



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO  
DE MORELOS**



**FACULTAD DE FARMACIA**

**IDENTIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A  
MEDICAMENTOS (RAM) EN PACIENTES HOSPITALIZADOS  
DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA EN EL HOSPITAL  
GENERAL REGIONAL CON UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR  
NO. 1 “LIC. IGNACIO GARCÍA TÉLLEZ” CUERNAVACA  
MORELOS.**

**TESIS PROFESIONAL  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
LICENCIADO EN FARMACIA  
PRESENTA:  
ALEJANDRO HERNANDEZ ESPEJEL**

**DIRECTOR DE TESIS:  
M.F. JULIO CESAR PARRA ACOSTA**

**CUERNAVACA, MORELOS 2022**

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer de todo corazón primeramente a Dios y a mi hermosa familia Hernández. Mi tío Delfino, quien ha sido siempre un padre para mí y el pilar de mi vida. A mis abuelos Reyna y Calixto, mis tíos Julia y Hamilton, mi madre Andrea, mi hermano Rogelio, mis primas Fernanda y Alejandra y mis 3 sobrinos Miguel, Gael y Dani. Quienes siempre me han brindado su apoyo incondicional, así como su amor cálido de familia.

Quiero agradecer mucho a mis amigos, quienes estuvieron presentes conmigo en las buenas y en las malas, creando momentos inolvidables durante mi vida universitaria como las desveladas para estudiar, alegrías en nuestras amistosas convivencias y, sobre todo, el apoyo mutuo. Ustedes son únicos (Alicia, Alondra, Ariel, Bruno, Dalia, Dina, Diana, Itzia, Karen, Lisset, Nadia, etc.).

También quiero agradecer por toda la enseñanza que me brindaron todos mis estimados profesores y docentes administrativos de la facultad de Farmacia. En especial al M en F. Julio Cesar y la Dra. Crystal por su grandioso apoyo durante la carrera y la tesis. Me llevo gratos recuerdos, así como, la bonita enseñanza que me proporcionaron, motivándome en cada semestre a concluir hasta el último, por más difícil que fuera.

Muchas gracias a todos los médicos, residentes, pasantes, enfermeros y personal del IMSS, con quienes tuve la fortuna de conocer durante mi estancia como pasante. En especial a la Dra. Olivares y a todo el equipo del servicio de Anestesiología. Así mismo, a la Dra. Martínez de Medicina Familiar; Gracias a todos por darme momentos conmemorables y del gran apoyo para llevar a cabo la farmacovigilancia. Me llevo estos buenos recuerdos que engloban todos los aprendizajes nuevos que adquirí los cuales, me permitieron fortalecer más aún mi formación como la farmacéutica que ahora soy.

## RESUMEN

Hospital General Regional C/ Unidad Medico Familiar 01 (IMSS), Cuernavaca Morelos.

**Título:** Identificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en pacientes hospitalizados del Servicio de Medicina Interna en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” Cuernavaca Morelos.

**Antecedentes:** Una reacción adversa a medicamentos de acuerdo con la OMS es a todo efecto indeseable, nocivo y no intencionado que difiere de los efectos terapéuticos esperados y que ocurre durante el uso clínico de un medicamento o por la combinación de otros productos como alimentos, remedios herbolarios o nutrientes. El servicio de Medicina Interna se distingue por poseer una alta carga de trabajo, estrés, pacientes con pluripatologías, un estado de gravedad, falta de insumos médicos o medicamentos para el tratamiento son factores que contribuyen a desarrollar un alto número de reacciones adversas a medicamentos, mediante la implementación de la farmacovigilancia llevada a cabo por farmacéuticos en colaboración con profesionales de salud y pacientes quienes son los primeros en notificar de manera voluntaria al farmacéutico. **Objetivo:** Identificar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) a partir los formatos físicos de avisos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) en los pacientes dl servicio de medicina interna del Hospital General Regional No. 1 con Unidad Medico Familiar (IMSS), Cuernavaca Morelos. **Material y métodos:** A partir de los formatos físicos de los avisos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se analizará la información de cada apartado para poder identificar, evaluar y clasificar las reacciones adversas a medicamentos que se presentaron durante el periodo comprendido de agosto a diciembre del 2020 en el servicio de medicina interna, recopilando toda la información en una base de datos en Excel con un formato diseñado para fines de este estudio. **Recursos e Infraestructura:** Computadora con acceso a internet y los formatos físicos de avisos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (llenados previamente por el servicio de farmacovigilancia). **Duración:** El presente protocolo de investigación será llevó a cabo durante el periodo de agosto a diciembre del 2020. **Resultados:** Se reportaron 60 RAM de la cuales el 85% correspondió a las de tipo A mientras que el resto fueron de tipo B, afectando a 32 mujeres y 28 hombres de los cuales, el 50% fueron adultos mayores a 65 años mientras que el 41% eran de 30 a 59 años. Las RAM fueron ocasionadas principalmente por analgésicos opioides (23.80%), antibióticos (20.63%) y AINES (14.28) siendo la mayoría de severidad leve (40%) y lográndose recuperar el 93% de la población total. **Conclusión:** Se identificó que la edad avanzada, principalmente mayores a 65 años, el numero alto de comorbilidades, la polifarmacia como causa de interacciones farmacológicas e incluso el sexo femenino fueron las causas de las RAM. Los fármacos principales responsables de haber causado las RAM fueron analgésicos opioides como tramadol y buprenorfina seguido por antibióticos.

**Palabras clave:** RAM, Medicina interna, farmacovigilancia, pacientes hospitalizados.

## ABSTRACT

Regional General Hospital C/ Family Medical Unit 01 (IMSS), Cuernavaca Morelos.

**Title:** Identification of adverse drug reactions (ADR) in hospitalized patients of the Internal Medicine Service at the Regional General Hospital with Family Medicine Unit No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” Cuernavaca Morelos.

**Background:** An adverse drug reaction according to the WHO is any undesirable, harmful and unintended effect that differs from the expected therapeutic effects and that occurs during the clinical use of a drug or due to the combination of other products such as food, medicines herbs or nutrients. The Internal Medicine service is distinguished by having a high workload, stress, patients with multiple pathologies, a serious state, lack of medical supplies or drugs for treatment are factors that contribute to developing a high number of adverse drug reactions, through the implementation of pharmacovigilance carried out by pharmacists in collaboration with health professionals and patients who are the first to voluntarily notify the pharmacist. **Objective:** To identify adverse drug reactions (ADR) from the physical formats of notices of suspected adverse drug reactions (ADR) in patients of the internal medicine service of the Regional General Hospital No. 1 with Family Medical Unit (IMSS), Cuernavaca, Morelos. **Material and methods:** From the physical formats of the notifications of suspected adverse drug reactions, the information of each section will be analyzed in order to identify, evaluate and classify the adverse drug reactions that occurred during the period from August to December. of 2020 in the internal medicine service, compiling all the information in an Excel database with a format designed for the purposes of this study. **Resources and Infrastructure:** Computer with internet access and physical formats for notices of suspected adverse drug reactions (previously filled out by the pharmacovigilance service). **Duration:** This research protocol will be carried out during the period from August to December 2020. **Results:** 60 ADRs were reported, of which 85% corresponded to type A while the rest were type B, affecting 32 women and 28 men, of which 50% were adults older than 65 years while the 41% were between 30 and 59 years old. ADRs were mainly caused by opioid analgesics (23.80%), antibiotics (20.63%) and NSAIDs (14.28), with the majority being mild in severity (40%) and recovering 93% of the total population. **Conclusion:** It was identified that advanced age, mainly older than 65 years, the high number of comorbidities, polypharmacy as a cause of drug interactions and even female sex were the causes of ADRs. The main drugs responsible for causing ADRs were opioid analgesics such as tramadol and buprenorphine followed by antibiotics

**Keywords:** ADR, internal medicine, pharmacovigilance, hospitalized patients.

## INDICE

1. MARCO TEORICO.....	6
2. ANTECEDENTES .....	23
3. JUSTIFICACIÓN .....	26
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	28
6. HIPÓTESIS .....	29
7. OBJETIVO GENERAL.....	30
7.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
8. MATERIAL Y MÉTODOS .....	31
9. ANÁLISIS DE LOS DATOS .....	36
10. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	37
11. ASPECTOS ÉTICOS.....	38
12. RESULTADOS .....	39
13. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	53
14. CONCLUSION.....	63
15. BIBLIOGRAFIA.....	64
16. ANEXOS .....	70

## **1. MARCO TEORICO**

El uso adecuado de medicamentos es considerado una práctica responsable por parte de los profesionales de la salud. Ya sea en el ámbito hospitalario o ambulatorio. Parte del compromiso que se tiene está de por medio los médicos. Quienes realizan la prescripción con base a los criterios científicos y éticos del diagnóstico. El personal de enfermería quien realiza la preparación de los medicamentos para su posterior administración en los pacientes se basa en las prácticas. Por último, los farmacéuticos quienes son capaces de dispensar y almacenar, así como proporcionar información sobre el uso del medicamento. Garantizan la efectividad y seguridad de la farmacoterapia prescrita al paciente<sup>1</sup>.

### **1.1 DEFINICION DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) denomina a la reacción adversa a medicamentos (RAM) también como efecto adverso. La definición es la siguiente: a todo efecto indeseable, nocivo y no intencionado que difiere de los efectos terapéuticos esperados. Ocurre durante el uso clínico de un medicamento o combinación de medicamentos, en las dosis y vías recomendadas. con propósito de diagnóstico, terapéutico o profiláctico<sup>2</sup>. En adición, también las RAM podrían manifestarse de manera esperada o inesperada. a pesar de que en la actualidad se conoce la farmacología, la toxicología y la información respecto al uso de los medicamentos. Aún se siguen presentando efectos secundarios, eventos o Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). Todo aquel que esté recibiendo medicación o haya recibido se considera una persona propensa a presentar una o varias RAM<sup>3</sup>.

Otra definición que también se contempla hasta la actualidad es la de Upsala Monitoring Centre (UMC) una fundación sin fines de lucro la cual se dedica en promover el uso de los medicamentos de manera segura en todo el mundo, esta misma define a una RAM como “un efecto dañino que se sospecha que es causado por un medicamento”. Esta definición no es tan precisa como la anterior puesto que incluiría muchos de los eventos adversos de los cuales no están considerados como reacciones adversas y, por lo tanto, no estarían afirmados que la causalidad fue el medicamento<sup>4</sup>.

La causalidad es importante tenerla en cuenta para asociar que La RAM fue producida por el o los medicamentos administrados. Existe la norma llamada “NOM-220-SSA1, Instalación y operación de la farmacovigilancia”. En esta se define a la RAM como la respuesta no deseada a un medicamento. En la cual, la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible”<sup>5</sup>.

Las Reacciones Adversas a Medicamentos suelen ser difíciles de identificar puesto que pueden llegar a confundirse con el padecimiento que cursa el paciente. Los signos (temperatura, presión arterial, glucosa) y síntomas son parámetros que deben considerarse ante este suceso para su diferenciación.

Por ejemplo, un dolor de cabeza que surge en un paciente, se espera que sea relacionado a un estrés, preocupación o algún otro factor externo. También existe la posibilidad de que el medicamento es el causal. Esto resulta ser un duelo para confirmar o rechazar la idea de que el medicamento haya sido el agente causal, por ello el uso de algoritmos<sup>6</sup>.

Es importante saber si la causalidad sobre la manifestación clínica es asociada a la patología o al fármaco a partir de logaritmos y análisis. Lo más usual para el tratamiento de la RAM es retirar el fármaco sospechoso o prescribir la medicación para contrarrestar los efectos. No obstante, si el fármaco no se retira o no se identifica cual lo causa se le seguirá dando tratamiento de más para la RAM. A este suceso se le denomina “efecto en cascada”.

Cuando la reacción es de carácter dudoso, pero tenga relación con el medicamento se le denominará **sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM)**. La diferencia entre la RAM y SRAM es que la primera ya ha sido evaluada, mediante algoritmos y bases de datos o información de la literatura. Mientras que la SRAM aún no ha sido evaluada y su causalidad es dudosa<sup>7</sup>.

## **1.2 FACTORES QUE ATRIBUYEN A LA APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

- **Factores relacionados con la farmacoterapia:**

- **Duplicidad o incumplimiento del tratamiento:**

- El incumplimiento por interrupción del tratamiento o duplicidad de la dosis administrada son factores primarios. Está en que el paciente sufra una RAM por un efecto aditivo, sinergismo o antagonismo o interacciones medicamentosas entre medicamentos. Como ejemplo, la polimedicación que suele ser un problema atribuible a la aparición de interacciones medicamentosas. Por lo tanto genera una o varias RAM que van desde leves hasta las mortales<sup>7</sup>.

- **Factores relacionados con el paciente:**

**Polifarmacia:** Existen distintas definiciones con respecto a la polifarmacia. sin embargo, la definición más respaldada y hasta el momento utilizada es por la OMS. Por lo que define que es el uso rutinario de 5 o más medicamentos. Se incluyen medicamentos de libre venta, recetados y/o medicinas tradicionales y complementarias utilizado por un paciente. La polifarmacia resulta ser uno de los principales factores que se les atribuye a que los pacientes presenten alguna RAM. Además, de ser un predictor de mortalidad en el cual, estén atribuidas diferentes variables. Depende del sexo, la edad, tipo de patología, sexo, posición económica y sistema de atención médica<sup>8</sup>.

Los pacientes se ven más vulnerables a presentar interacciones medicamentosas al estar presentes diferentes fármacos en el organismo. Por lo cual, existe un sinergismo o antagonismo a nivel farmacodinámico como receptores. Por otro lado, está a nivel farmacocinético, es decir, incluye desde la absorción hasta la eliminación del fármaco. De acuerdo con algunos estudios donde implican la población geriátrica para indagar sobre su farmacoterapia. Demostraron que un 40% de los pacientes entre 75 y 84 años tienen más de 10 fármacos prescritos<sup>8</sup>.

**Edad:** Los pacientes geriátricos y pediátricos generalmente no son estudiados durante los ensayos clínicos. Por lo cual, se debe tener mucha precaución con respecto a las RAM que puedan presentarse. Principalmente quienes padecen de múltiples enfermedades, problemas con la filtración glomerular o excreción del fármaco. Incluso, antecedentes de alergia. En cambio, los pacientes pediátricos tienen una capacidad baja de metabolizar los fármacos<sup>9</sup>.

**Sexo:** Las mujeres generalmente tienen un menor peso corporal y tamaño de los órganos y un mayor porcentaje de grasa corporal, lo que afecta la absorción y distribución de los fármacos. Cuanto mayor sea el volumen de distribución, más probable es que el fármaco se encuentre en los tejidos corporales. La eliminación del fármaco está fuertemente vinculada a la expresión específica del sexo de los sistemas de enzimas metabólicas. El aclaramiento renal de los fármacos disminuye en las mujeres debido a una tasa de filtración glomerular relativamente más baja en comparación con los hombres.

Las mujeres tienen un tiempo de vaciado gástrico más lento y un pH gástrico más bajo, un volumen plasmático, un índice de masa corporal, un flujo sanguíneo medio de los órganos y unas diferencias de agua corporal total más bajas, todo lo cual afecta la distribución del fármaco y las farmacocinéticas. Las respuestas a los fármacos también se ven afectadas por cambios fisiológicos durante el ciclo menstrual. Las sorprendentes variaciones hormonales a lo largo de los días en el transcurso de la menstruación humana no tienen paralelo en los hombres en los que, las variaciones hormonales ocurren en gran medida dentro de los días en lugar de entre ellos la menstruación, menopausia y el embarazo en las mujeres.

Los cambios que tienen tanto mujeres como hombres afectan la eficacia y la toxicidad del fármaco. Los datos de los ensayos de bioequivalencia identificaron diferencias sexuales significativas a nivel farmacocinético en aproximadamente el 28 % de los conjuntos de datos. A pesar de estas diferencias, las recomendaciones de dosificación específicas para el sexo están ausentes para la mayoría de los fármacos. Cuando las mujeres experimentan menos efecto terapéutico o más efectos adversos, puede ser necesario un cambio en el régimen de dosificación<sup>10</sup>.

**Genética:** Las variaciones determinadas genéticamente que afectan las respuestas interindividuales a los fármacos se pueden agrupar, en un sentido amplio. Están las variantes genéticas de línea germinal y mutaciones somáticas como ocurre en los tejidos tumorales. Se informa que las variantes genéticas de la línea germinal. Principalmente en genes que codifican enzimas que metabolizan fármacos, transportadores de fármacos, dianas de fármacos y antígeno leucocitario humano (HLA). Son responsables de muchas de las diferencias interindividuales observadas en la eficacia de los fármacos y el riesgo de presentar RAM<sup>11</sup>.

Por ejemplo, un metaanálisis demostró una reducción del 50% en la dosis promedio de la mayoría de los antidepresivos tricíclicos en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6. En el caso de la codeína, que requiere CYP2D6 para su bioactivación y conversión a morfina, los metabolizadores lentos experimentan poco efecto terapéutico. mientras que la conversión de morfina aumenta en los metabolizadores ultrarrápidos, lo que da como resultado en efectos secundarios tóxicos graves o potencialmente mortales después de dosis estándar<sup>11</sup>

**Embarazo:** Debido a que las mujeres embarazadas a menudo son excluidas de los ensayos clínicos, son los principales métodos previos a la comercialización utilizados para detectar y cuantificar las RAM. La información sobre la seguridad de los medicamentos durante el embarazo es limitada y aún se necesitan estudios epidemiológicos. Con la finalidad de evaluar la prevalencia de estos eventos en mujeres embarazadas<sup>12</sup>.

Durante el embarazo se presentan varios cambios fisiológicos como cambios cardiovasculares. Está el aumento del gasto cardíaco (32%) debido al aumento de la frecuencia cardíaca (aumentado 10-15 latidos por minuto). En segundo lugar, está el aumento del volumen sistólico y del volumen sanguíneo (1500-1800 ml). En tercer lugar, se presenta un aumento de la excreción renal del fármaco debido al aumento del flujo sanguíneo renal (30%). Por lo tanto, hay aumento de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) (50%) y disminución de la proteína sérica (1-1,5).

