidos A y B, Lactulax	26	18	10	8	0
41	Bloqueador canales Ca ²⁺	Amlodipino	25	75	23	46	6
42		Diltiazem	1	40	12	18	10
43		Felodipino	2	57	18	33	6
44		Norvas*	1	0	0	0	0
45		Verapamilo	1	50	10	30	10
H(5)	Bloqueador de los canales de Ca ²⁺	Amlodipino, Diltiazem, Felodipino, Verapamilo, Norvas	30	221	64	123	34
46	Benzodiacepinas y otros	Carbamazepina	2	82	16	58	8
47		Clonazepam	36	41	18	21	2
48		Diazepam	1	56	14	37	5
49		Lamotrigina	1	52	15	34	3
I(4)	Benzodiacepinas y fármacos relacionados	Carbamazepina, Clonazepam, Diazepam, Lamotrigina	40	227	61	147	19

50	Diuréticos ASA ahorradores K ⁺	Espiro lactona	12	36	6	25	5
51		Bumetanida**	1	0	0	0	0
52		Furosemda	26	51	9	36	6
53		HCTZ	4	10	1	7	2
J(4)	Diuréticos de Asa y ahorradores de K ⁺	Furosemda, Espiro lactona, HCTZ	43	51	9	36	6
54	Hipoglucémicos	Cloropramida	1	36	5	29	2
55		Glibenclamida	2	27	3	19	5
56		Glipizida	1	29	5	22	2
57		Glitazona	1	0	0	0	0
58		Insulina	31	29	4	24	1
59		Metformina	16	20	2	13	5
K(6)	Hipoglucémicos	Metformina, Glitazona, Insulina, Glibenclamida, Cloropramida	52	139	19	105	15
60	Corticosteroides	Hidrocortisona	2	39	6	30	3
61		Metilprednisona	1	57	12	38	7
62		Prednisona	1	58	5	45	8
L(3)	Corticosteroides	Hidrocortisona, Metilprednisona, Prednisona	4	154	28	111	15
63	Inhibidores bomba P y AR H2	Omeprazol	43	77	16	53	8
64		Ranitidina	26	36	10	21	5
M(2)	Inhibidores bomba P y AR H2	Ranitidina, Omeprazol	69	114	26	74	14
65	Inhibidores COX	Celebrex*	1	39	4	23	12
66		Dextropropoxifeno	3	14	4	7	3
67		Diclofenaco	2	60	5	44	11
68		Difenidol	1	0	0	0	0
69		Fenazopiridina	1	20	4	14	2
70		Flanax*	1	0	0	0	0
71		Ketorolaco	8	48	5	28	15
72		Nalbufina	2	36	13	18	5
73		Paracetamol	15	26	1	20	5
N(9)	Inhibidores COX y A-A receptores opiáceos	Celebrex, Difenidol, Diclofenaco, Dextropropoxifeno, Fenazopiridina, Flanax, Keterolaco, Nalbufina, Paracetamol, Fenazopiridina	36	245	37	152	56

74	IECA	Captopril	10	52	7	37	8
75		Enalapril	111	33	6	24	3
76		Lisinopril	1	69	18	46	5
77		Ramipril	2	40	11	26	3
O(4)	Inhibidores de la ECA	Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril	124	194	42	133	19
78	IHMG CoA y hipolipemiantes	Atorvastatina	97	50	7	33	10
79		Bezafibrato*	4	25	10	12	3
80		Ezetimiba	12	27	10	15	2
81		Pravastatina	38	30	12	14	4
82		Simvastatina	1	44	11	26	7
(3)	Inhibidores de la HMG CoA	Atorvastatina, pravastatina, simvastatina	152	176	50	100	26
83	Inhibidores	Aspirina	153	35	1	22	12
84		Clopidogrel	110	69	15	38	16
85		Dipiridamol	1	36	5	23	8
86		Tirofiban	15	11	0	5	6
(4)	Inhibidores AP	Aspirina, Clopidogrel, Tirofiban, Dipiridamol	279	151	23	88	40
87	Antidepresivos	Amtriptilina	1	47	8	32	7
88		Imipramida	1	40	4	30	6
89		Trazolan	1	45	14	24	7
(3)	antidepresivos	Amtriptilina, Imipramida, Trazolan	3	132	26	86	20
90	Otros Fármacos	Ácido fólico	1	11	6	4	1
91		Azatioprina	1	39	7	25	7
92		Haloperidol	4	2	0	2	0
93		Levotiroxina	6	16	4	11	1
94		Metotrexato	1	80	11	56	13
95		Magnesio/aluminio	1	31	3	23	5
96		Loperamida	1	3	1	2	0
97		Metoclopramida	4	35	9	21	5
(6)	Otros fármacos	Metoclopramida	19	217	41	144	32
97	Vasodilatadores	Isosorbida	3	78	24	50	4
98		Nitroglicerina	2	40	4	26	10
99		Prozasina	2	30	8	17	5
(3)	Vasodilatadores	Isosorbida, Nitroglicerina, Prozasina	7	149	39	91	19
101	Sales minerales	Hipromelosa 0.5%	1	0	0	0	0
102		NaCl 0.9%	83	0	0	0	0
103		sales de potasio	33	8	0	6	2
104		Sol Glucosa 0.5%	3	0	0	0	0
105		Sol Hartmann	1	0	0	0	0
106		Sulfato Ferroso	1	0	0	0	0
U(6)	Sales minerales	Sales minerales y electrolitos	122	8	2	5	1

** Farmacos no están en CB y CM * Fármacos con nombres comerciales

7.18 Número de RAMs potencial con severidad en el servicio cardiología

En la Tabla 12 se observa el número de RAMs potenciales con grado de severidades encontradas en la literatura que hace referencia al número de medicamentos prescritos en el servicio de cardiología.