Entre otros cambios está el aumento de la motilidad, la acidez y el tono del tracto gastrointestinal durante el embarazo, lo que conduce a cambios en el fármaco. Durante el embarazo, las RAM pueden afectar solamente a la madre, al feto o a ambos ya que algunos medicamentos son capaces de atravesar la barrera placentaria<sup>9</sup>.

**Función renal:** La nefrotoxicidad relacionada con medicamentos es frecuente y está bien documentada. Sin embargo, el riñón también juega un papel importante durante la eliminación de muchos fármacos y metabolitos tóxicos. La afectación en la TFG puede causar RAM debido a su acumulación a medida que disminuye la función renal. A pesar de que la farmacocinética y la farmacodinamia se ve deteriorada.

Los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) usan múltiples medicamentos. A menudo, están expuestos a algunos que se recetan de manera inapropiada por otra parte. La disminución de la filtración glomerular conlleva a que los pacientes sufran inefectividades farmacológicas al depurar rápidamente el medicamento. Por lo que también la inefectividad farmacológica se considera RAM<sup>13</sup>.

**Función hepática:** La lesión hepática inducida por fármacos abarca las RAM que afectan al hígado después de la administración desde fármacos alopáticos hasta herbolarios. Teóricamente, la mayoría de los fármacos son capaces de inducir el daño hepático, debido al papel central del hígado en el metabolismo de los fármacos.

Las dos categorías principales de las lesiones hepáticas son intrínsecas/dependientes de la dosis e idiosincráticas/independientes de la dosis. Siendo esta última la forma relativamente poco común. Las lesiones hepáticas debidas al paracetamol se relacionan a una dosis excesiva. La sobredosis de paracetamol es una causa frecuente de insuficiencia hepática aguda que requiere trasplante de hígado.

La mayoría de los casos de lesión hepática se deben a reacciones impredecibles y, tradicionalmente, se creía que eran independientes de la dosis. Sin embargo, los medicamentos con una dosis diaria de menos de 50 mg rara vez se asocian con DILI, como lo demostraron de forma independiente dos grupos de investigación diferentes. Por lo tanto, ahora se considera que muchos medicamentos que antes se asociaban con lesión hepática idiosincrática actúan de manera dependiente de la dosis.

Los antibióticos y los antimicrobianos representaron más del 46% de todos los casos de lesión hepática en la cohorte de la Red de lesiones hepáticas inducidas por fármacos de los Estados Unidos. Entre los antibióticos, la amoxicilina-clavulánico (AMC) fue el agente más frecuentemente implicados, así como, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y las estatinas. Las RAM a nivel hepático se consideran raras en el conjunto de reacciones adversas generales (4-10%) pero lo que los hace especiales es su trascendencia clínica debido a su potencial de ser graves, hasta un 5% de mortalidad<sup>14</sup>.

- **Factores relacionados con la enfermedad**

Pacientes que padezcan de enfermedades crónicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial o infección por VIH. Con el paso del tiempo podrán padecer alguna RAM por el tratamiento farmacológico prolongado. Su uso crónico afecta algunos órganos como es el hígado, riñones y estómago. Como es el caso de algunos AINE, antibióticos, antihipertensivos e hipoglucemiantes.

- **Factores sociales**

**Fumar:**

El humo del tabaco puede contener 7357 componentes químicos. Incluidos productos químicos peligrosos como hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), amoníaco, aminas aromáticas etc. Estos agentes tóxicos implican la mayoría de las interacciones farmacocinéticas del tabaquismo. Los HAP del humo del tabaco se han asociado con la inducción de enzimas como CYP1A1, CYP1A2 y posiblemente CYP2E1.

Los fumadores pueden necesitar dosis más altas de fármacos como la olanzapina, haloperidol, imipramina, propranolol y cafeína debido al aumento del metabolismo mediado por CYP1A. Al dejar de fumar, es necesario controlar la toxicidad de los medicamentos y la dosis ajustes que se deben hacer si es necesario.

Fumar también puede interactuar a nivel farmacodinámico con los medicamentos, incluidos los corticosteroides inhalados, opioides, antihipertensivos y antihiperlipidémicos. Los clínicos deben ser conscientes de los medicamentos afectados por el tabaquismo, para prevenir efectos adversos, especialmente en el momento de dejar de fumar<sup>15</sup>.

**Alcohol:** El uso concomitante de alcohol y medicamentos puede provocar condiciones médicas potencialmente graves. Las interacciones de los medicamentos con el alcohol dan como resultado una biodisponibilidad alterada del medicamento o del alcohol (interacciones farmacocinéticas) o la modificación de los efectos en los sitios del receptor o del canal iónico para alterar el resultado físico o conductual (interacciones farmacodinámicas)<sup>16</sup>.

El alcohol al igual que el cigarro son agentes tóxicos que interfieren en los órganos durante la farmacocinética o farmacodinamia de los medicamentos. Se ha observado que al administrarse alcohol y ciertos medicamentos conjuntamente, se inhibe el metabolismo del alcohol. Esto hace que la concentración del alcohol etílico en sangre aumente de manera desproporcionada; Lo que desencadena una serie de manifestaciones clínicas desagradables en el paciente, tales como náuseas, vómitos, sudoración y enrojecimiento de la cara, a los pocos minutos de la ingestión alcohólica. Este fenómeno se conoce como efecto antabuse. Entre estos medicamentos están el disulfiram, algunas cefalosporinas (cefamandol, cefoperazona, cefotetán), la clorpropamida, el ketoconazol y el metronidazol.

Cabe destacar que esta reacción puede producirse cuando ciertos medicamentos se administran juntamente con el alcohol o con fármacos que en su forma de presentación contengan alcohol. como ejemplo los elixires, incluso 72 horas después de haber finalizado el tratamiento. Cuando el alcohol se ingiere antes que el fármaco no se produce este efecto antabuse<sup>17</sup>.

### 1.3 CLASIFICACION DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se denominan interacciones medicamentosas aquellas respuestas farmacológicas que no pueden ser explicadas por la acción de un solo fármaco. Sino que, son debidas a los efectos de dos o más sustancias actuando de manera simultánea sobre el organismo. Puede ser que el efecto de un fármaco sea modificado por la administración de otro o puede que ambos fármacos vean modificados sus efectos. Es decir, que las interacciones medicamentosas se definen como las modificaciones a nivel farmacocinético, farmacodinámico, entre dos o varios fármacos. Como resultado la presencia de RAM. No necesariamente es a causa del uso concomitante de otro fármaco sino, bien puede ser alimentos, productos herbolarios, jugos, etc.<sup>18</sup>.

**Interacción fármaco-fármaco:** Las interacciones entre fármacos suelen producir una disminución o un aumento de su acción farmacológica. Es decir, una pérdida de efectividad o un aumento del riesgo de aparición de efectos adversos que, en ocasiones pueden ser fatales para el paciente. Sin embargo, también hay interacciones beneficiosas y se integran en la práctica clínica habitual. Las interacciones farmacológicas se producen, en general, por dos mecanismos diferentes, clasificándose en:

**Interacciones de carácter farmacéutico:** Son aquellas que tienen que ver con incompatibilidades fisicoquímicas. En general se producen fuera del organismo, y son las que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución, o diluir un fármaco en una determinada solución.

Se han demostrado numerosas incompatibilidades y por ello los fármacos no deben mezclarse nunca en la misma jeringa o suero a no ser que se haya demostrado claramente la inexistencia de este tipo de interacciones. Por ejemplo, la ampicilina y la amikacina, la gentamicina y la eritromicina, la heparina y la penicilina G, se inactivan mutuamente mezcladas en la misma solución de perfusión<sup>18</sup>

**Interacciones de carácter farmacocinético:** son las que se producen cuando el fármaco desencadenante de la interacción altera la absorción, distribución, metabolismo o eliminación del fármaco afectado, las interacciones a este nivel pueden ser esperadas pero sus repercusiones clínicas son difíciles de predecir, solo algunos pacientes tendrán consecuencias clínicas importantes<sup>19,20</sup>.

**Interacciones de carácter farmacodinámico:** se producen a nivel del mecanismo de acción del fármaco bien por una modificación en la respuesta del órgano efector, a nivel del receptor farmacológico de los procesos moleculares subsiguientes, o de sistemas fisiológicos diferentes. Como consecuencia aparecen fenómenos de sinergia, antagonismo o potenciación del fármaco afectado por la interacción.

En general los fármacos del mismo grupo suelen ocasionar el mismo tipo de interacciones farmacodinámicas, este tipo de interacciones son más predecibles y podrían evitarse si se conocieran las acciones farmacológicas de los medicamentos prescritos<sup>19,20</sup>.

**Interacciones fármaco-frutas y verduras:** Una interacción fármaco-nutriente se define como el resultado de una relación física, química, fisiológica o fisiopatológica entre un fármaco y un nutriente. Se considera significativa desde una perspectiva clínica si altera la respuesta terapéutica. Las interacciones entre vegetales y frutas pueden tener como resultado dos efectos clínicos principales: la disminución de la biodisponibilidad de un medicamento, lo que predispone al fracaso del tratamiento, o una mayor biodisponibilidad, lo que aumenta el riesgo de eventos adversos e incluso puede precipitar toxicidades<sup>21</sup>.

Por ejemplo, la interacción del pomelo induce a la inhibición del citocromo P450 3A4 en el intestino delgado, lo que resulta en una reducción significativa del metabolismo presistémico del fármaco o en el caso de las verduras como el repollo, el apio, la cebolla y el perejil tienen un alto contenido de polifenoles. Se ha informado que los polifenoles pueden afectar potencialmente el metabolismo de fase I ya sea por inhibición directa de las enzimas de fase I o mediante la regulación de la expresión de los niveles de enzimas<sup>21</sup>.

**Interacción fármaco-productos herbolarios:** La gran cantidad de metabolitos presentes en las plantas hace infinita las posibilidades de interacción con los fármacos y puede involucrar varios mecanismos al mismo tiempo, estas pueden ser de carácter farmacéutico, farmacodinámico y farmacocinético.

Se han reconocido que las interacciones de carácter farmacocinético, aquellas que se producen por alteración del metabolismo, son las que con más frecuencia repercuten en la aparición de RAM o fallos de la eficacia terapéutica de los fármacos en la clínica.

Los medicamentos herbarios, al igual que la mayoría de los medicamentos, cuando entran al organismo pueden experimentar reacciones de biotransformación (Fase I y II) con el objetivo de incrementar su solubilidad y hacerlos más fácilmente excretados. Como ejemplo la adición de ajo disminuye la concentración plasmática de los antirretrovirales, el jengibre produce sinergismo de un efecto antiplaquetario cuando se administra con nifedipina provocando hematomas <sup>22</sup>.

**Interacción fármaco-alimento:** Los principales efectos secundarios de algunas dietas (alimentos) sobre los medicamentos incluyen la alteración en la absorción por dietas ricas en grasas, proteínas y fibra. La biodisponibilidad es un parámetro farmacocinético importante que se correlaciona con el efecto clínico de la mayoría de los fármacos. Sin embargo, para evaluar la relevancia clínica de una interacción entre alimentos y medicamentos, también se debe cuantificar el impacto de la ingesta de alimentos en el efecto clínico del medicamento.

Por ejemplo, los analgésicos y antipiréticos deben tomarse con el estómago vacío porque los alimentos pueden retardar la absorción corporal o en el caso de las fluoroquinolonas al formar un complejo ligeramente soluble con los iones metálicos de los alimentos muestran una biodisponibilidad reducida por lo que, a caseína y el calcio presentes en la leche disminuyen su absorción<sup>23</sup>.

#### **1.4 CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

Existe la clasificación establecida por Rawlins y Thompson en 1977 la cual es la más utilizada hasta la actualidad. Esta clasificación incluye las de tipo A, B y C. No, obstante en el año 2000 cuando los autores Edwards y Aronson extendieron esta clasificación hasta la letra F. Las 6 agrupaciones permiten la identificación y clasificación para dar una posible explicación que haya provocado una o varias manifestaciones clínicas. A esta clasificación la denominaron “alfabética” puesto que son A, B, C, D, E & F<sup>24</sup>.

##### **1.4.1 CLASIFICACION DE RAWLINS & THOMPSON**

###### **Tipo A**

Estas reacciones se distinguen por presentar una acción farmacológica aumentada y de ahí deriva el tipo A que significa “Aumento”. A pesar de haberse administrado el medicamento a las dosis habituales, se distinguen por ser predecibles al conocer la farmacocinética y farmacodinamia de estos medicamentos. Su mecanismo de la reacción es conocido o tiene relación con la farmacología del fármaco. Por lo tanto, sus efectos pueden desaparecer de manera irreversible al realizar un ajuste de dosis o retirada del medicamento. Además de ello, son menos mortales y se consideran dosis dependientes.

Por ejemplo, la administración de fármacos beta bloqueadores, antagonizan los receptores  $\beta$  del musculo liso, produciendo broncoespasmo. Otro ejemplo es la hipotensión por antihipertensivos, principalmente en personas que llevan tratamientos largos. Cabe destacar que de todas las reacciones adversas las de tipo A son las más comunes representando el 80% en el cual incluyen: toxicidad y efecto secundario<sup>25</sup>.

## **Tipo B**

Este tipo de RAM se distinguen por qué no pueden explicarse en función de las acciones farmacológicas del fármaco causal. Es decir, son reacciones idiosincrásicas, independientes de la dosis, se manifiestan de manera inesperada. Al contrario, a las de tipo A se distinguen por ser muy graves e incluso mortales y bizarras, de ahí su acuñado a la letra B de “Bizarre”.

Por lo regular, estas reacciones llegan a presentarse en pacientes predispuestos a reacciones alérgicas hacia el fármaco. Es decir, el sistema inmune lo reconoce como un agente alérgeno, resultando en un mecanismo inmunomediado. como resultado se presentan las hipersensibilidades, pseudoalergias o reacciones anafilactoides ya que el fármaco actúa como un alérgeno. Otra manera de definir estas reacciones es que son de tipo idiosincrásicas. Entre ellas se encuentran: síndrome neuroléptico maligno, hipertermia maligna de la anestesia y la discinesia tardía por neurolépticos.

Las reacciones adversas de tipo B se caracterizan por ser raras y presentan aproximadamente el 10-15% de todas las reacciones adversas. Sin embargo, son las más problemáticas. Desafortunadamente no se logran identificar durante los ensayos clínicos sino hasta su posterior comercialización cuando ya se haya utilizado en gran variedad de pacientes lográndose identificar gracias a la farmacovigilancia<sup>26</sup>.

## **Subdivisión de tipo B**

- 1. Reacciones alérgicas de tipo 1:** mediadas por inmunoglobulinas IgE, como esto sucede cuando los fármacos se unen a las proteínas transportadoras actuando como haptenos iniciando la diferenciación de los linfocitos B y la síntesis de anticuerpos IgE. Éstos se unen a células cebadas tisulares y basófilos sanguíneos, que dan como resultado la liberación de mediadores de la inflamación como histamina, prostaglandinas, leucotrienos y bradicininas. Como ejemplo están las anafilaxias inducidas por antibióticos betalactámicos como la penicilina<sup>26</sup>.
- 2. Reacciones alérgicas de tipo 2:** Son citotóxicas como ejemplo esta la trombocitosis inducida por heparina que puede ser grave<sup>26</sup>.

3. **Reacciones de tipo 3:** se clasifican como inmunocomplejos ocurriendo cuando los antígenos y los anticuerpos ya sea IgG o IgM se acumulan en el organismo en cantidades iguales provocando la formación de haptenos. Un ejemplo es el lupus eritematoso inducido por hidralazina<sup>26</sup>.
4. **Reacciones alérgicas de tipo 4:** Se distinguen por ser retardadas que por lo regular tardan de 2 a 3 días en desarrollarse y a diferencia de las demás estas no son mediadas por inmunoglobulinas, sino que son mediadas por células como ejemplo esta la dermatitis de contacto causada por algún agente externo que tuvo contacto<sup>26</sup>.

### **Tipo C**

En esta categoría tienen relación con la dosis acumulada, además de que son crónicas de ahí su letra C “Chronic”, este tipo de reacciones adversas se trata reduciendo las dosis o bien, suspendiendo el medicamento por un tiempo prolongado.

Un ejemplo es la bleomicina, utilizado como agente quimioterapéutico, presentándose como reacción la fibrosis pulmonar en el 10% de los pacientes. Sobre todo en ancianos, también tiene relación con las dosis acumuladas (>400 UI) y con si el paciente tiene un aclaramiento renal de 35ml/min<sup>27</sup>.

#### **1.4.2 CLASIFICACION DE EDWARDS & ARONSON**

Estos autores tomaron en consideración que existen 3 clasificaciones más de las RAM. Por lo que aparte de considerar las de tipo A, B y C se encuentran estas otras agrupaciones.

### **Tipo D**

Las reacciones adversas de este tipo se distinguen porque se retrasan después del uso de un medicamento, de ahí su letra D que significa retardado “Delayed” son poco frecuentes y por lo general son intratables. Como ejemplo está el óxido nitroso (N<sub>2</sub>O) utilizado como anestésico inhalatorio pero su uso aumenta el riesgo de cambios megaloblásticos de la medula ósea y problemas neurológicos.

### **Tipo E**

Ocurren cuando se retira el medicamento o al finalizar el tratamiento que por ello su clasificación “End of use” y resulta en una abstinencia hacia el fármaco o también le denominan efecto rebote como ejemplo es el síndrome abstinencia hacia opioides como la buprenorfina en el cual los pacientes se vuelven dependientes de este medicamento.

## Tipo F

Estas reacciones suceden cuando hay una falla de eficacia y llegan a ser comunes así mismo, su ineffectividad está relacionada con la dosis (una dosis inadecuada), interacción medicamentosa y el tipo de población en la cual se esté empleando. Como ejemplo esta: la resistencia bacteriana hacia antibióticos o bien, pacientes que reciben medicamentos  $\beta$ -agonistas y que al mismo tiempo toman  $\beta$ -bloqueadores<sup>28</sup>.