Un total de 10758 reacciones adversas a medicamentos clasificadas como leves, fueron encontradas 6.08%(654) con náusea, el 6.02% (648) con dolor de cabeza y el 4.55%(490) con dolor abdominal. El total de 31319 de RAMs potenciales clasificados como moderadas, se encontró que el 2.99%(935) con edema, el 2.73%(854) con eritema y el 2.68%(838) con trombocitopenia. El total de 8781 de RAMs potenciales clasificados como grave, se encontró que el 8.81%(774) con toxicidad hepática, el 8.04%(706) con reacciones hipersensibilidad inmunológico y el 3.46%(304) con falla cardíaca congestiva.⁷⁷

Estudios de detección de reacciones adversas a fármacos cardiovasculares en pacientes hospitalizados existen muy pocos, lo cual dificulta la comparación de aspectos más específicos del estudio. Sin embargo cabe mencionar que la incidencia de RAM a fármacos del grupo cardiovascular que hemos encontrado se sitúa dentro de los intervalos que otros autores encuentran para RAM en pacientes hospitalizados.⁸³

Tabla 12. Frecuencias de severidad de las RAMs potenciales en el servicio de cardiología^{55,75,76,80}

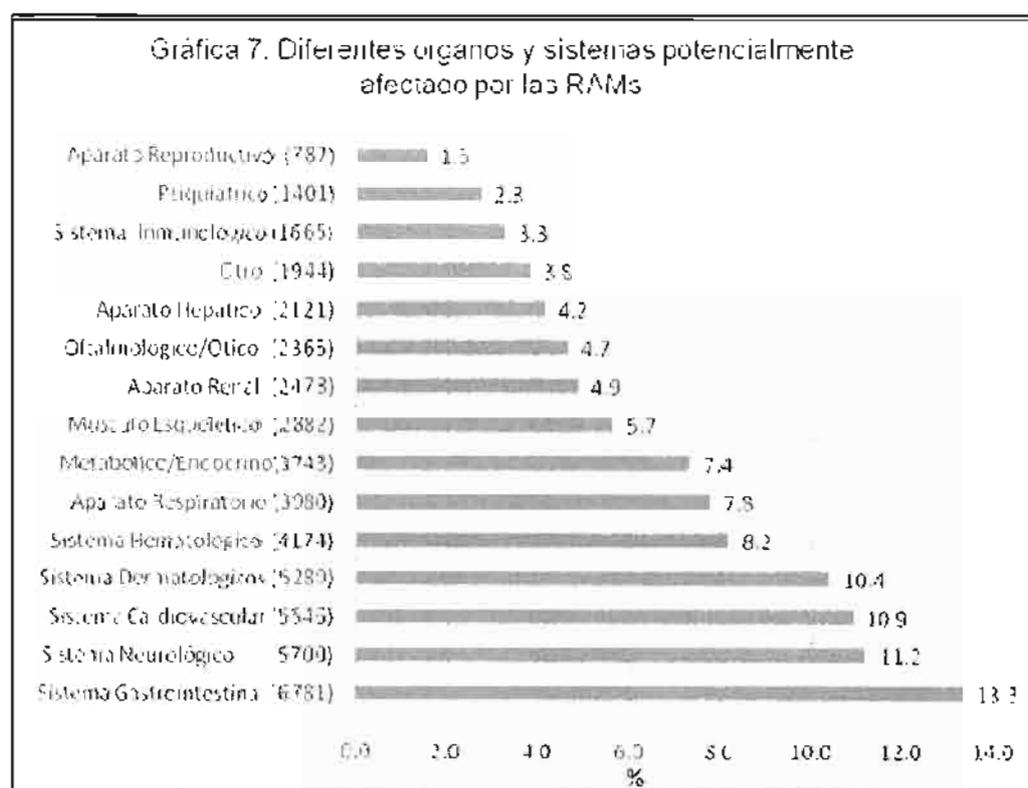
LEVE	No	%	MODERADA	No	%	GRAVE	No	%
Náusea	654	6.08	Edema	935	2.99	Toxicidad hepática	774	8.81
Dolor de cabeza	648	6.02	Eritema	854	2.73	Reacciones HI	706	8.04
Dolor abdominal	490	4.55	Trombocitopenia	838	2.68	Falla cardiaca congestiva	304	3.46
Prurito	460	4.28	Diarrea	796	2.54	Sangrado gástrico	289	3.29
Disfunción sexual	459	4.27	Artralgia	622	1.99	Anafilaxia	283	3.22
Tos	457	4.25	Angioedema	562	1.79	Miastenia grave	276	3.14
Confusión	437	4.06	Hipotensión	562	1.79	Sangrado	266	3.03
Flatulencia	415	3.86	Hipoglucemia	529	1.69	Desorden de coagulación	263	3.00
Vomito	318	2.96	Hipokalemia	525	1.68	Hemorragia	254	2.89
Palpitaciones	229	2.13	Vértigo	474	1.51	Hepatitis	254	2.89
Indigestión	210	1.95	Hematoma	465	1.48	Falla renal aguda	237	2.70
Dolor de espalda	165	1.53	Urticaria	462	1.48	Sincope	160	1.82
Gota articular	153	1.42	Alucinación	457	1.46	AIT	155	1.77
Dolor de ojos	151	1.40	Hipertensión	445	1.42	Edema cerebral	153	1.74
Cansancio	149	1.39	Anemia	428	1.37	Hemorragia intracerebral	153	1.74
Extremidades frías	148	1.38	Eritema	426	1.36	Hemorragia perioperativa	153	1.74
Dolor generalizado	144	1.34	Angina	421	1.34	Síndrome Reye's	153	1.74
Dolor por inyección	142	1.32	Estreñimiento	417	1.33	Edema periférica	144	1.64
Vasculitis	141	1.31	Depresión	412	1.32	Hemorragia intracraneal	138	1.57
Amnesia	138	1.28	Dolor de pecho	409	1.31	Falla hepática	127	1.45
	6108	56.8		11039	35.2		5242	59.7
Otros	4650	43.2	Otros	20280	64.8	Otros	3539	40.3
LEVE	10758	100	MODERADA	31319	100	GRAVE	8781	100

Reacciones HI, Reacciones de hipersensibilidad inmunológica, AIT: Ataque isquémico transitorio

7.19 Diferentes órganos y sistemas afectados por RAMs potenciales en pacientes con problemas cardiovasculares.

En la **Gráfica 7** aparecen los órganos más comúnmente afectados por las RAMs hospitalarias, donde se observa que la localización más frecuente de las reacciones adversas a los medicamentos fue el sistema gastrointestinal con 13.3% (6781), seguida del sistema dermatológico 11.2% (5700), el sistema neurológico 10.9% (5446) y en menor proporción el sistema cardiovascular con 10.4% (5289). Estos resultados son lógicos al tratarse de RAMs potenciales debidas a fármacos cardiovasculares, cuyas reacciones más frecuentemente descritas corresponden a náuseas, vómitos, cefaleas, eritemas y alteraciones del ritmo cardíaco.

Sin embargo, también se puede observar que los fármacos utilizados en el servicio de cardiología tienen efecto mayor sobre órganos y sistemas diferentes al sistema hepático en donde se esperaría la mayor actividad metabólica de muchos fármacos y alcanzan mayores concentraciones de los medicamentos y de sus metabolitos, en menor proporción en riñón y pulmón.³⁰

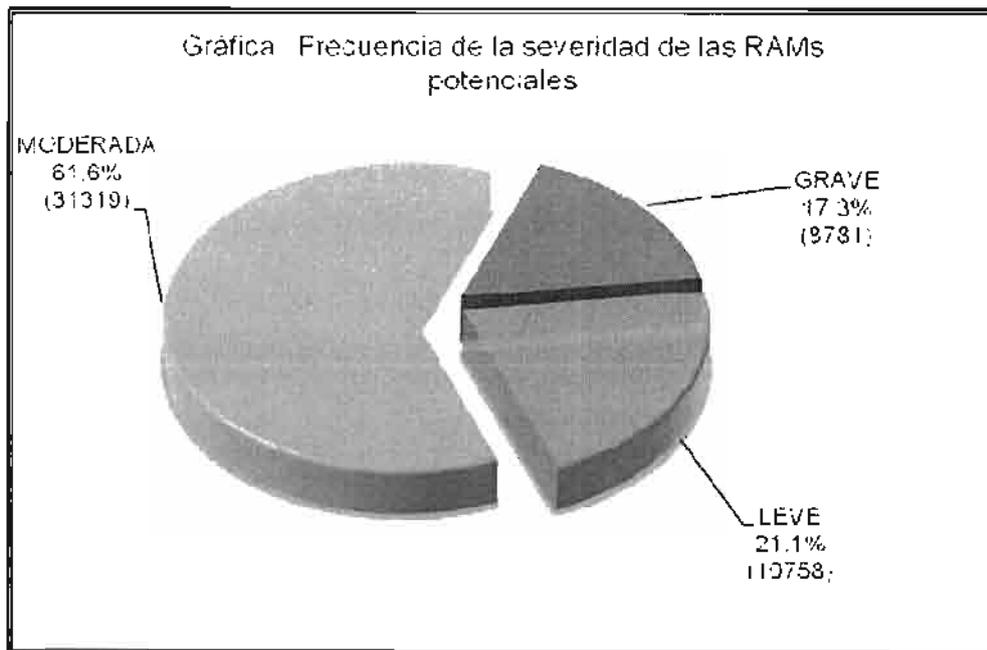


7.20 Severidades de las RAMs potenciales encontradas en pacientes hospitalizadas

En cuanto a la severidad de las RAMs, en la **Gráfica 8** se puede observar que el 17.3% (8781) de las RAMs potenciales a medicamentos podían presentar un grado de severidad grave; el 61.6% (31319) de las RAMs potenciales podían ser moderadas y el 21.1% (10758) podían ser leves.