### 1.5 CLASIFICACIÓN DE LA CAUSALIDAD DE LAS RAM

Esta categorización se realizó de acuerdo con el programa internacional de farmacovigilancia instituido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en donde establecen la relación causa y efecto de los medicamentos permitiendo proporcionar grados de probabilidad de la relación entre el medicamento y la reacción adversa teniendo así estas clasificaciones:

**Cierta o definitiva:** Ocurre cuando la manifestación clínica o anomalías en las pruebas de laboratorio que ocurre en un tiempo plausible teniendo relación con la administración del medicamento, no tiene explicación por parte de la enfermedad que padece el paciente, es decir, se trata de un evento farmacológico, la suspensión del medicamento es clínicamente justificable y de ser necesario su re-administración provocaría la misma manifestación clínica<sup>29</sup>.

**Probable:** Cuando la manifestación clínica o anomalías en las pruebas de laboratorio se produce en un tiempo razonable con relación a la administración del medicamento, es menos probable que se le haya atribuido a una enfermedad recurrente subyacente o a otros fármacos y/o sustancias químicas, la suspensión del medicamento es clínicamente razonable.

**Posible:** Cuando la manifestación clínica o anomalías en las pruebas de laboratorio se produce con un tiempo razonable en relación con la administración del medicamento, probablemente tenga una explicación a una enfermedad recurrente subyacente, a otros fármacos y/o sustancias químicas, no está clara la información con respecto a la suspensión del medicamento.

**Condicional:** Cuando la manifestación clínica o anomalías en las pruebas de laboratorio en donde el tiempo sea improbable con relación a la administración del medicamento, la explicación es plausible o justificable con respecto a la enfermedad recurrente, a otros fármacos y/o sustancias químicas.

**Improbable:** No hay información suficiente que sustente la causalidad del medicamento con respecto a la manifestación clínica o de laboratorio.

## 1.6 CLASIFICACIÓN POR SU SEVERIDAD

De acuerdo con el programa internacional de farmacovigilancia instituido por la Organización mundial de la salud (OMS) se logró evaluar el grado en que las reacciones adversas a medicamentos pueden afectar el estado de salud del paciente por lo tanto se clasifican en:

**Leves:** Cuando el paciente presenta signos y síntomas que son tolerables, no requiere de asistencia médica o quirúrgica por parte del hospital.

**Moderadas:** Cuando el paciente presenta signos y síntomas de los cuales requieren intervención médica por parte del hospital.

**Graves:** Cuando el paciente presenta signos y síntomas que requieren asistencia médica intensiva y esto a su vez puede causar incapacidad persistente al paciente.

**Mortales:** Cuando el paciente este predispone de manera directa a la muerte.

## 1.7 CLASIFICACIÓN POR SU INCIDENCIA

Esta clasificación es ideal para determinar la frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos en la cual se tienen estas clasificaciones.:

**Muy frecuentes:** igual o superior al 10%.

**Frecuentes:** Porción mayor o igual al 1% e inferior al 10%.

**Infrecuentes:** Porción mayor o igual al 0.1% e inferior al 1%.

**Raras:** Porción mayor o igual al 0.01% e inferior al 0.1%.

**Muy raras:** Porción inferior al 0.01%.

**Desconocidas:** Son reacciones adversas que no aparecen reportadas o documentadas en la literatura<sup>30</sup>.

## 1.8 FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia se define de acuerdo con la OMS como: *"la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, la comprensión y la prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos"*<sup>2</sup>.

La NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia la define como: *"a las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas"*<sup>5</sup>.

Estas definiciones tienen similitudes, pero a diferencia de la NOM-220-SSA1-2016 incluye a las vacunas y así mismo cualquier evento que pudiese tener relación con la causalidad del medicamento, es decir que el agente causal de la reacción adversa haya sido el medicamento.

La farmacovigilancia tiene como objetivo llevar a cabo el uso racional de los medicamentos de manera segura en donde se contemple su evaluación y comunicación de la información sobre los posibles riesgos o beneficios de los fármacos usados por el personal o en los pacientes en donde integren la farmacología, precauciones, indicaciones y sobre todo las reacciones adversas que se pueden llegar a presentar<sup>31</sup>.

### **1.9 INTEGRACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA**

La farmacovigilancia en México se realiza a través de los siguientes participantes en las actividades de este tipo. El Centro Nacional de Farmacovigilancia, los Centros Estatales y Centros Institucionales de Farmacovigilancia, los Centros Institucionales Coordinadores de Farmacovigilancia, los profesionales de la salud y los pacientes o consumidores.

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFERPIS) tiene como objetivo organizar y armonizar las acciones en relación con la regulación, control, vigilancia y fomento sanitario. A través del Sistema Federal Sanitario (SFS), coordina a nivel federal a las entidades federativas y cuenta con los Centros Estatales de Farmacovigilancia (CEF) para la ejecución de las actividades de farmacovigilancia, en apego a la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, de manera coordinada con el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV). En la República Mexicana, el Sistema Federal Sanitario funciona a partir de cuatro regiones; Norte, Centro-Occidente, Centro y la Sursureste<sup>5</sup>.

### **1.10 NOTIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS**

Cuando se presenta una sospecha de reacción adversa a medicamentos, los mismos pacientes o alguna persona cercana a él e incluso en el ámbito hospitalario se da principalmente por el personal de salud como enfermeros o médicos para que el farmacéutico pueda realizar su posterior evaluación. Este tipo de notificaciones que se realiza se le denomina notificación espontánea en el cual se lleva a cabo a través de un sistema nacional o regional, es actualmente la principal fuente de información disponible sobre reacciones adversas para su uso en farmacovigilancia.

También existe la notificación de caso para efectos de la farmacovigilancia se puede definir como aquella notificación relativa a un paciente en el cual presente un cuadro clínico adverso a partir de síntomas, signos o pruebas de laboratorio anormales en el cual se tenga como sospecha que estos valores están inducido por un medicamento, cual sea de ambos es necesario que si estas notificaciones van dirigidas al paciente sea con un lenguaje comprensible en el cual pueda llenarse de manera adecuada en los campos solicitados como edad, sexo, iniciales del paciente<sup>31</sup>.

### **1.11 EVALUACIÓN**

Para que las notificaciones puedan influir en la seguridad, se requiere el análisis de profesionales y la difusión de la información derivada de las notificaciones. La finalidad de la evaluación de la causalidad es determinar la relación causal entre la exposición al medicamento y las posibles sospechas de reacción adversa. Existen varios procedimientos para determinar una relación causal entre la exposición del medicamento y los efectos adversos, estos procedimientos se basan principalmente en los siguientes aspectos: la relación temporal entre la administración del medicamento y el acontecimiento, los signos, síntomas, el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento sospechoso o la re exposición, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos, el mecanismo, la probabilidad o exclusión de otras causas. Existen algoritmos cuantitativos para evaluar la causalidad de una sospecha de reacción adversa a medicamentos<sup>31</sup>.

En México, el centro nacional de farmacovigilancia (CNFV) establece la evaluación de las sospechas a través del algoritmo de Naranjo, el cual se basa en una serie de preguntas (diez) que permiten estimar la probabilidad de que el medicamento produzca la sospecha de reacción adversa, categorizándola probabilísticamente en cuatro clasificaciones: probada o cierta, probable, posible y dudosa<sup>31</sup>.

Un buen reporte es aquel que describe todos los signos y síntomas, las fechas de inicio/término de ellos, los medicamentos concomitantes de manera completa, así como sus dosis, fechas de suministro y suspensión de su administración, datos personales patológicos, estudios de laboratorio y gabinete realizados, desenlace de la sospecha de RAM, presencia de errores durante el tratamiento y, de tenerse, los resultados de las pruebas de retiro y nuevo reto<sup>31</sup>.

## 1.12 FARMACOVIGILANCIA EN MEDICINA INTERNA

Medicina interna se define como *“una especialidad médica que se dedica a la atención integral del adulto enfermo enfocada al diagnóstico y el tratamiento no quirúrgico de las enfermedades que afectan sus órganos y sistemas internos, a su prevención”*. En el cual destaca la separación de las actividades del internista de otras especialidades clínicas básicas como cirugía general, obstetricia-ginecología y pediatría y por otra parte explica que la atención del paciente es de manera integral es decir que pueden contribuir médicos con subespecialidad para el tratamiento de alguna patología en particular<sup>32</sup>.

Por otro lado, Medicina interna se distingue por poseer una alta carga de trabajo que conlleva a un gran estrés. Los ingresos por pacientes con varias patologías gravedad y que conlleva a que el paciente presente polimedicación. Incluso la falta de insumos médicos o medicamentos contribuyen a desarrollar un alto número de RAM<sup>33</sup>.

Por otra parte, En su mayoría, el personal de salud no conoce ni se encuentra preparado para desarrollar actividades de farmacovigilancia. Además, no parece dar mucha importancia a este aspecto. Quizá se asume que los medicamentos utilizados a nivel mundial son seguros y no se requiere una reevaluación de dicha seguridad.

La OMS establece que, incluso en algunas unidades de farmacovigilancia, la baja notificación puede ser tan alta como más del 90%. En los países que logran la meta de 200 o más notificaciones anuales de RAM por millón de habitantes, sólo el 10% de los médicos las han realizado. Cabe resaltar que el número de reportes no es el único indicador. Se debe considerar si dichos reportes son de adecuada calidad y si se pueden utilizar para la toma de decisiones y la generación de señales<sup>34</sup>.

La farmacovigilancia es una actividad sumamente importante, la cual, permite desde identificar hasta resolver las RAM en el servicio de Medicina Interna. Con las actividades podríamos contribuir a la notificación al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Además, de conocer y aprender de los factores que han contribuido al desarrollo de las RAM. La aminoración de costos indirectos en el caso de las RAM que requieran de asistencia médica. Incluso, se disminuiría los problemas relacionados con la medicación durante el tratamiento al llevar un ,mejor monitoreo y de participaciones farmacéuticas <sup>33</sup>.

## **2. ANTECEDENTES**

Un estudio realizado en España de tipo transversal por los autores Zapatero Gavin A., Ruiz Glardin & Barba R. En el cual consistía en describir las reacciones adversas a medicamentos (RAM) durante los años 2005–2007. Registraron 96,607 RAM en 86,880 episodios (5,55%) de los cuales un 82,86% eran no prevenibles y un 17,14% prevenibles. Un 4,5% de los episodios registraron una reacción adversa a medicamentos. Las RAM fueron más frecuentes en mujeres y la aparición de una RAM durante el ingreso se acompañó de prolongación de la estancia hospitalaria<sup>35</sup>.

Otro estudio fue realizó un estudio descriptivo en un hospital universitario de tercer nivel ubicado en Cali, Colombia. El estudio incluyó aleatoriamente a pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, ingresados en el servicio de las salas de medicina interna durante los meses de junio, julio y agosto de 2006, concluyendo en el estudio cien pacientes (50 hombres y 50 mujeres). Se encontraron noventa y nueve RAM en los pacientes. Se aplicó el algoritmo de Naranjo a las RAM, lo que resultó en 29 RAM probables, 20 RAM posibles y 50 RAM dudosas.

Los fármacos cardiovasculares y los antibióticos fueron los grupos terapéuticos más frecuentes asociados a las RAM. Además, se identificaron dos errores de medicación prevenibles. Debido a todos estos resultados obtenidos concluyeron que es necesario sistematizar los esfuerzos de vigilancia farmacológica en las salas hospitalarias, hacia una oportuna detección y prevención de RAM, según López LC y colaboradores<sup>36</sup>.

Un estudio prospectivo observacional realizado en España durante el periodo de septiembre – noviembre del 2009 incluyó a todos los pacientes ingresados en dos salas de medicina interna general de dos hospitales docentes. evaluaron un total de 405 pacientes, de los cuales, 126 pacientes (31%) tuvieron 128 RAM. 122 RAM ocurrieron durante la hospitalización. Se observaron dos muertes relacionadas a causa de la RAM durante el estudio. Las reacciones que afectan al tracto gastrointestinal, la piel y el sistema hematológico se encuentran entre las RAM más frecuentes.

Se encontraron condiciones que se consideran como posibles factores de riesgo para padecer de alguna RAM. Entre ellas están: la edad avanzada, el sexo femenino, la gran cantidad de medicamentos prescritos en pacientes o la duración de la hospitalización. Fracaso del ajuste de dosis en pacientes con deterioro la función renal y las interacciones farmacológicas también fueron considerados predictores importantes de RAM. Así lo confirma Sanchez JF., Barquilla P. y Velazco R.<sup>37</sup>

Un estudio de cohorte realizado por Camargo AL., Cardoso MB. Y Heineck I. Consideraron a los pacientes hospitalizados en cinco unidades de medicina interna de un hospital universitario ubicado en el sur de Brasil. Los pacientes fueron monitoreados intensivamente para identificar sospechas de RAM durante la hospitalización. El estudio de cohorte siguió a 333 pacientes y aproximadamente el 43% de ellos presentó al menos una sospecha de RAM. Se identificaron trescientas sesenta sospechas de RAM, de las cuales el 19,7% se manifestó antes del ingreso del paciente y el 80,3% durante la hospitalización.

Los medicamentos que participaron con mayor frecuencia en estos casos sospechosos fueron los agentes antiinfecciosos seguidos de los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC). La duración del seguimiento y la cantidad de medicamentos en uso fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de una RAM. No se observó la misma relación para edad, sexo y número de diagnósticos<sup>38</sup>.

En México se realizó un estudio abierto, prospectivo y longitudinal en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE. Esta investigación desarrollada por Madriagal JC. Incluyó a 81 pacientes internados en un servicio de medicina interna. Desde su ingreso y durante su estancia hospitalaria se les registraron: diagnósticos, manifestaciones clínicas y paraclínicas, tratamientos, reacciones adversas a medicamentos y evolución hasta su egreso. Como resultado tuvieron que el 29.6% de los pacientes hospitalizados tuvieron reacciones adversas, de las cuales 66.6% fueron en mujeres y 13.5% se catalogaron como graves.

El 55.1% de éstas fueron por extensión del efecto farmacológico de los medicamentos. La estancia hospitalaria promedio fue de 8.6 días y el promedio de medicamentos prescritos por paciente fue de 5.8. Así concluyeron que la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos es alta en medicina interna, por lo tanto, los programas de farmacovigilancia pueden mejorar la calidad y el costo de la asistencia médica hospitalaria y generar bases de datos útiles para la definición, revisión y actualización del cuadro básico de medicamentos del Sector Salud<sup>39</sup>.

Otro estudio en México se realizó de manera longitudinal utilizando el método de farmacovigilancia intensiva en el HGR. No.1, del IMSS ubicado en la Ciudad de Tijuana, Baja California, México. Llevado a cabo por los investigadores Rojas S., Guadalupe S., Morales P. y colaboradores. Este estudio determinó frecuencia, tipo, causalidad (algoritmo de Naranjo), severidad, grupos farmacológicos, fármacos, sistemas-órganos afectados y factores asociados a las RAM. Se logró identificar 131 RAM en 116 pacientes de 1295 estudiados, con una incidencia de RAM de 10.12%.

Las principales RAM fueron tipo A, probables y moderadas. Los antiinfecciosos fueron los más implicados. El sistema dermatológico fue el más afectado. Los factores asociados a RAM fueron: edad, días de hospitalización, polifarmacia, hipertensión y diabetes. Las RAM representan un problema de salud, la farmacovigilancia intensiva contribuye a la obtención de información adecuada para la detección de este problema<sup>40</sup>.

Actualmente la información relacionada con estudios realizados en el estado de Morelos es muy escasa, especialmente en el área de Medicina Interna. Por lo cual, no fue posible encontrar algún reporte o estudio que estuviesen relacionados con la detección de las RAM en los pacientes hospitalizados. Mucho menos asociado al Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS) de Cuernavaca Morelos. Por lo cual, es una oportunidad para la realización de un estudio que sea actualizado y llevado a cabo en este lugar y hospital antes mencionada.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

De acuerdo con la **NOM-220-SSA1-2016 instalación y operación de la farmacovigilancia**. El farmacéutico en colaboración con el personal de salud logrará la identificación de las RAM como parte de las actividades que incluye la farmacovigilancia. Por lo que, el cumplimiento de esta norma mejoraría al servicio de Medicina Interna.

Por medio de las actividades que incluye la Farmacovigilancia, se podrán conocer los principales factores de riesgos que atribuyen a la aparición de las RAM. Entre ellos están: la polimedicación, adultos mayores a 50 años, sexo femenino entre otros. Por lo tanto, esto permitirá reducir la probabilidad de aparición de algunas RAM tanto de tipo A como las de tipo B.

Otro potencial de esta investigación está en promover la notificación espontánea de las RAM que se pudiesen presentar en el servicio de Medicina Interna. Esta oportunidad permitiría llevar a cabo un registro de incidencias y una sistematización de las RAM que se hayan presentado en un tiempo determinado. Además de ello, se conocerán los medicamentos más frecuentemente causales de las RAM por lo que, se tendría una mejor priorización en cuanto a su uso a nivel hospitalario.

Esta investigación le da un valor metodológico puesto que, establece procedimientos y el uso de algoritmos para la identificación, evaluación y comprensión de las RAM que se hayan presentado en los pacientes. Incluso, este procedimiento puede ser reproducible para otros servicios. Además, el farmacéutico beneficiará al equipo de salud al retroalimentar los hallazgos importantes en las RAM identificadas. Por lo que, pueda implementarse hasta capacitaciones o sesiones informativas sobre la importancia de la Farmacovigilancia.

Por ello, esta investigación será la primera en realizarse para este servicio y hospital. Por lo que, tendrá la oportunidad de conocer las RAM que se han presentado en el servicio de Medicina Interna. Así como, los medicamentos causales y la población afectada. Esto podría comprender a las manifestaciones clínicas antes presentadas y con la finalidad de llevar a cabo un mejor abordaje y/o tratamiento.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El alto número de ingresos de pacientes al servicio de Medicina Interna genera una sobrecarga de trabajo para el personal de salud. Como consecuencia no se dispone de tiempo suficiente para llevar a cabo un completo monitoreo en la farmacoterapia de cada paciente.

Otro problema que se deriva por la gravedad de las patologías es el número alto de polimedición en los pacientes. Este factor los hace muy vulnerables de sufrir alguna RAM durante su hospitalización. Por lo tanto, hay mayores probabilidades de que la RAM sea causa de: intervención médica, pérdidas económicas, falta de adherencia farmacológica e incluso la muerte. Por lo que, su notificación debe ser analizada y reportada por los farmacéuticos durante la farmacovigilancia.

Al no conocer las RAM más comunes y los fármacos con los cuales debe haber una mayor vigilancia durante su administración en el paciente hospitalizado del servicio de Medicina Interna. Genera una discrepancia en las notificaciones al servicio de farmacovigilancia, haciendo que estas RAM pasen por desapercibido. Por más simples que sean, es importante conocerlas y de qué manera se puedan prevenir o tratar y posteriormente llevar a cabo su notificación.

No cuenta con algún estudio de investigación que trate sobre la identificación de las RAM en el servicio de Medicina Interna. Como resultado, se desconocen los factores de riesgo que provocan el desarrollo de las RAM, así como, el número y tipo de pacientes afectados.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles serán las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) que se identificarán en los pacientes hospitalizados pertenecientes al servicio de medicina interna a partir de los formatos físicos de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS) durante el periodo comprendido de agosto a diciembre del 2020?

## **6. HIPÓTESIS**

Se cree que las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) que principalmente aparecerán en el servicio de Medicina Interna serán de tipo A, mientras que, las de tipo B estarán en menor proporción. Su aparición podrá ser más común en mujeres que en hombres.

La población más afectada probablemente serán pacientes geriátricos o mayores a 60 años. Así mismo, los pacientes afectados tendrían al menos un factor de riesgo que lo predisponga a padecer alguna RAM como son: la polifarmacia, antecedente de patologías crónico-degenerativas y las potenciales interacciones farmacológica.

En cuanto a los sistemas anatómicos mayormente afectados estará en primer lugar el sistema digestivo, en segundo lugar, el sistema nervioso central y en tercer lugar el sistema cardiovascular. Entre los fármacos causales de las RAM se contemplan a los antibióticos, analgésicos y antihipertensivos.

## **7. OBJETIVO GENERAL**

Identificar las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) a partir los formatos físicos de avisos de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) que se obtuvieron de los pacientes hospitalizados del servicio de medicina interna del Hospital General Regional Con Unidad Médico Familiar No.1 (IMSS) Cuernavaca Morelos.

### **7.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Clasificar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) identificadas en el servicio de medicina interna de acuerdo con su tipo (Clasificación de Rawlins y Thompson), frecuencia, severidad, y causalidad.
- Identificar los fármacos causantes de las reacciones adversas a medicamentos en los pacientes del servicio de medicina interna.
- Describir los principales factores relacionados con la aparición de reacciones adversas a medicamentos.

## **8. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **8.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO**

Se trata de una propuesta de investigación con diseño transversal, de tipo descriptivo/observacional.

### **8.2 RECURSOS E INFRAESTRUCTURA**

Computadora con acceso a internet y los formatos físicos de avisos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (llenados previamente por el servicio de farmacovigilancia).

### **8.3 UNIDAD DE TRABAJO**

Formatos físicos de avisos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos emitido por la COFEPRIS y a que a su vez se utilizan para la realización de la farmacovigilancia en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS)

### **8.4 DURACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Agosto a diciembre del 2020.

### **8.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA**

En el presente trabajo se obtuvieron 60 formatos físicos de avisos de Sospecha de Reacciones Adveras a Medicamentos (SRAM)

### **8.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Formatos físicos de avisos de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) de pacientes hospitalizados que hayan estado hospitalizados en el servicio de medicina interna del al Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez”.
- Formatos físicos de avisos de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) que contengan información completa y coherente de acuerdo con los apartados solicitados.
- Disponibilidad de acceso a la información de los formatos físicos de avisos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) para su obtención de datos.
- Grado 2 de información en los formatos físicos de SRAM

## **8.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Formatos físicos de avisos de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) con información inconclusa, no disponible, incoherente y/o que estén fuera del periodo comprendido.
- Farmacoterapia incompleta de los pacientes o no bien detallada.
- RAM de pacientes menores a 18 años.
- Grado de información menor a 2.

## **8.8 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Interrupción al acceso a un formato de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por cuestiones externas a esta investigación.

## **8.9 RECOLECCIÓN DE DATOS**

### **REVISIÓN DE LOS FORMATOS FÍSICOS DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (SRAM)**

Se recopilaron todos los formatos físicos de avisos de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) de los pacientes hospitalizados quienes registraron alguna RAM en el servicio de Medicina Interna perteneciente al Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” durante el periodo comprendido de agosto a diciembre del 2020 **Ver anexo 1.**

### **REVISIÓN DE LOS DATOS PERSONALES DE LOS PACIENTES**

Tras la obtención de los formatos SRAM se procedió a revisar cada apartado, comenzando por los datos personales de cada paciente en donde se tomó en cuenta las iniciales de su nombre (s), su respectiva edad y sexo de tal manera que puedan ser fácilmente identificados durante esta investigación. Se tomaron en cuenta todos los antecedentes personales patológicos como son: diagnóstico, enfermedades crónico-degenerativas, así como sus respectivos tratamientos farmacológicos y/o no farmacológicos previos, inclusive los datos de pruebas de laboratorio en caso de que algún fármaco los haya alterado. Estos datos, se tomaron en cuenta para comprender si existen algunos de estos factores que contribuyan al desarrollo de la RAM y nos permita realizar la evaluación de la causalidad con la ayuda de los posteriores algoritmos.

## **ANÁLISIS DE LA DESCRIPCIÓN DE LA RAM**

Se analizaron los datos y la descripción de como acontecieron las RAM presentadas en los pacientes hospitalizados, así como las consecuencias que se desencadenaron, es decir: si el paciente logró recuperarse, no se recuperó, tuvo secuelas o falleció.

## **ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO**

En este apartado se analizó el fármaco causal de la RAM que presentó el paciente hospitalizado donde se tomó en cuenta las vías de administración, dosis, unidad y frecuencia, así como el motivo de prescripción también si presentó re-administración, suspensión o si este fármaco ya había provocado la RAM con anterioridad, esta información está dada por el cuestionario de 6 preguntas que estaban establecidas en los formatos físicos de SRAM.

## **IDENTIFICACIÓN DE POLIFARMACIA EN LA TERAPIA CONCOMITANTE DEL PACIENTE**

En este apartado donde nos proporcionó todos los medicamentos que se habían usado en los pacientes se contabilizaron el número de fármacos concomitantes que presentaba cada paciente en su farmacoterapia incluyendo el fármaco causal para identificar las potenciales interacciones medicamentosas que atribuyeran al desarrollo de una o varias RAM utilizando bases de datos.

## **BUSQUEDA DE LA RAM**

Se hizo uso de las bases de datos más utilizadas y las que contienen información farmacológica incluyendo las RAM de los medicamentos: Medscape, Epocrates y Vigibase, esta última base de datos incluye todas las RAM a nivel mundial. **Ver anexo 2**

## **EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD**

La información que se obtuvo de los apartados anteriores complementó la comprensión de la causalidad de las RAM registradas, para ello se evaluó la causalidad utilizando el algoritmo de Naranjo el cual, consistió en diez preguntas donde se contestaron de acuerdo con la información obtenida en los formatos físicos de avisos de SRAM de cada paciente hospitalizado.

Dependiendo de la suma total que haya arrojado cada apartado contestado, se dio una interpretación a la causalidad de acuerdo con el resultado del algoritmo: segura: >9, probable: 5-8, posible: 1-4, improbable: 0. **Ver Anexo 3**

En caso de haber sido un síndrome de Stevens-Johnson (SJ) y/o Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) se optó por evaluar la causalidad con el algoritmo de ALDEN puesto que, al tratarse de una RAM muy rara y grave se ha utilizado un algoritmo más específico que permitió encontrar el o los fármacos causales, al igual que el algoritmo de Naranjo también dio una interpretación de acuerdo con el resultado obtenido de cada apartado: muy improbable: <0, improbable: 0-1, posible: 2-3, probable: 4-5 y muy probable >6. **Ver Anexo 4.**

### **EVALUACIÓN DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS QUE OCASIONARON LA RAM**

En caso de que la RAM que se identificará haya sido causada por una o varias interacciones medicamentosas

#### **8.10. VACIAMIENTO DE LOS DATOS**

Toda la información de los formatos de avisos de SRAM se vació a un formato electrónico de Excel en el cual, se permitió recopilar las RAM con su respectiva información obtenida de los pacientes hospitalizados del servicio de Medicina Interna (anexo 2).

### **AGRUPACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

- **Tipo de RAM (Clasificación de Rawlins y Thompson):** A (aumentado), B (bizarro) & C (crónico).
- **Severidad:** Menor, moderada o grave.
- **Causalidad:** Cierta, probable, posible, dudosa, incierta (de acuerdo con el algoritmo de naranjo).
- **Frecuencia:** Muy frecuentes, frecuentes, infrecuentes, raras y muy raras
- **Sistema anatómico afectado por la RAM clasificado de acuerdo con el ATC:** aparato respiratorio, digestivo, cardiovascular, óseo, renal, hepático, urinario, nervioso, tegumentario etc.

## **CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS CAUSALES DE LA RAM**

Los medicamentos que se hayan identificado como causales de las RAM fueron clasificados de acuerdo con la prescripción médica usando el nombre genérico como lo marca el Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) del IMSS.

## **AGRUPACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO**

- **Grupo etario:** Jóvenes: 18-29, adultos: 30-59 adulto mayor: de 60 años en adelante.
- **Sexo:** Femenino o masculino
- **Enfermedades crónico-degenerativas**
- **Polimedicación:** de acuerdo con la OMS el uso rutinario de 5 o más medicamentos se considera paciente con polifarmacia el cual, es un factor de riesgo que conduce a la aparición de las RAM en los pacientes debido a las posibles interacciones farmacológicas que existan.

## **BASES DE DATOS USADAS**

Se registraron los resultados que arrojaron de acuerdo con la RAM identificada haciendo uso de las bases de datos contempladas como son: Medscape, Epocrates y Viggiacces.

### **9.8.9.5 RESULTADO DE LOS ALGORITMOS USADOS**

Se colocó solo el resultado y la interpretación de lo que arrojó la evaluación de cada RAM de acuerdo con el algoritmo usado (Naranja o ALDEN).

## **8.11. CLASIFICACIÓN DE LAS POTENCIALES INTERACCIONES FARMACOLOGICAS**

Para esto se utilizó otro formato electrónico de Excel (ver anexo 5) en donde se describió la interacción farmacológica entre los medicamentos causales de la RAM poniendo su nombre genérico, el tipo de interacción (farmacodinámica/farmacocinética con sinergismo o antagonismo), la severidad (grave, moderada o leve) y al final la base de datos que se usó para encontrar esta interacción farmacológica.

## **9. ANÁLISIS DE LOS DATOS**

Para las variables cualitativas se utilizarán gráficas, frecuencias y porcentajes para destacar los resultados de manera ilustrativa y ver el comportamiento la aparición de las RAM en el servicio de medicina interna.

En cuestión de las variables cuantitativas se usará la estadística descriptiva donde se podrá obtener el promedio de los medicamentos causales de las RAM, la polimedicación con respecto a la edad que se identificaron en el periodo comprendido.

Se utilizará el programa de Excel Microsoft 365 para el análisis y evaluación de estos datos.

## 10. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

<i>Variable</i>	<i>Definición operativa</i>	<i>Tipo de Variable</i>	<i>Indicador</i>	<i>Fuente de obtención</i>
<b>Sexo</b>	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Cualitativa nominal	Hombre o mujer	Formatos de aviso de sospechas de reacciones adversas a medicamentos
<b>Edad</b>	Tiempo vivido de una persona desde su nacimiento	Cuantitativa discreta	Edad cumplida en años	
<b>Medicamentos causales de las RAM</b>	Nombre genérico que ocupa cada fármaco	Cuantitativa discreta	Numero de medicamentos	
<b>Clasificación de las RAM</b>	Clasificación de acuerdo con Rawlins y Thompson	Cualitativa nominal	A, B & C	
<b>Causalidad de la RAM (algoritmos)</b>	Probabilidad de que una reacción adversa sea causada por el medicamento sospechoso	Cualitativa nominal	Definitiva, probable, posible e incierta	
<b>Gravedad de la RAM</b>	Afección de la RAM en la calidad de vida del paciente	Cualitativa nominal	Leve, moderado y severo	
<b>Interacciones farmacológicas</b>	interacción de dos o más medicamentos detectadas en bases de datos	Cualitativa nominal	Farmacocinético, farmacodinámico, sinergista o antagonista	
<b>Sistema anatómico afectado por la RAM</b>	Clasificación de acuerdo con la ATC	Cualitativa nominal	Sistema respiratorio, sistema nervioso central etc.	
<b>Número de pacientes polimedicados</b>	Pacientes que sean usen de manera simultánea mayor a 5 medicamentos	Cuantitativa discreta	A partir de 5 en adelante	

## **11. ASPECTOS ÉTICOS**

Como principio básico de esta investigación, respetará y llevará a cabo de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación. La declaración de Helsinki de principios éticos para la investigación médica en seres humanos, por otra parte, se consideran los principios éticos del Informe Belmont sobre los principios éticos y orientaciones para la protección de sujetos humanos en la experimentación. En donde se comprende el respeto, la beneficencia y justicia de cada paciente que haya declarado de manera escrita en los formatos físicos de avisos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos emitido por la COFEPRIS que se utilizan para la realización de la farmacovigilancia en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS)

Para darle validez a esto se solicitará la autorización de la directora de dicho hospital, la doctora Delia Gamboa Guerrero para la recolección de datos a partir de los formatos físicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM)

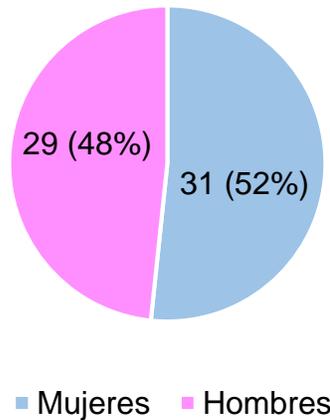
Dado que la presente investigación solamente contemplará el uso de los formatos físicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) emitido por la COFERIS ningún paciente se pondrá en riesgo o peligro de su integridad y que a su vez no se mantendrá ningún contacto directo con ellos, por lo tanto, no se considerará un consentimiento informado.

El acceso a esta información que se obtendrá únicamente estará disponible para los investigadores como el investigador colaborador y los responsables del proyecto de investigación o aquellas autoridades competentes del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS).

Toda la información que se capturará durante la investigación se guardará con la debida confidencialidad, resguardando todos los datos personales de los pacientes, por lo cual, ningún dato de ellos será divulgado en futuras publicaciones y/o se evitará la difusión con propósitos de otros fines no contribuyentes a esta investigación.

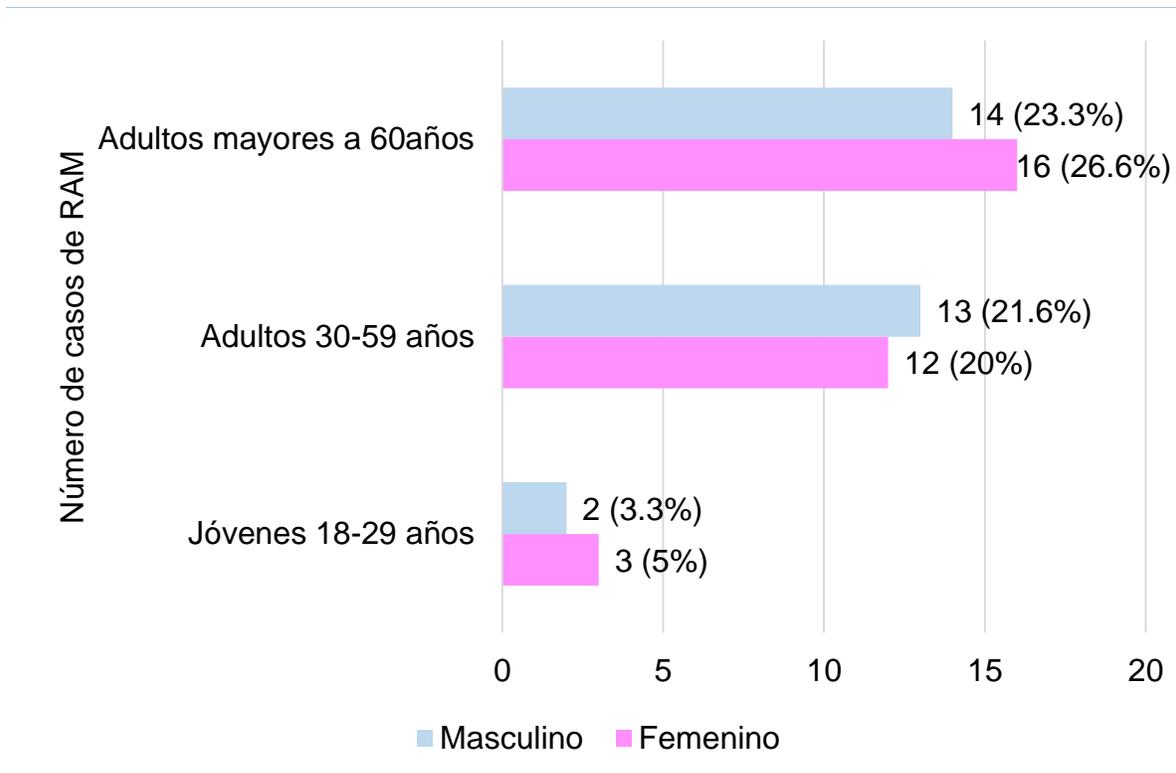
## 12. RESULTADOS

Se registró un total de 246 pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna durante el periodo de agosto a diciembre del 2020 de los cuales, se identificaron 60 pacientes con RAM a partir de los formatos de SRAM que hayan cumplido con todos los criterios para esta investigación.