Como se puede ver el porcentaje de RAMs graves es alto si consideramos las complicaciones clínicas que este tipo de reacciones conlleva, desde prolongar la estancia hospitalaria, causar invalidez o incapacidad persistente o significativa hasta poner en peligro la vida o causar la muerte del paciente.²⁶⁻²⁸

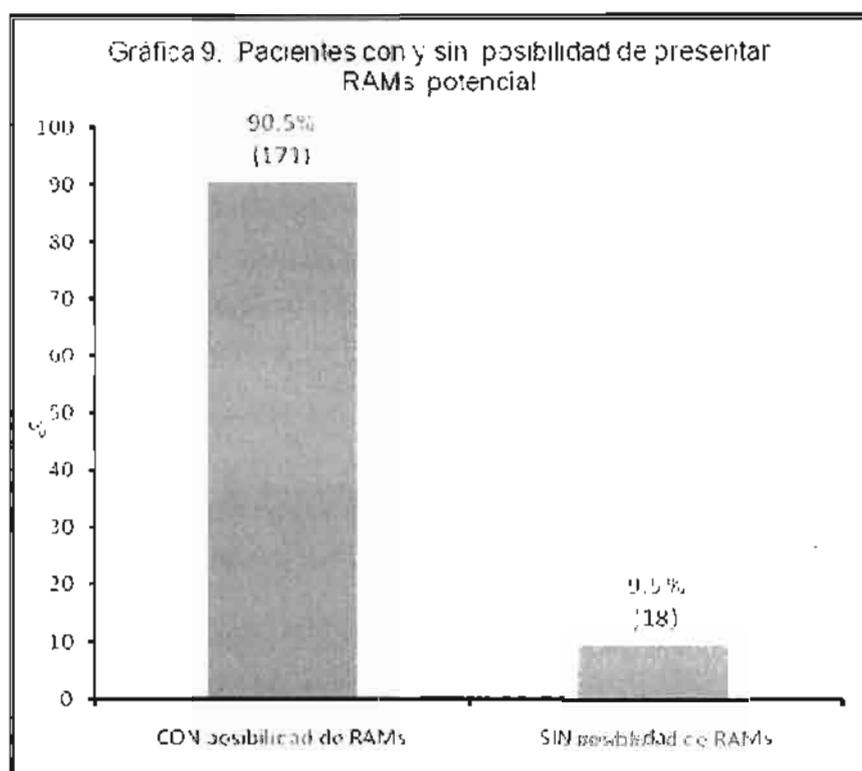
Adicionalmente, es necesario destacar que los pacientes del presente estudio padecían de problemas de cardiovasculares serios, ya que estaban hospitalizados por dicha causa.



7.21 Número de pacientes con posibilidad de presentar RAM

En la **Gráfica 9** se observa que el 90.5% (171) de los pacientes con problemas cardiovasculares hospitalizados podían haber presentado algún tipo de reacción adversa debido a su medicación y al alto número de interacciones potenciales.

Sólo el 18 (9.5%) no presentaron ninguna posibilidad potencial de RAMs debido a los medicamentos prescritos.

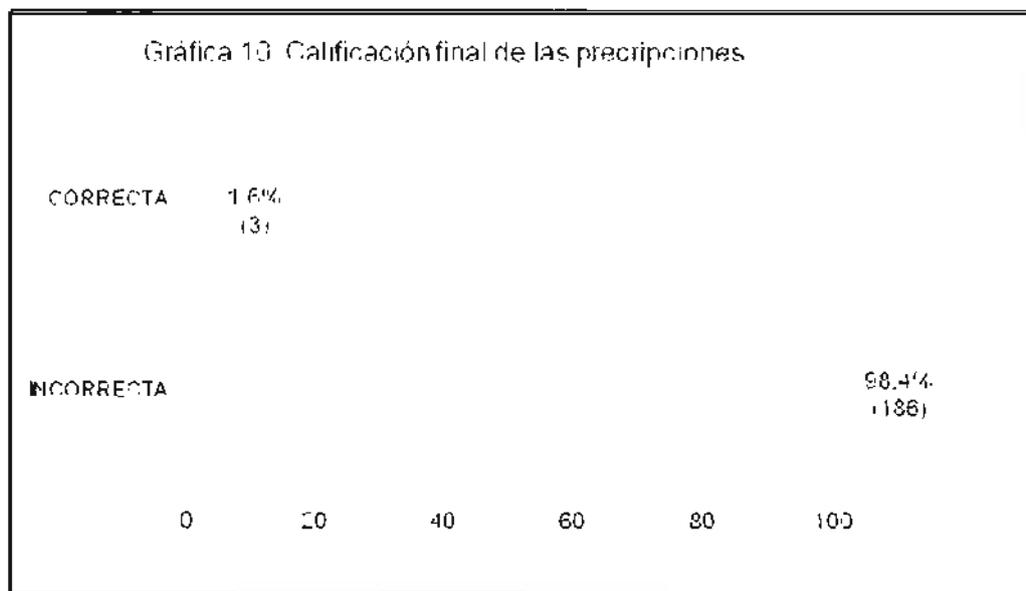


7.22 Calificación final de las prescripciones

En la **Gráfica 10** se muestra la calificación final de las prescripciones en los pacientes con problemas cardiovasculares al inicio de su hospitalización.

En el 98.4% (186) de 198 expedientes/pacientes que se evaluaron las prescripciones fueron incorrectas y sólo el 1.6% (3) fue considerada como correctas, debido a que no presentaron ninguna contraindicación, la elección del fármaco fue correcta, la dosis fue correcta, en el paciente fue considerado correcto y el medicamento se administró por la vía correcta y en el tiempo correcto, así mismo no presentaron ninguna interacción F-F con el riesgo de incurrir en RAMs.