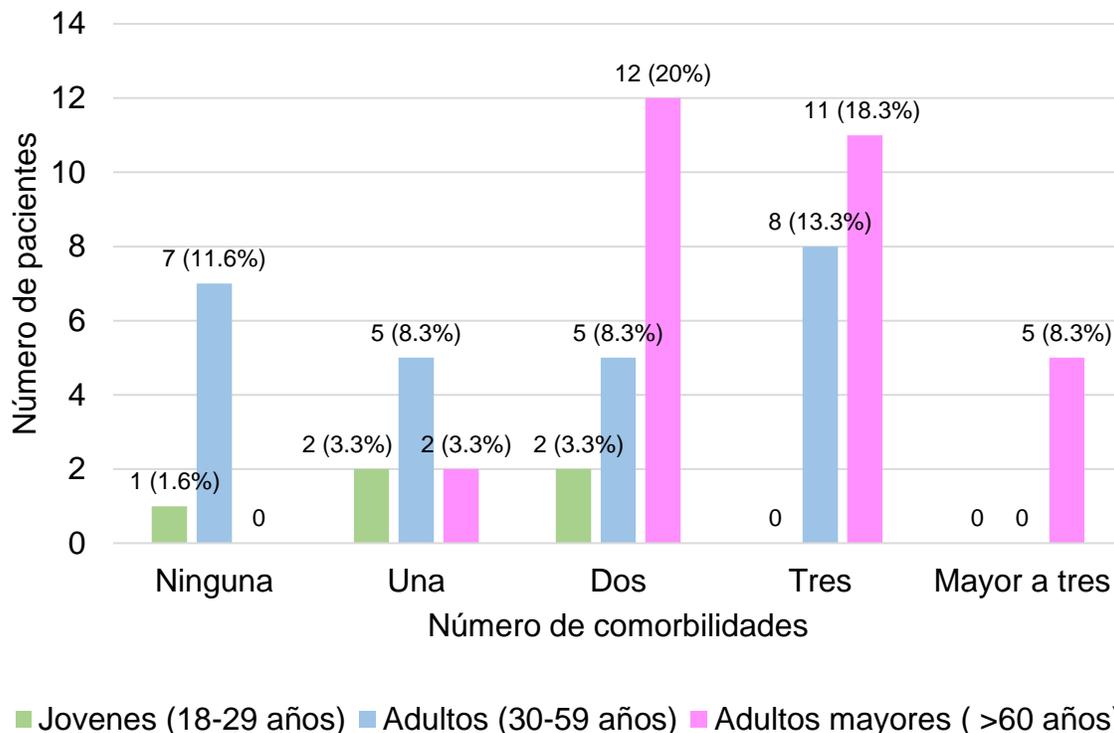
**Figura 1. Agrupación por sexo en los pacientes hospitalizados que presentaron alguna RAM en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS).**

Se obtuvo un total de 60 pacientes que sufrieron de alguna RAM en el servicio de Medicina Interna de los cuales correspondieron a 31 mujeres mientras que para tuvieron 29 como es notorio la diferencia de entre ambos es mínima.



**Figura 2. Casos de RAM según sexo y grupo etario de los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS).**

De acuerdo con el sexo afectado por las RAM se clasificó por grupos etarios en donde se identificó que el grupo de jóvenes y adultos mayores las mujeres tuvieron mayor número de casos de RAM a excepción de los adultos en donde los hombres reportaron un caso más que las mujeres. Con respecto a la edad se observa una relación directa entre la aparición de las RAM y la edad, es decir, a medida que la edad avanza el número de RAM va en aumento por lo que, los adultos mayores a 60 años fueron los principales afectados (49.9%) mientras que para los jóvenes de entre 18-29 años resultaron ser el grupo menos afectado (8.3%).



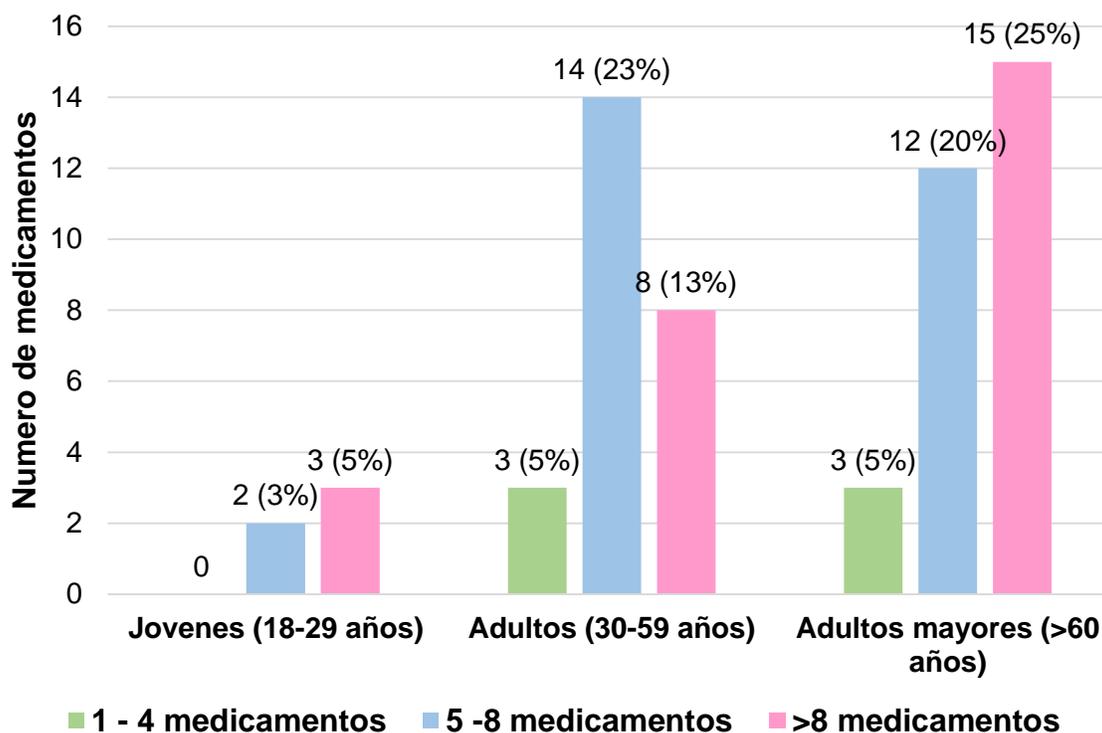
**Figura 3. Numero de comorbilidades de los pacientes hospitalizados que presentaron alguna RAM de acuerdo con su grupo etario en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS).**

Como se había mencionado, todos los grupos etarios presentaban alguna comorbilidad siendo más presente en los adultos mayores a 60 años y los jóvenes de 18-29 años los que menos comorbilidades habían sido diagnosticadas por lo que sugería que había una medicación de por medio a largo plazo o de por vida por lo que, se ha desglosado las patologías que han presentado según los formatos de aviso de SRAM de cada paciente en donde la diabetes mellitus (24.36%) y la hipertensión arterial (31.09%) fueron las patologías en ocupar el número uno, en segundo lugar lo ocuparon las enfermedades renales crónicas (13.44%) y otras cardiopatías además de la hipertensión arterial (8.4%), en tercer lugar se tuvo el cáncer (5.4%), hipotiroidismo (4.2%), las enfermedades hepáticas (3.36%) y otras nefropatías (3.36%) entre otras patologías.

**Tabla 1. Comorbilidades por grupos etarios en los pacientes hospitalizados que fueron afectados por las RAM en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS).**

<i>Patologías</i>	<i>Jóvenes (18-29 años)</i>	<i>Adultos (30-59 años)</i>	<i>Adultos mayores (&gt;60 años)</i>	<i>%</i>
<i>Hipertensión Arterial (HTA)</i>	1	13	23	31.09
<i>Diabetes Mellitus (DM)</i>	1	10	18	24.36
<i>Enfermedad Renal Crónica (ERC)</i>	1	5	10	13.44
<i>Otras cardiopatías</i>	0	1	9	8.4
<i>Cáncer</i>	0	4	2	5.04
<i>Hipotiroidismo</i>	0	0	5	4.2
<i>Enfermedades hepáticas</i>	1	0	3	3.36
<i>Nefropatías</i>	1	1	2	3.36
<i>Neuropatologías</i>	1	0	2	2.52
<i>Enfermedades congénitas</i>	0	1	1	1.68
<i>Artritis reumatoide</i>	0	0	1	0.84
<i>Asma</i>	0	0	1	0.84
<i>Síndrome de fragilidad</i>	0	0	1	0.84
<i>Total</i>	6	35	78	100

De acuerdo con los formatos de avisos de SRAM Las RAM que se han presentado en el servicio de Medicina Interna correspondieron principalmente a las de tipo A correspondiendo el 85% de los 60 pacientes afectados, por otro lado, las RAM de tipo B fueron de las menos frecuentes con un 15% de representación mientras que las RAM de tipo C no se identificó alguna, esta clasificación está dada por Rawlins & Thompson.



**Figura 4. Numero de medicamentos concomitantes de acuerdo con el grupo etario en los pacientes hospitalizados del servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS). (A partir de 5 medicamentos ya se considera polifarmacia).**

Como se puede observar a medida que la edad es mayor el número de uso de medicamentos crece, para el grupo de jóvenes todos mostraron polifarmacia. Sin embargo, esta población apenas representa el 8% mientras que para los adultos (30-59 años) hay un mayor número teniendo 25 pacientes de los cuales 22 presentaron polifarmacia representando el 36%, 4.5 veces mayor que los jóvenes, por último, los adultos mayores resultaron ser los más afectados por la polifarmacia donde de 30 pacientes solo 27 tuvieron polifarmacia (45%). En consecuencia, de la población total el 89% presentó polifarmacia lo cual genera un impacto en la salud.

**Tabla 2. Interacciones farmacológicas identificadas en la farmacoterapia de los pacientes hospitalizados del servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS).**

<b>Sexo</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>RAM</b>	<b>Medicamentos interactuantes</b>	<b>Descripción de la interacción farmacológica</b>	<b>Tipo de interacción farmacológica</b>	<b>Severidad</b>	<b>Base de datos usada</b>
M	70	Sedación profunda	Gabapentina + tramadol	Aumentan el efecto de sedación	FD-S	Grave	Medscape
M	62	Sedación profunda	Clonazepam + buprenorfina	Aumentan el efecto de sedación	FD-S	Grave	Medscape
M	19	Sangrado gastrointestinal	Naproxeno + aspirina	Riesgo de sangrados	FC-S	Grave	Medscape

**FD: Farmacodinámico; FC: Farmacocinético; M: Masculino; S: Sinérgico.**

Se identificaron 3 interacciones farmacológicas que causaron las RAM de las cuales, 2 casos de sedación profunda en respectivamente 2 adultos mayores de edad (70 y 62 años) a causa de la administración de gabapentina en adición con tramadol, para el siguiente paciente que tuvo la misma RAM pero ocasionada por la administración de clonazepam en adición con buprenorfina, estos efectos se ejercieron a nivel farmacodinámico/sinergista y el último caso de sangrado gastrointestinal en un paciente joven de 19 años por la adición de naproxeno más aspirina llevándose a cabo a nivel farmacocinético sinergista, aunque solo fueron 3 casos, se consideraron de severidad grave. La evaluación de las interacciones farmacológicas se realizó a partir de la base de datos llamada Medscape.

**Tabla 3. Agrupación de las RAM que presentaron los pacientes hospitalizados de acuerdo con la clasificación de Rawlins & Thompson en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS).**

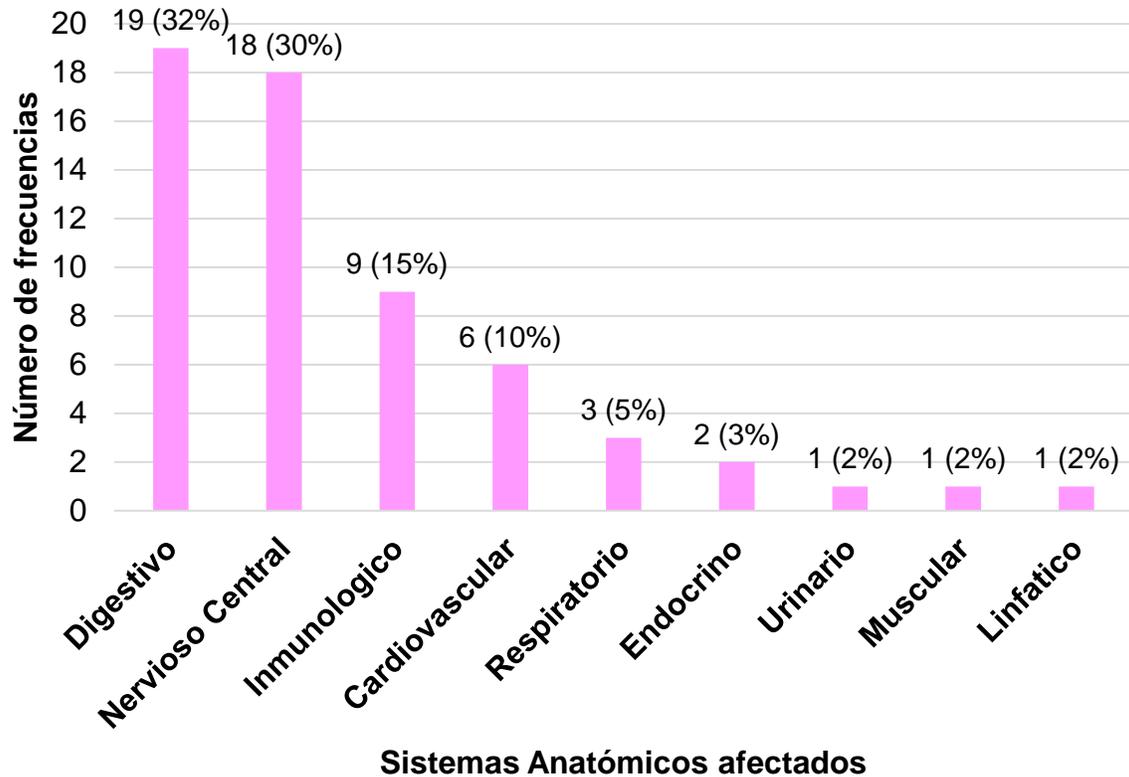
<i><b>Tipo de RAM</b></i>	<i><b>n</b></i>	<i><b>%</b></i>
<i><b>A</b></i>	51	85
<i><b>B</b></i>	9	15
<i><b>C</b></i>	0	0
<i><b>Total</b></i>	60	100

Las RAM de tipo A representaron más del 85% en el servicio de Medicina Interna con un total de 51 pacientes mientras que para las de tipo B solo fueron el 15% con un total de 9 pacientes y, por último, no se identificó alguna RAM de tipo C.

**Tabla 4. Frecuencia de cada RAM identificada en los pacientes hospitalizados del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS).**

<i>RAM identificadas</i>	<i>Fármaco causal</i>	<i>Frecuencia n</i>	<i>%</i>
<i>Nauseas</i>	Claritromicina, metronidazol, moxifloxacino, fenazopiridina, acetaminofén y cisplatino	6	10
<i>Rash cutáneo</i>	Tramadol, cefotaxima, tretinoína, claritromicina y dexmedetomidina	5	8
<i>Diarrea</i>	Ciprofloxacino, omeprazol y metronidazol	3	5
<i>Hipotensión</i>	Terlipresina, metamizol sódico y losartán	3	5
<i>Mareos</i>	Tramadol (2) y buprenorfina	3	5
<i>Sedación profunda</i>	Tramadol, buprenorfina y gabapentina	3	5
<i>Somnolencia</i>	Alprazolam y buprenorfina	3	5
<i>Taquicardia</i>	Moxifloxacino, bromuro de ipratropio y salbutamol	3	5
<i>Vomito</i>	Cefotaxima, metronidazol y losartán	3	5
<i>Alucinaciones</i>	Tramadol	2	3
<i>Cefalea</i>	Talidomida y prazosina	2	3
<i>Desorientación</i>	Clonazepam, buprenorfina y pregabalina	2	3
<i>Discinesias</i>	Ambroxol y levodopa	2	3
<i>Dolor estomacal</i>	Losartán, tramadol e imipenem	2	3
<i>Hemorragia gastrointestinal</i>	Naproxeno, aspirina y diclofenaco	2	3
<i>Hipoglucemia</i>	Insulina lispro	2	3
<i>Tos</i>	Telmisartán y bromuro de ipratropio	2	3
<i>Debilidad muscular</i>	Prazocina	1	2
<i>Disnea</i>	Rituximab	1	2
<i>Edema</i>	Ciprofloxacino	1	2
<i>Eritema</i>	Clonixinato de lisina	1	2
<i>Estreñimiento</i>	Buprenorfina	1	2
<i>Oliguria</i>	Clopidogrel	1	2
<i>Reflujo esofágico</i>	Ondansetron	1	2
<i>Síndrome Anticolinérgico</i>	Buprenorfina	1	2
<i>Síndrome de DRESS</i>	Carbamazepina	1	2
<i>Síndrome de Stevens-Johnson</i>	Alopurinol	1	2
<i>Síndrome del Hombre Rojo</i>	Vancomicina	1	2
<i>Transpiración</i>	Tramadol	1	2
<i>Total</i>		60	100

En esta tabla se muestran 60 RAM, así como los medicamentos causales. Las náuseas y el rash fueron los más frecuentes (5-6). Seguido por las que tuvieron una frecuencia del 5% que van desde diarreas hasta vómitos. Por último, las infrecuentes representadas del 2-1 veces las cuales engloban desde las alucinaciones hasta la transpiración.



**Figura 5. Frecuencia de afectación por las RAM en los sistemas anatómicos de acuerdo con la ATC en los pacientes hospitalizados del servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS).**

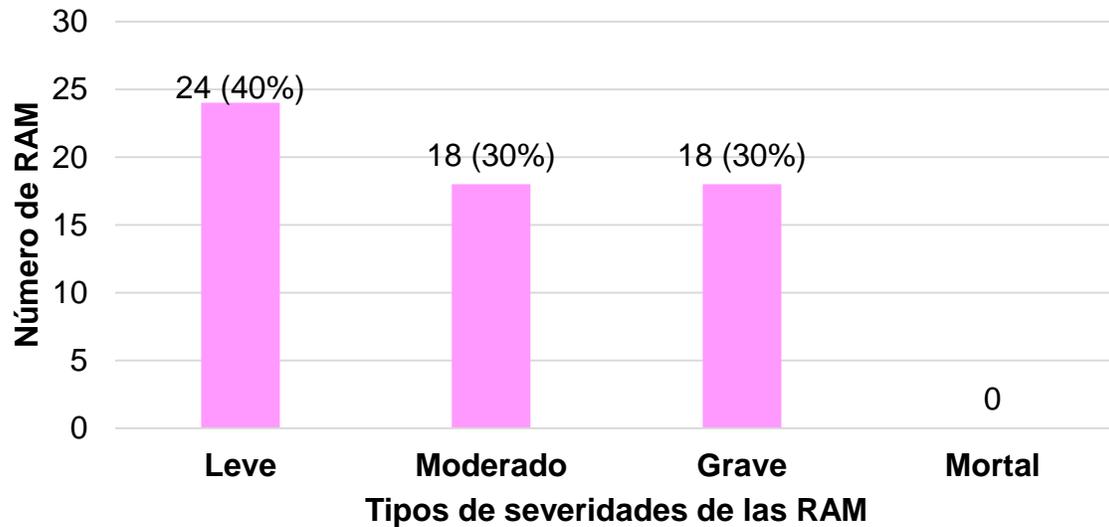
Como se observa, el sistema digestivo al igual que el sistema nervioso central fueron de los dos principales afectados, representando ambos el 62% de las RAM identificadas, seguido por el sistema inmunológico y cardiovascular con una frecuencia mucho menor que las anteriores representando el 25% y en último lugar de los que menos casos de afectación se tienen es a partir del sistema respiratorio al linfático los cuales van de 1 a 3 casos (2-5%) como máximo por lo que se consideraron escasos.

**Tabla 5. Frecuencia de medicamentos causales de las RAM, clasificados de acuerdo con su grupo farmacológico en los pacientes hospitalizados del servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS).**

<b>Grupos farmacológicos</b>	<b>Nombre y número de medicamentos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Analgésicos Opioides</b>	Buprenorfina (6) y tramadol (9).	15	23.80
<b>Antibióticos</b>	Moxifloxacino (2), vancomicina (1), ciprofloxacino (2), imipenem (1), cefotaxima (2), metronidazol (3) y claritromicina (2).	13	20.63
<b>Analgésicos</b>	Naproxeno (1), aspirina (1), diclofenaco (1), carbamazepina (1), Clonixinato de lisina (1), metamizol sódico (1), acetaminofén (1), fenazopiridina (1) y pregabalina (1).	9	14.28
<b>Antihipertensivos</b>	Losartán (3), prazosina (1) y telmisartán (1).	5	7.93
<b>Antineoplásicos</b>	Cisplatino (1), rituximab (1) y tretinoína (1).	3	4.76
<b>Broncodilatadores</b>	Bromuro de ipratropio (2) y salbutamol (1),	3	4.76
<b>Antiepilépticos</b>	Clonazepam (1) y gabapentina (1)	2	3.17
<b>Hipoglucemiantes</b>	Insulina lispro (2)	2	3.17
<b>Antieméticos</b>	Ondansetrón (1) y metoclopramida (1)	2	3.17
<b>Ansiolítico</b>	Alprazolam (1).	1	1.58
<b>Antigotoso</b>	Alopiurinol (1).	1	1.58
<b>Antiulceroso</b>	Omeprazol (1).	1	1.58
<b>Sedante</b>	Dexmedetomidina (1).	1	1.58
<b>Antiagregante Plaquetario</b>	Clopidogrel (1).	1	1.58
<b>Inmunosupresor</b>	Talidomida (1).	1	1.58
<b>Antiparkinsoniano</b>	Levodopa (1).	1	1.58
<b>Vasoconstrictor</b>	Terlipresina (1).	1	1.58
<b>Expectorante</b>	Ambroxol (1).	1	1.58
	<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100</b>

Se obtuvo un total de 63 medicamentos y de 18 grupos farmacológicos que ocasionaron las RAM. En primer lugar, están los analgésicos opioides como el tramadol y la buprenorfina los fueron usados para el tratamiento de dolor moderado a severo. Este es uno de los padecimiento más prevalentes en este servicio. En segundo lugar, están los antibióticos en donde se observa una variedad de ellos. Los más frecuentes de este tipo fueron fluoroquinolonas (moxifloxacino y ciprofloxacino), metronidazol y cefalosporinas de 3ra generación (cefotaxima). En tercer lugar, los analgésicos de los cuales también hay mayor variedad que en el grupo de antibióticos como naproxeno, acetaminofén e incluso carbamazepina para el tratamiento del dolor neuropático.

Los antihipertensivos, antineoplásicos, broncodilatadores, antiepilépticos, hipoglucemiantes y antieméticos han sido más escasos que los anteriores grupos farmacológicos tan solo representando entre más del 7% al 3% sin embargo. Los últimos grupos mostraron una incidencia bastante pequeña ya que los 9 grupos restantes tienen un solo medicamento causal, es evidente que el uso de medicamentos ha sido diverso para el servicio de Medicina Interna.



**Figura 6. Clasificación de acuerdo con la severidad de las RAM identificadas en los pacientes hospitalizados del servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS).**

Como era de esperarse, las RAM leves fueron predominantes en este servicio con una diferencia del 10% es decir, 6 casos más con respecto a las RAM moderadas (30%) y graves (30%) las cuales, al igual tuvieron 18 casos para ambas severidades. Lo que es preocupante de las RAM de tipo grave es que presenten el mismo número alto de casos que las moderadas puesto que esto habla de una afectación significativa en los pacientes, pero afortunadamente no se obtuvo ninguna que provocara la muerte.

**Tabla 6. Recuperación de los pacientes hospitalizados tras la presentación de alguna RAM en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS).**

<i>Recuperación de los pacientes</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<b><i>Recuperado</i></b>	56	93
<b><i>Recuperado con secuelas</i></b>	3	5
<b><i>No recuperado</i></b>	1	2
<b><i>Fallecimiento</i></b>	0	0
<b><i>Total</i></b>	60	100

De las 60 RAM que se identificaron en este servicio se obtuvo como resultado de 56 casos, es decir, el 93% de los pacientes lograron su recuperación, luego 3 pacientes que representaron el 5% logró su recuperación, pero con secuelas o afectación en alguna parte de su cuerpo, es posible, que este daño sea por las RAM de carácter grave donde probablemente no se puedan revertir estos efectos y, por último, un caso donde el paciente no logró recuperarse, representado en un 2%.

**Tabla 7. Resultado de las causalidades que obtuvieron las RAM en el servicio de Medicina Interna tras haber sido evaluadas por el algoritmo de Naranjo o ALDEN (en caso del Síndrome de Stevens-Johnson) en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” (IMSS).**

<i>calificación del algoritmo de Naranjo</i>	<i>No. De RAM</i>	<i>%</i>	<i>calificación de algoritmo de ALDEN</i>	<i>No. De RAM</i>	<i>%</i>
<b><i>Posible (1-4 puntos)</i></b>	3	5	<b>Muy improbable (&lt;0)</b>	0	0
<b><i>Probable (5-8 puntos)</i></b>	50	83.34	<b>Poco probable (0-1)</b>	0	0
<b><i>Cierta (&gt;9 puntos)</i></b>	7	11.66	<b>Posible (2-3)</b>	0	0
<b><i>Total</i></b>	60	100	<b>Probable (4-5)</b>	0	0
			<b>Muy probable (&gt;6)</b>	1	1.66
			<b>Total</b>	1	1.66

En la revisión de los formatos de avisos de SRAM se obtuvo como resultado que el 83.33% de las RAM evaluadas con el algoritmo de Naranjo tuvo una calificación de 5-8 puntos lo que significa en una causalidad de “probable”, seguido del 11.66% el cual representó la causalidad “cierta” es decir, una relación causal más alta (>9 puntos) y en menor proporción la causalidad “posible” que tiene la calificación más baja de las dos antes mencionadas (1-4 puntos) donde representó un 5%.

Para el algoritmo de ALDEN solo se usó para un caso de síndrome de Stevens-Johnson con la cual tuvo una calificación mayor a 6 puntos nombrando a esta causalidad como muy probable, también para esta RAM se utilizó el algoritmo de naranjo para evaluar su causalidad donde obtuvo un resultado de probable (5-8 puntos).

### **13. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

El uso racional de medicamentos ha permitido la prevención y tratamiento de la enfermedad en los pacientes mejorando la calidad de vida y siendo más productiva. sin embargo, a pesar de un uso racional el cuerpo responderá ante la presencia de estos xenobióticos que pueden ser de manera esperada o inesperada. Se produce afectaciones en la salud que si no se atienden podrían empeorar la calidad de vida. A estas afectaciones producidas por los medicamentos se les conoce como Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).

Por medio de este estudio transversal en el cual se identificaron a partir de los formatos físicos de avisos de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM). Se obtuvieron 60 RAM en donde se demostró que la población más vulnerable a padecerlas son mujeres, teniendo un total de 31 mientras los 29 restante corresponden al sexo masculino, esta diferencia es más evidente entre los jóvenes de 18 a 29 años y adultos mayores a 60 años mientras que para el grupo de adultos de 30 a 59 años predominaron más los hombres (un caso más que las mujeres), es claro que la diferencia es poca con respecto a los resultados obtenidos como se muestra en la figura 1.

La diferencia con respecto al sexo más afectado es muy mínima por lo que no se cree que exista una explicación exclusiva para las RAM que padecieron. No hubo reporté de embarazo por lo que conlleva a cambios de procesos hormonales o hayan llevado a cabo una terapia hormonal para el tratamiento de la menopausia. Por lo tanto, la posible explicación que se le daría a que ambos sexos hayan tenido casi el mismo número de RAM, es la polifarmacia por el número de comorbilidades. Al ser un problema tan presente se recomienda ajustes de tratamientos que conlleve al uso simultaneo de medicamentos. Esto también lo respaldan los autores Salas S., Pérez M. E., et al. En donde realizaron una revisión sistemática de estudios prospectivos sobre la incidencia de ingresos y estancia hospitalaria a consecuencia de RAM en los hospitales de diferentes países<sup>40</sup>.

Con respecto a la edad más afectada en los pacientes hospitalizados del servicio de Medicina Interna se obtuvo que el 50% correspondían a pacientes mayores a 60 años siendo este el principal grupo etario más susceptible. La razón farmacológica por la que exista un mayor ascenso de las RAM en relación con el avance de la edad. Es debido a que las funciones orgánicas que se ejercen durante la participación del medicamento (absorción, distribución, metabolismo y excreción) van deteriorándose. Como, por ejemplo, la reducción de citocromos las cuales, son enzimas capaces de metabolizar los fármacos para su posterior eliminación.

En la distribución de medicamentos (principalmente hidrosolubles) se ven afectados para llegar a otros sitios blancos por la disminución del agua corporal de un 10 - 15%. Incluso, se aumenta la grasa corporal lo que provoca que fármacos liposolubles tengan un mayor volumen de distribución y por ende mayor vida media.

En el proceso de absorción se produce un decrecimiento de este proceso por la aparición de atrofia en las células epiteliales de la mucosa gastrointestinal. En un estudio sobre la prescripción en los adultos mayores en donde concluyen que las RAM en los adultos mayores son muy prevalentes y a esto, le denominan síndrome geriátrico<sup>41</sup>.

Se ha observado que existe una relación entre la edad avanzada y comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades renales e incluso cáncer. Estos pacientes los hace vulnerables a tener alguna o varias RAM, esto explica porque las poblaciones de 30-59 y mayores de 60 años (principalmente). Fueron los más afectados por las RAM ya que, al tener más de una e incluso hasta 4 (siendo el número más alto registrado) patologías crónico-degenerativas. Requieren de farmacoterapias que conlleven al control de su salud para evitar complicaciones mientras que, los jóvenes fueron los menos afectados.

A pesar de tener registro desde pacientes jóvenes (18-29 años) hasta adultos mayores (>65 años). Ambos se enfrentan a un problema de salud llamado polifarmacia lo que desencadena en interacciones farmacológicas de las cuales sean causa de las RAM. Esto también encontraron en un estudio de caracterización y frecuencia de las RAM en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Uruguay. Demostraron que la edad avanzada, frecuente comorbilidad y la polifarmacia, fueron un problema muy prevalente para este servicio en los pacientes que padecieron las RAM<sup>42</sup>.

De los 60 formatos físicos de avisos de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) obtenidos. 54 fueron identificados con polifarmacia en la farmacoterapia concomitante lo que representa en un 90% lo cual. Resulta en un impacto sobre la salud, llegando a consumir hasta más de 14 medicamentos de manera simultánea, tal como se plantea en la figura 4.

La población que principalmente presentó polifarmacia fueron los adultos mayores a 60 años representado por un 90% de los 30 pacientes. Seguido por los adultos mayores a 30 años con un 88% de los 25 pacientes identificados y, por último. El 100% de los únicos 5 jóvenes mayores a 18 años presentaron polifarmacia, es decir, el 100%. Sin embargo, se debe considerar que en este último grupo es pequeño en relación con los adultos de 30-59 y mayores a 60 años.

A pesar de que el 90% de los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna presentaron polifarmacia. Aumenta el riesgo de sufrir interacciones

farmacológicas que bien, pueden ser de carácter beneficioso o maligno. Se identificaron 3 RAM que surgieron a causa de las interacciones farmacológicas durante la farmacoterapia empleada en dichos pacientes. Estas tuvieron una severidad de carácter grave, siendo dos primeros casos de sedación profunda ocasionada por la administración de buprenorfina en conjunto con clonazepam. Un sangrado gastrointestinal causada por la interacción farmacológica entre el ácido acetil salicílico y naproxeno. A pesar de su gravedad en el paciente afortunadamente ninguno falleció. Sin embargo, el último paciente antes mencionado quedo con secuela a causa de la RAM por lo que; se requirió de asistencia médica y una prolongación hospitalaria. De acuerdo con lo que se notificó en el formato de aviso de SRAM, tal como como se observa en la tabla 2.

Lo anteriormente expuesto resulta que a pesar de tener un numero alto de pacientes polimedicados (90%). Las RAM ocasionadas por las interacciones farmacológicas según los formatos físicos de avisos de SRAM no fueron un problema común en este servicio. Puesto que, de los 60 pacientes solo 3 (5%) presentaron esta afección de una severidad grave. Para la identificación de estas RAM se utilizó la base de datos “Medscape” en donde permite verificar las interacciones farmacológicas que se presenta en las farmacoterapias de los pacientes.

Medscape describe y sugiere de manera breve como se ejercen los efectos de estas interacciones farmacológicas. Para los casos de sedación profunda ocasionada por la administración de buprenorfina + clonazepam y gabapentina + tramadol; la base de datos menciona que el uso concomitante de opioides más benzodicepinas o análogos de GABA como la gabapentina aumenta no solo el riesgo de sedación, sino también, la depresión respiratoria por un efecto farmacodinámico sinergista. Al llevar a cabo su mecanismo de acción en el Sistema Nervioso Central (SNC), estos efectos se ven potenciados por el uso de medicamentos con farmacodinamia similar.

Como se había explicado anteriormente con respecto a los cambios fisiológicos que afectan a los que pacientes mayores a 60 años. Se considera una población fácilmente vulnerable a las RAM asociadas a estos fármacos. Como sugerencia se debe tener una monitorización cercana hacia el paciente e incluso tener cuidado con la dosis de administración.

Una revisión de literatura que lleva por nombre “Uso de medicamentos de venta libre y otros medicamentos recetados para potenciar los opiáceos en los EE. UU” por Z. Valeryi. Indicó que los opioides tenían numerosos efectos secundarios en los cuales se encuentra la sedación.

Es conocido que la combinación de opioides con benzodiazepinas o gabapentina para el tratamiento de dolor provoque un mayor número de RAM. Por lo que, se recomienda que es necesario reducir la dosis de opioides y no necesariamente la del medicamento adyuvante. Este ajuste de dosis ayuda a reducir el número de RAM asociadas a la medicación<sup>43</sup>.

Por último, el tercer caso donde un paciente de 19 años presentó sangrado gastrointestinal asociado al uso concomitante de aspirina + naproxeno. La base de datos de Medscape explica que ambos fármacos aumentan el riesgo de anticoagulación por la inhibición de prostaglandinas provocando sangrados.

Una revisión de artículo que habla sobre “Farmacogenómica de la toxicidad gastrointestinal superior inducida por AINES” por L. McEvoy, DF Carr y Pirmohamed. Identificaron que el sangrado gastrointestinal evento adverso más común, observado en el 72% de las admisiones relacionadas con la aspirina. Lo más probable es que esto se deba a una úlcera péptica asociada a la aspirina. Además, añaden que el uso de AINES son responsables de más del 30 % de las hospitalizaciones por complicaciones cardiovasculares, gastrointestinales y renales<sup>44</sup>.

Los tipos de RAM que se presentaron en el servicio de Medicina Interna fueron principalmente de tipo A (85%). Las cuales se caracterizan por ir de la mano con el mecanismo de acción del medicamento, son predecibles y conocidas. Por el contrario, el otro 15% correspondieron a RAM de tipo B. Estas se relacionan con el sistema inmunológico, y resultan ser todo lo contrario a las de tipo A. Por lo que, se debe tener mayor precaución puesto que su mortalidad es alta. Con respecto a las RAM de tipo C no se obtuvo registro de alguna. Un estudio de cohorte prospectivo observacional en el mismo servicio de Medicina Interna de un hospital de tercer nivel. En este estudio obtuvieron 80% de RAM de tipo A, 18% de tipo B y el 2% de tipo D<sup>45</sup>.