En las evaluaciones de los fármacos, dosis, vía de administración y frecuencia de dosificaciones con un 80% fue clasificada como correctas, sin embargo al evaluar las interacciones, las contraindicaciones y posibles reacciones adversas, el error se incrementó obteniendo una calificación final del 98.4% como incorrectas o de mala calidad.



7.23 Análisis Bivariado

Los resultados del índice de la calidad de la prescripción se muestran en la **Tabla 13**, donde se puede observar todas las variables que fueron evaluadas para la calidad de la prescripción. El número de medicamentos fue la única variable que resultó estadísticamente significativa ($p < 0.05$) y que se asocia al índice de la calidad de la prescripción (IP).

Tabla 13. Índice de la calidad de la prescripción mediante la prueba de chi-cuadrada.	
VARIABLE	Significancia ($p < 0.05$)
Género	0.521
Edad	0.702
Número de diagnósticos	0.548
Número de medicamentos	0.000
Lugar de origen	0.847
Lugar de residencia	0.410
Alergias reportadas en el expediente	0.962

7.24 Análisis Multivariado (Regresión Logística)

Se realizó un análisis multivariado con todas las variables que influyen para la calidad de la prescripción. En la **Tabla 14** se observa que el índice de la calidad de la prescripción depende significativamente del número de medicamentos, lugar de residencia y alergias reportadas en el expediente ($P < 0.05$).

Tabla 14. Resultados de regresión logística	
VARIABLE	SIGNIFICANCIA ($p < 0.05$)
Género	0.097
Edad	0.967
Número de diagnósticos	0.615
Número de medicamentos	0.000
Lugar de origen	1.000
Lugar de residencia	0.002
Alergias reportadas en el expediente	0.000

7.25 Categorías de las RAMs potenciales de acuerdo a lo reportado en la literatura clínica.^{51,75,76,80}

En la **Tabla 14** se muestra las categorías de las RAMs potenciales, el grado de severidad de la RAMs potencial fue categorizado en cuatro grupos; sin RAMs, leve, moderada, y grave.

Los resultados obtenidos de los 189 pacientes incluidos en el estudio, solamente, el 9.5% (18) no tuvieron posibilidad de reacciones adversas potenciales y el 90.5% (171) pacientes tuvieron la posibilidad de presentar RAMs potenciales con relevancia clínicamente importante de acuerdo a lo reportado en la literatura clínica consultada^{51,75,76,80}; leve 13.2% (25), moderado 59.8% (113) y grave 17.5%(33).

CATEGORIA	FRECUENCIA RAM	%
Sin RAM	18	9.5
Leve	25	13.2
Moderada	113	59.8
Grave	33	17.5
TOTAL	189	100.0

VIII. CONCLUSIONES

1. La población estudiada tenía un alto número de co-morbilidades y por tanto un alto número de medicamentos prescritos (un promedio de siete por expediente).
2. La patología cardiovascular más frecuente fue cardiopatía isquémica.
3. El patrón de prescripción en la muestra del presente estudio fue; AAS (10.84%), metoprolol (8.58%), enalapril (7.87%), clopidogrel (7.80%), atorvastatina (6.87%), enoxaparina (6.60%), cloruro de sodio (5.70%), omeprazol (3.05%), pravastatina (2.70%) y cionazepam (2.55%), estos 10 medicamentos representaron el 62.6% del total de los medicamentos prescritos en el servicio de cardiología.
4. El grupo terapéutico más implicado en las prescripciones fueron los inhibidores de la agregación plaquetaria.
5. Los errores más frecuentes de prescripción detectados son dosis, vía de administración y frecuencia en la administración del medicamento.
6. Las interacciones potenciales F-F se encontraron en 162 expedientes y el 23.7% potencialmente podían tener relevancia clínica grave.
7. La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad potencial moderada (61.6%).
8. El 98.4% de los expedientes clínicos tenían algún error de prescripción.
9. El número de medicamentos prescritos por paciente resultó ser la única variable estadísticamente significativa para el índice de calidad de la prescripción ($p < 0.05$).
10. El análisis de regresión logística confirma que la única variable que se asocia con el índice de la calidad de la prescripción es el número de medicamentos por expediente.

RECOMENDACIONES

Los programas electrónicos de interacciones de medicamentos son una herramienta importante para evaluar interacciones potenciales fármaco-fármaco, principalmente para el área de cardiología donde se utilizan mayor número de medicamentos con más de diez grupos farmacoterapéuticos.

El monitoreo cuidadoso e intensivo de los pacientes hospitalizados, la información integral y la prescripción basada en evidencia científica son medidas preventivas para minimizar el riesgo de errores de prescripción, interacciones medicamentosas y reacciones adversas a los medicamentos.

La identificación, notificación, evaluación y retroalimentación de reacciones adversas e interacciones medicamentosas debería formar parte de la práctica médica habitual, sobre todo en hospitales en los que se desarrollan actividades de formación de pregrado y postgrado.

Cuando se prescribe un medicamento se debe considerar el grado de funcionamiento hepático y renal que presenta el paciente, ya que alteraciones en cualquiera de estos órganos pueden conducir a la aparición de RAMs.

La identificación de reacciones adversas a los medicamentos es muy compleja debido a que cada medicamento tiene el riesgo de causar RAMs, por lo tanto se debe evaluar el potencial de cada medicamento, su asociación con otros y la duración del tratamiento.