Con respecto a las RAM que afectaron los sistemas anatómicos. El sistema digestivo ha sido resultado ser el principal afectado en la población geriátrica (mayores a 60 años). Existen diferentes explicaciones sobre esto, en primero se tiene en cuenta que la mayoría de las medicaciones previas fueron administradas de vía oral. Al acceder por la boca, el sistema digestivo ser el primero en estar en contacto con el fármaco para su posterior disolución y absorción.

Existen factores que predisponen a tener mayor número de RAM en este sistema. Un cuadro de gastritis atrófica debido a una disminución de producción de ácido clorhídrico y células estomacales. Además, de un descenso de la secreción enzimática y el aumento de la sensibilidad visceral a los estímulos del tubo digestivo. Son algunos factores que pueden intervenir en la farmacocinética del adulto mayor

desencadenando estas RAM. Como fueron: náuseas, vómitos, diarreas y dolores estomacales, e incluso reportes de pacientes que sufrieron de hemorragia gastrointestinal y estreñimiento.

Los hallazgos antes mencionados, lo encontraron en un estudio observacional y prospectivo de monitorización intensiva de RAM. Los pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna en un hospital de tercer nivel. Demostraron haber cursado mayor número de RAM a nivel digestivo. Incluso la polifarmacia, comorbilidades y edad avanzada fueron factores que propicio a presentar estas RAM<sup>46</sup>.

Otras RAM de gran importancia clínica fueron las que se llevaron a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC). Entre ellas: somnolencia, mareos, desorientación, cefaleas y casos únicos de discinesia. Incluso la sedación profunda por el uso concomitante de tramadol + gabapentina y buprenorfina + clonazepam. Como se había mencionado anteriormente (ver tabla 2). Además de considerarse la edad mayor a 60 años como factor atribuible a padecer alguna RAM como se observó en el Sistema Digestivo. El mayor factor atribuible fueron los tipos de medicamentos administrados al tratarse de opioides, antiepilépticos y anticonvulsivos. Se sabe que su farmacodinamia de estos fármacos se lleva a cabo en a nivel del SNC por lo que, son fármacos que se debe tener mayor cuidado.

A pesar de que el SNC cuente con una barrera contra el paso de los fármacos llamada "barrera hematoencefálica". Utilizan mecanismos de transporte para llegar al receptor y así, ejercer su efecto farmacológico. Existen tres mecanismos de transporte de fármacos: el primero es el transporte mediado por lípidos de moléculas pequeñas solubles en lípidos; segundo es el transporte mediado por transportadores de moléculas pequeñas solubles en agua; y el ultimo el sistema de transporte mediado por receptores de moléculas grandes que tienen una alta afinidad. Las bases de datos usadas como Medscape, Epocrates y Vigiacces mostraron una mayor prevalencia de RAM a nivel SNC para este grupo de medicamentos antes mencionado. Por lo que, el grado de afectación podría aumentarse al contar con los factores de riesgo antes mencionados<sup>47</sup>.

Por otra parte, ninguna de las RAM obtenidas dejó secuelas a excepción de un paciente que no logró su recuperación por imposibilidad de suspender la medicación. De acuerdo con la figura 5 y los formatos de avisos. De los 18 pacientes afectados 17 lograron su recuperación tras la intervención médica. Algo similar encontraron en un estudio transversal, descriptivo y de campo. Se identificaron RAM en el servicio de Medicina Interna de un hospital de Ecuador. En donde las cefaleas y mareos fueron frecuentes sobre todo con los medicamentos opioides como el tramadol<sup>48</sup>.

Las RAM que afectaron a nivel cardiovascular fueron hipotensiones ortostáticas y taquicardias ocasionadas por distintos fármacos. En ejemplo, el metamizol sódico a infusión rápida ocasiona el descenso en la presión arterial llegando a niveles menores a 90/60 mmHg. Así mismo, los antihipertensivos como fueron terlipresina y telmisartán los cuales, a pesar de ser medicamentos que comúnmente se usan por periodos prolongados, pueden desencadenar un efecto pronunciado.

De acuerdo con las bases de datos utilizadas como Medscape, Epocrates y Vigiacces son muy reportadas para este grupo de medicamentos. Dado que hay un aumento en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, el número de medicamentos cardiovasculares prescritos también está aumentando.

El consumo de medicamentos en pacientes de edad avanzada; Los pacientes geriátricos que toman múltiples medicamentos y aquellos que tienen una capacidad reducida para eliminar los medicamentos son más propensos a las RAM. La polifarmacia fue el principal factor de mayor número de RAM en este grupo de edad<sup>49</sup>.

Para el sistema inmunológico las engloba las RAM de tipo B causada por variados medicamentos. Hubo 5 casos de rash cutáneo provocado por tramadol, dexmedetomidina, cefotaxima, claritromicina y tretinoína; un caso de eritema por la aplicación de clonixinato de lisina; 3 reacciones de carácter grave las cuales, fueron Síndrome del hombre rojo por una infusión rápida de vancomicina; un caso único del Síndrome de DRESS el cual resulta ser una RAM bastante rara. Este síndrome es una reacción retardada asociada a carbamazepina. Por último, el Síndrome de Stevens-Johnson es una reacción citotóxica provocada por alopurinol. La participación de linfocitos CD8+ atacan a los queratinocitos provocando el desprendimiento de la piel y mucosas. Desafortunadamente el paciente quedo con secuelas una vez recuperado debido al desprendimiento epidérmico.

Hay diferentes explicaciones del mecanismo de estas RAM. Por lo general ocurre cuando la molécula del fármaco ingresa al torrente sanguíneo y se une de manera covalente a una proteína transportadora. se forma un hapteno el cual, está constituido por el complejo fármaco-proteína induciendo una respuesta humoral para la formación de anticuerpos; provocando una respuesta inmune en donde participan eosinófilos, mastocitos, neutrófilos, linfocitos e incluso mediadores químicos. Las inmunoglobulinas de tipo E o M, histamina, bradicinina, interleucinas como TNF y IL-1 beta entre otros desencadenantes de la inflamación. Son algunos de los participantes en este mecanismo de la reacción siendo de las más preocupantes. Los mecanismos inmunitarios de la hipersensibilidad a fármacos los describe también Werner J. en un artículo de revisión<sup>50</sup>.

Las RAM que se presentaron a nivel respiratorio tuvieron causalidades distintas a diferencia de las inmunológicas. Aquí la forma farmacéutica resultó en ser causales. Por ejemplo, la forma gaseosa del bromuro de ipratropio generó sequedad en las mucosas faríngeas, Por otra parte, es común la tos con antihipertensivos de la clase de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Donde se han presentado casos por el uso prolongado de telmisartán. Ambas RAM antes descritas se incluían en las bases de datos usadas en este estudio.

Los sistemas anatómicos menos afectados en los pacientes del servicio de medicina interna fueron: el sistema urinario, muscular y linfático. Resultaron ser RAM poco frecuentes y con mecanismos de la reacción dudosos de explicar. aunque no estuvieron descritas en la base de datos de Epocrates, pero si son reportadas en Medscape y Vigiacces. Además, se identificó en la descripción de la RAM que hubo suspensión de estos fármacos.

Se identificaron que los medicamentos causales principales de las RAM fueron los analgésicos opioides como tramadol y buprenorfina (23.80%). Estos son comúnmente utilizados para el tratamiento de dolores moderados a severos. El tratamiento del dolor son los principales problemas de salud que se desencadenan en los pacientes debido a la gravedad del padecimiento. por lo que es recurrente acudir a estos medicamentos (tabla 5). A pesar de la naturaleza adictiva de los opioides, son imprescindibles en la terapia contra el dolor, especialmente en el tratamiento de dolor moderado a severo, siendo hasta la fecha los analgésicos más efectivos y usados. Sin embargo, sus efectos psicotrópicos los hacen particularmente vulnerables al mal uso y abuso.

Un artículo de revisión por J. Cardoso expone que a pesar de los efectos psicotrópicos de los opioides durante el tratamiento del dolor. Los hacen particularmente vulnerables al mal uso y abuso. En Estados Unidos se ha convertido en un problema de salud pública de tal magnitud que se ha catalogado como epidemia. En México, no se está exento de este problema pues existe el riesgo potencial de un incremento en el uso y abuso de opioides<sup>51</sup>.

En segundo lugar, el grupo de antibióticos como: las cefalosporinas de la tercera generación (ceftriaxona y cefotaxima); glucopéptidos como la vancomicina inclusive una quinolona de la cuarta generación (moxifloxacino). Representaron la cuarta parte de las RAM (20.63%). Siendo estos y los analgésicos opioides más prevalentes puesto que en este servicio de Medicina Interna las infecciones oportunistas aún prevalecen.

Un estudio prospectivo descriptivo y longitudinal realizado en el Hospital Regional de Perú POR Villavicencio D. y colaboradores. Obtuvieron como resultado que la mayoría las RAM fueron causadas por los antibióticos (64 %) y los AINE (12 %). La manifestación clínica más frecuente fue el compromiso dermatológico y el tipo de RAM más frecuente, el tipo A<sup>52</sup>.

En tercer lugar, se tiene otra categoría de fármacos causales de las RAM en el servicio de Medicina Interna. Se trata de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). De acuerdo con la prescripción no solo este grupo cumple con el efecto analgésico, sino que también entran dos fármacos adyuvantes para la analgesia. Por ejemplo, para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes que padecen de diabetes mellitus en descontrol, se emplea la gabapentina y pregabalina. Por lo tanto, se consideran parte del grupo de analgésicos. Tuvieron una representación del 14.28%. para el grupo analgésicos incluyendo los dos antes mencionados.

Los últimos fármacos que no fueron agentes causales principales de las RAM, y teniendo una variedad de ellos. Son los antihipertensivos, antineoplásicos, antiepilépticos, broncodilatadores, hipoglucemiantes y antieméticos. Los cuales, representaron el 12.5% de una miscelánea de fármacos. Entre ellos se tuvieron: alopurinol, ambroxol, clopidogrel, dexmedetomidina, levodopa, omeprazol, talidomida y terlipresina. Todos estos fármacos tuvieron un solo registro en los formatos de SRAM durante el periodo de agosto a diciembre 2020. Por lo que se puede deducir que no son prevalentes y no son de gran impacto en esta área.

Lo antes dicho referente a la identificación de los medicamentos causales de las RAM. Existe un estudio observacional, transversal, retrospectivo, de inclusión continua en el servicio de Medicina Interna de un hospital del Occidente de México. El cual, brinda atención de segundo y tercer nivel donde tuvieron casi la misma incidencia y el tipo de medicamentos identificados en dicho servicio. En primer lugar, fueron analgésicos y anestésicos como acetaminofén y tramadol; seguido por antibióticos como levofloxacino y cefotaxima, en tercer lugar, los de tipo cardiovascular como nifedipina y enalapril. Por último los antitrombóticos como heparina<sup>53</sup>.

Hablando en general sobre las severidades de las RAM que presentaron los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna. Se observó que el 40% de los pacientes cursaron una severidad leve lo cual, representa principalmente a las RAM de tipo A. Para esta categoría se incluyen náuseas, transpiración, reflujo esofágico, somnolencia, eritema y tos. Aunque no fueron las más prevalentes a excepción de la primera, todas son consideradas de severidad leve. Todas estas lograron su recuperación, no comprometieron la salud del paciente y por lo general pueden prevenirse.

El 30% fue representada por las que se consideraron de severidad moderada posicionándose en segundo lugar. Se contemplaron los mareos, vómitos, discinesias, disnea, un caso de síndrome anticolinérgico y los rash cutáneos (alergias). En estos casos antes mencionados, es importante suspender el medicamento o en su caso cambiar por otro medicamento bajo prescripción médica. Al no intervenir en estas RAM, la vida del paciente se involucra en un riesgo como una discapacidad.

En último lugar se tienen las RAM de severidad grave (30%) como fueron las hemorragias gastrointestinales, taquicardias, hipotensiones, sedaciones profundas y alucinaciones. Incluso las RAM de tipo B donde se ve comprometido el sistema inmune como el síndrome de DRESS, Hombre Rojo y Stevens-Johnson. Se observó que el sistema inmune, SNC y el cardiovascular fueron los más involucrados en esta categoría. Estas severidades coinciden con un estudio observacional, retrospectivo y transversal. Caracterizaron todas las RAM obtenidas en los servicios en un hospital de Xalapa, Veracruz, donde encontraron que las RAM leves fueron predominantes (41.46%). Seguido por las moderadas (31.71%) y severas (28.83%). Siendo evidente que entre las moderadas y severas no hay mucha diferencia al igual que este estudio realizado<sup>54</sup>.

Cualquier tipo de severidad causada por las RAM se deben atender de manera inmediata. Al anticiparla se tiene la mejor oportunidad de identificar los fármacos causales, así como la prevención de la RAM. Incluso podrá evitar que el paciente sufra de complicaciones en su salud, incluso, pudiendo fallecer. Como ejemplo se tiene el caso del síndrome de Stevens-Johnson y el sangrado gastrointestinal. En donde la oportuna intervención permitió la recuperación, sin embargo. Debido a la gravedad de la RAM los pacientes quedaron con secuelas.

El 93% de los pacientes lograron su recuperación tras la afectación el curso de las RAM. Esto hace deducir que, para el servicio de Medicina Interna, la atención oportuna y la detección de las RAM, permitieron tener este porcentaje de recuperación. Sin embargo, hay casos donde no se logra la recuperación total a pesar de las intervenciones o tratamientos. Como fue el caso de los 3 pacientes donde lograron su recuperación, pero a causa de la RAM quedaron con secuela. Esto ha representado el 5%, los casos que entran en esta categoría son las 2 hemorragias gastrointestinales y el síndrome de Stevens-Johnson.

Para el 2% restante correspondió para un caso donde no fue posible llevar a cabo la suspensión del medicamento causal. Lo que se sugiere es que en estos casos se pueda hacer una búsqueda por sustitución de otro medicamento similar. O bien, se pueda tomar control de la RAM en caso de que no se pueda cambiar o suspender. Para un estudio FORWARD (Facilitación de informes en sala de hospital).

Donde recolectaron datos clínicos y farmacológicos de los pacientes ingresados a 6 salas de Medicina Interna. Tuvieron como resultados que el 94.5% lograron su recuperación tras experimentar alguna RAM. Sin embargo, hubo uno que se recuperó con secuelas, dos pacientes aún no se habían recuperado y en cinco casos la información no estaba disponible<sup>55</sup>.

La utilización del algoritmo de Naranjo ha sido una herramienta básica y fácil de estimar las causalidades. Se tuvo en cuenta que la mayoría calificó como probables (83.33%), seguido por las ciertas (11.66%) y en último lugar las posibles (5%). Aunque ninguna calificó como dudosa es porque se contemplaron las RAM con grado de información mayor o igual a 2. Esto con la finalidad de comprender las causalidades de las RAM y precisar mucho mejor las causalidades.

El uso del algoritmo de ALDEN resulta ser más específico puesto que, se enfoca exclusivamente en la causalidad del Síndrome de Stevens-Johnson. Calificó como una causalidad muy probable entre el medicamento y el SSJ. Al tratarse de una RAM bastante rara y grave se debe tener mucha precisión en cuanto la causalidad. Por ello, el empleo del algoritmo de Naranjo tiene mayores limitaciones ya que la aparición del SSJ puede ser de 1-3 semanas o ser causadas. Mientras que, para las demás RAM se pudieron analizar con esta herramienta sin mucho problema. En un estudio por B. Sasolas concluyó que este algoritmo es muy sensible para la causalidad. Además de ser usado para estudios de casos y controles en el manejo del SSJ e incluso NET<sup>56</sup>.

Las limitantes que se afrontaron durante el uso del algoritmo de Naranjo fueron en primera, las pruebas farmacológicas o toxicológicas. Al no contar con dichas pruebas difícilmente se podría contestar estos apartados. Otro problema que se afrontó fue sobre las RAM de severidad grave. Ya que, no en todas las RAM aplicaba para este apartado que cuestionaba una segunda administración. Puesto que, si se trataba de una taquicardia o bien, las RAM de tipo B sería aumentar el riesgo en la salud del paciente. Por lo que, si se administraba por segunda vez, podríamos enfrentarnos a un duelo en el fallecimiento del paciente (hablando de algún shock o alergia).

A pesar de que existen más algoritmos como el de Kramer, el cual es más preciso. Se debe tener mayor precaución con los 7 apartados puesto que, se encuentran más resumidos. O bien, si se prefiere usar la versión extendida de 50 preguntas para llenar el formato; Podría tomar mucho más tiempo para evaluarla. A comparación del algoritmo de naranjo el cual resultó ser más sencillo y breve de contestarlo además de ser el más usado en el área de la farmacovigilancia. Esto antes dicho lo muestra un estudio realizado en un el servicio de Medicina Interna de un hospital de Yucatán. Donde al usar el algoritmo de Naranjo obtuvieron RAM con calificación de probables, seguido por las posibles y en último lugar las ciertas<sup>57</sup>.

## 14. CONCLUSION

De acuerdo con la clasificación de Rawlins y Thompson. Las RAM de tipo A resultaron ser frecuentes en los pacientes hospitalizados del servicio de Medicina Interna. Al ser de carácter prevenibles y tomando en cuenta los factores de riesgo, puede reducirse el número de casos de RAM. Por otra parte, a pesar de que fueron infrecuentes y raras las RAM de tipo B, los daños son significativos y pueden inducir a la muerte.

Hay factores de riesgo comunes que condicionan al paciente hospitalizado de sufrir alguna RAM en el servicio de Medicina Interna. Entre estos factores fueron: edad mayor a partir de 35 y 65 años, padecer más de dos comorbilidades, el sexo femenino y la polifarmacia. En la cual, se han generado interacciones farmacológicas de carácter grave.