El farmacéutico debería formar parte del equipo de salud, capaz de implementar un perfil farmacoterapéutico que permita monitorear, apoyar y evaluar la prescripción médica e interactuar con el paciente y con todo el personal de salud.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Clinical Research Resources. 2005. Code of Federal Regulations, ICH Guidelines (Selected Regulations & Guidance for Drug Studies). April, book I.
2. Carranza MJ. 2005. Farmacovigilancia en pacientes hospitalizados. *Med. Int. Mex*, 21:417-25.
3. van der Hooft CS, Sturkenboom MCJM, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BHC. 2006. Adverse Drug Reaction-Related Hospitalisations: A Nationwide Study in The Netherlands. *Drug Saf*, 29(2):161-168.
4. Lázaro J, Pomeranz BH, Corey PN. 1998. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA*, 279(15):1200-1205.
5. Beijer HJ, de Blaeij CJ. 2002. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharmacy World & Science*, 24:46-54.
6. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. 2004. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*, 329:15-19
7. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, Schneider HT, Hahn EG, Levy M, Brune K, Geisslinger G. 2000. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation; Computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf*, 22(2); 161-168.
8. Atuah KN, Hughes D, Pirmohamed M. 2004. Clinical Pharmacology: Special Safety Considerations in Drug Development and Pharmacovigilance. *Drug Saf*, 27(8):535-554.
9. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. 2000. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf*, 22(6):415-423.
10. Rawlins M, Thompson JW. 1998. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, Ferner RE, de Glanville H, (eds.), *Davies's textbook of adverse drug reactions*. 5a. ed. Chapman and Hall Medical. London England, pp. 18-45.
11. Koh Y, Li SC. 2005. A new algorithm to identify the causality of adverse drug reactions. *Drug Saf*, 28(12):1159-1161.

12. Becerril MC, Mercedes JL, Lesley JW. 1992. Sistema Nacional de Farmacovigilancia en México. En: Farmacovigilancia, una responsabilidad compartida. Glaxo Group Research Limited. Churchill Livingstone. Alhambra Longman SA, Madrid España pp: 95-106.
13. Meyboom RH, Egberts AC, Gribnau FW, Hekster YA. 1999. Pharmacovigilance in perspective. Drug Saf, 21(6):429-447.
14. Secretaría de Salud. 2000. Programa de Acción: Enfermedades Cardiovasculares e Hipertensión Arterial. SSA, México DF, pp. 1-66.
15. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/. Accesado en 2007
16. Laporte JR, Tognoni G. 1993. Principios de epidemiología del medicamento. 2a. ed. Masson-Salvat. Barcelona, pp. 1-19.
Disponible en; <http://www.icf.uab.es/pem/libro.htm>. Accesado en 2007
17. Geiling EMK, Cannon PR. 1938. Pathological effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. A clinical and experimental correlation: final report. JAMA, 111:919-26.
18. Lenz W. 1984. Lessons to be learned from thalidomide. En: Drugs in Pregnancy and Delivery. Report on the Thirteenth European Symposium on Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, pp.45-51.
19. Pannikar V. 2003 The return of thalidomide: new uses and renewed concerns. WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2:11.
20. Organización Mundial de la Salud. 2004. La farmacovigilancia; garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. OMS. No.9 Octubre.
Disponible: <http://www.who.int/medicinedocs/en/q/> . Accesado en 2007
21. Barnes J. 2003. Pharmacovigilance of herbal medicines: A UK perspective. Drug Saf, 26(12):829-851.

22. Wood L, Martinez C. 2004. The general practice research database: role in pharmacovigilance. *Drug Saf*, 27(12):871-881.
23. Moseley JNS. 2004. Risk Management: A European Regulatory Perspective. *Drug Saf*, 27(8):499-508.
24. Nelson RC, Palsulich B, Gogolak V. 2002. Good pharmacovigilance practices: technology enabled. *Drug Saf*, 25(6):407-414.
25. Lindquist M. 2004. Data quality management in pharmacovigilance. *Drug Saf*, 27(12):857-870.
26. Stephens MDB, Talbot JCC, Routledge PA, (eds.), 1999. *Detection of New Adverse Drug Reactions*. 4a. ed. Macmillan Reference Ltd. London, United Kingdom, pp. 1-56.
27. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia (AMF). 2004. *Guía de farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica*. Guía elaborada por AMF, revisada y avalada por el Centro Nacional de Farmacovigilancia. México, pp. 1-27.
28. Secretaría de Salud. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2004. *Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Diario Oficial de la Federación México, DF, 15 de Noviembre del 2004.
Disponible: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html>. Accesado en 2007
29. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. COFEPRIS. 2004. *Centro Nacional de Farmacovigilancia. Introducción a la farmacovigilancia, segunda edición*. México, pp. 1-29.
Disponible: <http://www.cofepris.gob.mx/bv/libros.htm>. Accesado en 2007
30. Herrera CJ. 2003. *Manual de farmacia clínica y atención farmacéutica*. Elsevier España. SA, Madrid España, pp. 263-296.
31. Aronson JK, Ferner RE. 2005. Clarification of Terminology in Drug Safety, *Drug Saf*. 28(10):851-870.

32. Jaquenoud SE, van der Velden-J, Rentsch K, Eap CB, Baumann P. 2006. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Saf*, 29(9):735-768.
33. Torpet LA, Kragelund C, Reibel J, Nauntofte B. 2004. Oral adverse drug reactions to cardiovascular drugs. *Crit. Rev. Oral Bio Med*, 15(1):28-46.
34. Valenzuela E. 2000. Uso de fármacos en el Adulto Mayor. *Boletín de la Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile*, 29:1-2.
Disponible:<http://escuela.med.puc.cl/publ/Boletin/Geriatria/UsoFarmacos.html>. Accesado en 2007.
35. Garijo B, de Abajo FJ, Castro MAS, Lopo CR, Carcas A, Frias J. 1991. Hospitalizaciones motivadas por fármacos: un estudio prospectivo. *Rev Clin Esp*, 188(1):7-12.
36. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A et al. 2000. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*, 320:79-82.
37. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. 2002. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*, 54(6):665-670.
38. Organización Mundial de la Salud. 2005. Seguridad de los Medicamentos. Reacciones adversas a medicamentos. Nota descriptiva. Septiembre. No. 293.
Disponible:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/print.html>. Accesado en 2007.
39. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC, Edwards IR. 2002. Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. *Drug Saf*, 25(6):459-465.
40. Ståhl M, Edwards IR, Bowring G, Kiuru A, Lindquist M. 2003. Assessing the impact of drug safety signals from the WHO database presented in 'SIGNAL': results from a questionnaire of National Pharmacovigilance Centres. *Drug Saf*, 26(10):721-727.
41. Hauben M, Zhou X. 2003. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection. *Drug Saf*, 26(3):159-186.
42. Oscanoa, T. 2004. Interacción medicamentosa en Geriatria. *An. Fac. Med*, 65(2):119-126.

43. Orme ML'E. 1998. Drug interactions of clinical importance. In: Davies DM, Ferner RE, de Glanville H. (eds.), *Davies's textbook of adverse drug reactions*. 5a. ed. Chapman and Hall Medical. London, England, pp. 788–805.
44. Page RL, Miller GG, Lindenfeld J. 2005. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug–drug Interactions. *Circulation*, 111(2):230-239.
45. Kroner BA. 2002. Common drug pathway and interaction. *Diabetes Spectrum*, 15(4):249-255.
46. Abernethy DR, Flockhart DA. 2000. Molecular basis of cardiovascular drug metabolism implications for predicting clinically important drug interactions. *Circulation*, 101(14):1749-1753.
47. Mozayani EA, Raymon LP. 2004. *Handbook of Drug Interactions: A Clinical and Forensic Guide*. Humana Press. Totowa, New Jersey, pp.10-15.
48. <http://www.americanheart.org> Accesado en 2008.
49. http://www.anatomia.tripod.com/anatomia_cardiaca.htm. Accesado en 2008.
50. González VB. 2001. Aspectos generales de la protección miocárdica en cirugía cardíaca. *Arch Cardiol Méx*, 71(1):201-207
51. Michael T. 2007. Tratamiento de la Isquemia Miocárdica. En: Brunton LL, Lazo SJ, Parker LK. (eds.), Goodman LS. y Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11a ed. McGraw-Hill Interamericana. México, pp. 823-844.
52. Guadalajara BJ. 2003. *Cardiología*. 5a. ed. Méndez (eds.), México DF, pp. 671-679.
53. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. 2007. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of thrombosis. *Drugs*, 67(4):613-646.
54. Rocco PT, Fang CJ. 2007. Farmacoterapia de la insuficiencia cardíaca. En: Brunton LL, Lazo SJ, Parker LK. (eds.), Goodman LS. y Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11a. ed. McGraw-Hill Interamericana. México, pp. 869-898.

55. Roden DM. 2007. Antiarrítmicos. En: Brunton LL, Lazo SJ, Parker LK. (eds.), Goodman LS. y Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11a. ed. McGraw-Hill Interamericana. México, pp. 899-932.
56. III Consenso Nacional de Hipertensión Arterial Sistémica. 2005. Rev. Mex de Cardiol. 16(1):4-47.
57. Hoffman BB. 2007. Farmacoterapia de la Hipertensión. En: Brunton LL, Lazo SJ, Parker LK. (eds.), Goodman LS. y Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11a. ed. McGraw-Hill Interamericana. México, pp. 845-865.
58. Organización Mundial de Salud. 1994. Guía de la buena prescripción. Ginebra, OMS.
59. Ministerio de Salud, MINSA. 2005. Manual de Buenas Prácticas de Prescripción. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Lima Perú.
60. Pérez PJ. 2002. La prescripción médica es un acto científico, ético y legal. Rev Cubana Med Gen Integr, 18(2):1-2.
61. Ministerio de Salud (DIGEMID). 2000. Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales Perú
62. Otero MJ, Bajo A, Maderuelo JA, Dominguez-Gil A. 1999. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. Rev Clín Esp, 199:796-805.
63. Otero MJ, Martín R, Robles MDR, Codina CC. 2002. Errores de medicación Farmacia Hospitalaria. 3a. ed. SEFH, pp. 713-47.
Disponible: <http://www.ismp-espana.org/publicaciones/>. Accesado en 2008.
64. Secretaria de Salud de Santiago de Cali. 2003. Capítulo VII. Actividades de administración relacionada con la administración y la aplicación de algunos tratamientos.
Disponible: www.calisaludable.gov.co/hmc/Guias%20PDF/GE-Medicamentos.pdf. Accesado en 2008.

65. Boletín informativo de la administración de Seguro de Saludo del Estado Libre Asociado de Puerto Rico. 2006. Errores de Medicación. Publicación XX. Abril.
Disponible:<http://www.gobierno.pr/NR/rdonlyres/BoletinXXAbril2006ErroresenMedicacion.pdf>
Accesado en 2007.
66. Ridley SA, Booth SA, Thompson CM. 2004. Prescription errors in UK critical care units. *Anaesthesia*, 59:1193-1200.
67. Barker NK, Flynn EA, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL. 2002. Medication errors observed in 36 health care facilities. *Arch Intern Med*, 162(16):1897-1903.
68. Berger RG, Kichak JP, Pchak BA. 2004. Computerized physician order entry: helpful or harmful? *J Am Med Inform Assoc*, 11(2):100-3.
69. Winterstein AG, Johns TE, Rosenberg EI, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Kanjanarat P. 2004. Nature and causes of clinically significant medication errors in a tertiary care hospital. *Am J Health Syst Pharm*, 61(18):1908-1916.
70. Bates DW. 2000. Improving medication safety across institutions. *Journal on Quality Improvement*, 26(6):319-20.
71. Howell S. 2000 e-Rx systems seek to improve care. *Quality Indicator, Pharmacy Resource*, 3(4):3-7.
72. Dirección de información y estadística del Hospital Regional 1º de Octubre. <http://www.facmed.unam.mx/octubre1/>. Accesado en 2007.
73. <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>. Accesado en 2007.
74. <http://www.whocc.no/atcddd/>. Accesado en 2007
75. Secretaria de Salud SSa. 2006. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. México; Diario Oficial de la Federación, 2ª sección. 11 de Diciembre; 2006.
76. <http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php>.
Thomson-Micromedex Accesado en 2007

77. <http://www.cofepris.gob.mx/bv>. Recursos de información del editor Thomson–Micromedex. Accesado en 2008.
78. Straubhaar B, Krähenbühl S, Schlienger RG. 2006. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. *Drug Saf*, 29(1):79-90.
79. Vigaray CJ, Cueto BM. 2001. Alergia a medicamentos. Toxicodermias. En: Pelta R, Gandolfo M. (eds.), *Guía de alergia para residentes y atención primaria*. 1a ed. Diaz de Santos, Madrid, pp. 165-84.
80. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=7
Prescripción basada en evidencia científica. Accesado en 2008
81. Secretaría de Salud. 2007. Programa Nacional de Salud 2007-2012. Por un México sano: construyendo alianzas para una mejor salud. 1a. ed. México D.F., pp. 1-188.
82. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. 2007. Drug-Related Problems in Hospitals: A Review of the Recent Literature. *Drug Saf*, 30(5):379-407.
83. Laredo VL. 1994. Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por medicamentos cardiovasculares en el medio hospitalario. Departamento de medicina. Universidad Complutense de Madrid. España, pp. 1-125.

ANEXO 1.

PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO

CLAVE DEL PACIENTE				Nº PERFIL	Nº EXPEDIENTE	OCUPACION
DIAGNÓSTICO				EDAD:	SEXO: F M	Nº CAMA
				PESO:	CLAVE 0 1	
	CLAVE		CLAVE	LUGAR DE ORIGEN:		
1.		6.		LUGAR DE RESIDENCIA:		
2.		7.		FECHA DE INGRESO D/M/A.		
3.		8.		FECHA DE EGRESO D/M/A.		
4.		9.		CONDICIÓN AL I/ENGRESO: GRAVE	MODERADA	
6.		10.		CLAVE 0	1	
ALERGIAS MEDICAMENTOSAS:						
FARMACOS INDICADOS		DOSIS	VIA	FRECUENCIA	INTERACCIONES	CONTRAINDICACIONES
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
9.						
10.						

ANEXO 2.

A β -A	Antagonistas β -adrenérgicos
AAS	Ácido acetilsalicílico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADP	Ádenosín difosfato
AHA	American Heart Association
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
AIT	Átaque isquémico transitorio
ARA	Ántagonistas de receptores de angiotensina
ARN	Ácido ribonucleico
ATC	Clasificación anatómica y terapéutica, Química
ATP	Trifosfato de adenosina
BBB	Blood brain barrier.
BC-Ca ²⁺	Bloqueadores de canales de calcio
BC-Na ⁺	Bloqueadores de canales de sodio
BCPNN	The Bayesian Confidence Propagation Neural Network
CByCM	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Science.
CNS	Central nervous system
COX	Ciclooxigenasa
Cp	Concentración plasmática
CYP450	Familia del citocromo P450
DAK ⁺	Diurético ahorrador de potasio
Drug-DEX	Programa interactivo de interacciones de fármacos
Drug-REAX	Programa de información de fármacos
E2A	Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting
EA	Evento adverso
ECA	Enzima convertidora de angiotensina.

EVC	Enfermedad vascular cerebral
FDA	Food and Drug Administration
G-6PD	Glucosa -6-fosfato deshidrogenasa
GI	Gastrointestinal
GST	Glucation S transferasa
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HCTZ	Hidroclorotiazida
HMG CoA	β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA
ICH	International Conference on Harmonisation.
IECA	Inhibidor de la enzima convertidor de angiotensina
LADME	Liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos
MCA	Medicines Control Agency
Na ⁺ /K ⁺ ATPasa	Bomba de sodio y potasio
NS	Nodo sinusal
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
OMS	Organización Mundial de la Salud
QTc	Es una medida del tiempo entre el inicio de una onda Q y el final de una onda T en el ciclo eléctrico del corazón dentro de un intervalo correcto
RAI	Reacción adversa inesperada
RAM	Reacción adversa medicamentosa
RAMs	Reacciones adversas medicamentosas