Los fármacos causales de las RAM en el servicio de Medicina Interna fueron variados, pero entre los más frecuentes son analgésicos opioides, antibióticos, y analgésicos. Se sugiere que se preste mayor atención ante el uso de estos medicamentos para evitar o disminuir las interacciones farmacológicas.

Las severidades de las RAM resultaron ser preocupantes tomando en cuenta que, se presentaron un mismo número de casos graves y moderados. Se atribuye que estas severidades de las RAM van de la mano con los factores de riesgo antes mencionados. Por fortuna, el 93% de la población pudo recuperarse tras haber presentado alguna RAM.

Las causalidades de las RAM pudieron evaluarse con el uso del algoritmo de Naranjo. Por lo que es una herramienta fácil y practica para llevarse a cabo. Sin embargo, hay limitantes que no pueden completar su evaluación al 100% al considerar los exámenes de toxicología. Por otro lado, el algoritmo de ALDEN resulta ser muy adecuado para la evaluación del SSJ.

Con esto se demuestra que el farmacéutico es un profesional importante para el equipo de salud. Promoviendo la racionalización y contribuyendo a la identificación, prevención y comprensión de las RAM en los pacientes.

## 15. BIBLIOGRAFIA

1. Rodríguez Ganen O, Ana Julia García Millian I, Liuba Alonso Carbonell I, Pablo León Cabrera II. Dispensation as a tool for the correct usage of medications in primary health care. *Rev Cuba Med Gen Integr.* 2017;33(4). Accessed February 26, 2022. <http://scielo.sld.cuhttp://scielo.sld.cu2>
2. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Published 2012. Accessed February 26, 2022. [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHO-UMC\\_ReportingGeneralPublic-ESP-GRA3Final.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHO-UMC_ReportingGeneralPublic-ESP-GRA3Final.pdf?ua=1)
3. Martín Becerril-Ángeles AA-J. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados | Revista Alergia México. *Dep Alerg e Inmunol Clínica.* 2011;58(4):179-184. Accessed February 26, 2022. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-encuesta-reacciones-adversas-medicamentos-pacientes-X0002515111905672>
4. UMC. Glosario De Términos Utilizados En Farmacovigilancia. Published online 2015:1-5. Accessed February 26, 2022. <https://www.yumpu.com/en/document/read/29567541/glossary-of-terms-used-in-pharmacovigilance-uppsala-monitoring->
5. DOF. *NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de La Farmacovigilancia.*; 2017:1-48. Accessed February 26, 2022. [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017)
6. Cutroneo PM, Polimeni G. Adverse Drug Reactions: Definitions, Classifications and Regulatory Aspects. *Pharmacovigil Psychiatry.* Published online 2016:9-25. doi:10.1007/978-3-319-24741-0\_2
7. Kumar R, Singh S, Arora S, Bhati S. Adverse Drug Reaction: A comprehensive review. *J Drug Deliv Ther.* 2018;8(1):103-107. doi:10.22270/JDDT.V8I1.1658
8. Méndez DP. LA POLIMEDICACIÓN Y PRESCRIPCIÓN INADECUADA EN ADULTOS MAYORES. *Rev Medica Costa Rica y Centroam LXXIII.* 2016;(619):389-394. Accessed February 26, 2022. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=67510>
9. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J.* 2014;22(2):83-94. doi:10.1016/J.JSPS.2013.02.003
10. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):1-14. doi:10.1186/S13293-020-00308-5/TABLES/3

11. Wei CY, Michael lee MT, Chen YT. Pharmacogenomics of adverse drug reactions: implementing personalized medicine. *Hum Mol Genet.* 2012;21(R1):R58-R65. doi:10.1093/HMG/DDS341
12. de Oliveira-Filho AD, Vieira AES, da Silva RC, et al. Adverse drug reactions in high-risk pregnant women: A prospective study. *Saudi Pharm J SPJ.* 2017;25(7):1073. doi:10.1016/J.JSPS.2017.01.005
13. Laville SM, Gras-Champel V, Moragny J, et al. Adverse drug reactions in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(8):1090-1102. doi:10.2215/CJN.01030120/-/DCSUPPLEMENTAL
14. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Intern Med.* 2016;28:9-16. doi:10.1016/J.EJIM.2015.12.017
15. Maideen NMP. Tobacco smoking and its drug interactions with comedications involving CYP and UGT enzymes and nicotine. *World J Pharmacol.* 2019;8(2):14-25. doi:10.5497/WJP.V8.I2.14
16. Johnson BA, Seneviratne C. Alcohol–medical drug interactions. *Handb Clin Neurol.* 2014;125:543-559. doi:10.1016/B978-0-444-62619-6.00031-8
17. Cousins G, Galvin R, Flood M, et al. Potential for alcohol and drug interactions in older adults: Evidence from the Irish longitudinal study on ageing. *BMC Geriatr.* 2014;14(1):1-10. doi:10.1186/1471-2318-14-57/TABLES/3
18. Chahin RC, Internista M. Interacciones medicamentosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del hospital universitario “Dr. Ángel Iarralde”. Junio 2014 - Diciembre 2015. *Arch Venez Farmacol y Ter.* 2016;35(1):1-6. Accessed February 27, 2022. [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-02642016000100001](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642016000100001)
19. Girona Brumós L, Juárez Giménez JC, Lalueza Broto P. Interacciones farmacológicas: un reto profesional. *Farm Hosp.* 2014;38(3):151-153. doi:10.7399/FH.2014.38.3.7494
20. Lima REF, Cassiani SH de B. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2009;17(2):222-227. doi:10.1590/S0104-11692009000200013
21. Rodríguez-Fragoso L, Reyes-Esparza J. Fruit/Vegetable-Drug Interactions: Effects on Drug Metabolizing Enzymes and Drug Transporters. *Drug Discov.* Published online January 23, 2013. doi:10.5772/48283
22. Martínez I, Garcia AI, Rodeiro I, Morón F. Plantas medicinales reportadas con reacciones adversas en Cuba: Potenciales interacciones con fármacos de uso convencional [Medicinal plant reported with adverse reactions in Cuba: potential interactions with conventional drugs]. *J Pharm Pharmacogn Res.* 2015;3(2):37-44. Accessed February 27, 2022. <http://jppres.com/jppres>

23. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-Drug Interactions. *Oman Med J*. 2011;26(2):77. doi:10.5001/OMJ.2011.21
24. Edwards IR, Aronson, Jeffrey K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-1259. doi:10.1016/S0140-6736(00)02799-9
25. Velasco Martín A, Velasco Sendra M. Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM). Interacciones Medicamentosas. *An Real Acad Med Cir Vall*. 2018;55(1):243-267. Accessed February 26, 2022. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7141899>
26. Simper G, Celik AA, Kunze-Schumacher H, Blasczyk R, Bade-Döding C. Physiology and Pathology of Drug Hypersensitivity: Role of Human Leukocyte Antigens. *Physiol Pathol Immunol*. Published online December 20, 2017. doi:10.5772/INTECHOPEN.72133
27. Kaufman G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting. *Nurs Stand*. 2016;30(50):53-63. doi:10.7748/NS.2016.E10214
28. Kant A, Bilmen J, Hopkins PM. Adverse Drug Reactions. *Pharmacol Physiol Anesth Found Clin Appl*. Published online January 1, 2019:130-143. doi:10.1016/B978-0-323-48110-6.00007-7
29. Schatz S, Weber R. Adverse Drug Reactions. *CNS/Pharmacy Pract*. Published online 2015:5-27. Accessed February 26, 2022. <https://es.scribd.com/document/347459573/2015B2-SampleChapter-pdf>
30. Dannesris D, Lazo Y. Caracterización de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos herbolarios notificadas a la Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia Santiago de Cuba. *Rev Mex ciencias Farm*. 2011;42(1):37-44. Accessed February 26, 2022. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952011000100004](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952011000100004)
31. Miguel Angel Guardado Ruiz, Isis Beatriz Bermúdez Camps, Ivette Reyes Hernández, Juan Armando Flores de la Torre MAL. Farmacovigilancia en México. *Rev Cuba Farm*. 2017;51(2). Accessed February 26, 2022. <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/204/134>
32. Letelier S LM, Andrés Valdivieso D, Raimundo Gazitúa P, Sylvia Echávarri V, Rodolfo Armas M. Definición actual de la medicina interna y el internista. *Rev Med Chil*. 2011;139(8):1081-1088. doi:10.4067/S0034-98872011000800016
33. Vora MB, Trivedi HR, Shah BK, Tripathi CB. Adverse drug reactions in inpatients of internal medicine wards at a tertiary care hospital: A prospective cohort study. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011;2(1):21. doi:10.4103/0976-500X.77102

34. Antonio J, Larrea M, María L, Anguiano A, Amadeo J, Betancourt M. Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente Artículo de revisión. Published online 2018:47-53.
35. Zapatero Gaviria A, Barba R, Ruiz Giardin JM, et al. Acontecimientos adversos causados por medicamentos en pacientes ingresados en medicina interna. *Rev Clínica Española*. 2010;210(6):263-269. doi:10.1016/J.RCE.2009.12.010
36. López LC, Botero M, Pino J, Ramírez JH, Palacios M. Adverse drug reactions in internal medicine units at a university hospital: A descriptive pilot study. *Colomb Med*. 2010;41(1):45-51. doi:10.25100/CM.V4111.684
37. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(12):1257-1264. doi:10.1007/S00228-010-0866-6
38. Camargo AL, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(2):143-149. doi:10.1007/S00228-005-0086-7
39. Madrigal JC. Farmacovigilancia en pacientes hospitalizados. *Med Interna en México*. 2005;21(6):417-425. Accessed February 26, 2022. [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)
40. Rojas S, Guadalupe S, Morales P, Meléndez López E, Guillermo S. Farmacovigilancia intensiva en el servicio de medicina interna del Hospital Regional No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tijuana, B.C. *Rev Mex Ciencias Farm*. 2012;43(4):55-68. Accessed February 26, 2022. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57928311008>
41. Fuentes P, Webar J. Prescripción de fármacos en el adulto mayor. *Medwave*. 2013;13(04):139-142. doi:10.5867/MEDWAVE.2013.04.5662
42. Danza Á, Cristiani F, Giachetto G. Reacciones adversas a los medicamentos en un servicio de medicina interna del Hospital Universitario. *Rev Médica del Uruguay*. 2010;26(3):138-144. Accessed January 29, 2022. [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-039020100003000003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-039020100003000003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
43. Z V. Using Over-The-Counter And Other Prescription Medications To Potentiate Opiates In The USA: Literature Review. Medical And Public Health Aspects Of OTC Medication Misuse. *J Alcohol Drug Abus Subst Depend*. 2019;5(1):1-15. doi:10.24966/ADSD-9594/100012
44. McEvoy L, Carr DF, Pirmohamed M. Pharmacogenomics of NSAID-Induced Upper Gastrointestinal Toxicity. *Front Pharmacol*. 2021;12:1302. doi:10.3389/FPHAR.2021.684162/BIBTEX

45. Geer MI, Koul PA, Tanki SA, Shah MY. Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital. *J Pharmacol Toxicol Methods*. Published online 2016. doi:10.1016/j.vascn.2016.04.011
46. Esteban Jiménez Ó, Navarro Pemán C, González Rubio F, Lanuza Giménez FJ, Montesa Lou C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Rev Esp Salud Publica*. 2017;91. Accessed January 29, 2022. [www.msc.es/resp](http://www.msc.es/resp)
47. Pardridge WM. Drug transport across the blood–brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(11):1959. doi:10.1038/JCBFM.2012.126
48. Miranda AA, Tualombo FA, Yanchatuña VC, Aguagallo CT. Identificación de reacciones adversas a los medicamentos en un Hospital de segundo nivel de Ecuador. *Rev Cuba Farm*. 2021;53(4). Accessed January 29, 2022. <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/490/385>
49. Shanmugam H, Panneerselvam N, Lawrence AA. Adverse drug reactions of cardiovascular drugs in intensive cardiac care unit in a tertiary care hospital: A prospective study. *Biomed Pharmacol J*. 2019;12(3):1079-1083. doi:10.13005/BPJ/1737
50. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(8):1457-1471. doi:10.1111/ALL.13765
51. Cardoso-Ortiz J, López-Luna MA, Lor KB, et al. Farmacología y Epidemiología de Opioides. *Rev bio ciencias*. 2020;7:955. doi:10.15741/REVBIO.07.E955
52. Danilo Villavicencio-Muñoz H, Juárez-Cusirimay A, Pérez-Sierra H. Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Regional del Cusco Adverse reactions to drugs in the Regional Hospital of Cusco ReSUMeN. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2017;30(3).
53. Almodóvar AS, Nahata MC. Associations between chronic disease, polypharmacy, and medication-related problems among medicare beneficiaries. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(5):573-577. doi:10.18553/JMCP.2019.25.5.573
54. Farmacéutica Mexicana A, México Cruz Pérez A, Castillo C, et al. Caracterización de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en un hospital de Xalapa, Veracruz. *Rev Mex Ciencias Farm*. 2017;48(4):71-77. Accessed January 30, 2022. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57956617008>
55. Giardina C, Cutroneo PM, Mocciano E, et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Front Pharmacol*. 2018;9(APR). doi:10.3389/FPHAR.2018.00350

56. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case–Control Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(1):60-68. doi:10.1038/CLPT.2009.252
57. Arcos-Díaz A, Soberanis-Monsreal LA, Lara-Riegos JC, Arana-Argáez VE, Marín-Alvarado CP, Ramírez-Camacho MA. Incidencia y características de las reacciones adversas a medicamentos en un hospital de alta especialidad, Mérida. Yucatán, México. *Rev BIOMÉDICA.* 2022;33(1). doi:10.32776/revbiomed.v33i1.920

## 16. ANEXOS

### ANEXO 1: FORMATO DE COFEPRIS PARA EL AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EMITIDO POR COFEPRIS Y ADAPTADO AL IMSS (FRONTAL)

		<b>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios</b> <b>Instituto Mexicano del Seguro Social</b> División Institucional de Cuadros Básicos e Insumos para la Salud Centro Institucional de Farmacovigilancia			
<b>AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS</b>					
ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO. LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE, A MÁQUINA O A COMPUTADORA					
<b>1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS:</b>					
No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)		No. DE NOTIFICACIÓN (genera)		FECHA DE NOTIFICACIÓN	
				_____ DÍA _____ MES _____ AÑO	
<b>2 DATOS DEL PACIENTE:</b>					
APELLIDO PATERNO		APELLIDO MATERNO		NOMBRE(S)	
INICIALES DEL PACIENTE		FECHA DE NACIMIENTO		EDAD	
		AÑO _____ MES _____ DÍA _____		AÑOS _____ MESES _____	
		<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		ESTATURA (cm)	
				PESO (kg)	
<b>3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:</b>					
FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		_____ DÍA _____ MES _____ AÑO		horario : _____	
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO QUE SE AFECTARON)					
_____ _____ _____					
si es femenino fecha de última menstruación _____ si causo la muerte : fecha de la defunción _____					
CONSECUENCIAS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA					
<input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SECUELA		<input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA		<input type="checkbox"/> NO SE SABE	
<input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA		<input type="checkbox"/> MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO			
<input type="checkbox"/> NO RECUPERADO		<input type="checkbox"/> MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO			
<b>4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:</b>					
NOMBRE GENÉRICO		DENOMINACIÓN DISTINTIVA		LABORATORIO PRODUCTOR	
NÚMERO DE LOTE		FECHA DE CADUCIDAD		DOSIS _____ UNIDAD _____ FRECUENCIA _____	
VIA DE ADMINISTRACIÓN		FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN		MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN	
		INICIO _____ TÉRMINO _____			
		_____ DÍA _____ MES _____ AÑO			
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> NO SABE	
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> NO SABE	
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
¿CUÁNTO? _____					
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
¿CUÁL? _____					
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> NO SABE	
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> NO SABE	

**ANEXO 1: FORMATO DE COFEPRIS PARA EL AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EMITIDO POR COFEPRIS Y ADAPTADO AL IMSS (PARTE TRASERA)**

5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:									
MEDICAMENTO	DOSIS			VIAS DE ADMINISTRACION	FECHAS				MOTIVO DE PRESCRIPCION
	DOSIS	UNIDAD	FRECUENCIA		INICIO		TERMINO		
					DIA	MES	AÑO	DIA	
Incluido medicamento sospechoso									

6 DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA:
<small>DIAGNOSTICOS, ALERGIAS, EMBARAZO, ANTECEDENTES DE CIRUGIA, DATOS DEL LABORATORIO PREVIOS.</small>  y tratamientos previos .....

7 PROCEDENCIA DE LA INFORMACION:		
NOMBRE DEL MEDICO O PROFESIONAL DE SALUD:	MATRICULA	TELEFONO:
REGION	DELEGACION	UNIDAD DE ATENCION
ORIGEN Y TIPO DEL INFORME		
<small>TIPO DE INFORME:</small> <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	<small>ORIGEN:</small> <input type="checkbox"/> HOSPITAL <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA	
<small>NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.</small>		

Este documento contiene información confidencial, con fundamento en el Artículo 18, Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental.

Esta notificación debe ser entregada al Jefe de Departamento Clínico en Delegaciones o al Responsable de Farmacovigilancia en UMAE.

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE COMUNICARSE AL CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA POR CORREO ELECTRÓNICO [farmaco.vigilancia@imss.gob.mx](mailto:farmaco.vigilancia@imss.gob.mx) O EN EL DISTRITO FEDERAL AL TEL. 5726 1700 EXT. 14158.  
DE ANTEMANO SE LE AGRADECE SU PARTICIPACIÓN EN EL PROGRAMA INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA.

**ANEXO 2: FORMATO DE EXCEL PARA LA CAPTURA DE DATOS DEL  
FORMATO DE SRAM.**

PACIENTE				DESCRIPCION DE RAM							BUSQUEDA CONFIRMATORIA DE LA RAM				CAUSALIDAD: ALGORITMO DE NARRANO	
INICIALES DEL PACIENTE	SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO	ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS	FARMACO CAUSAL	RAM	TIPO DE RAM	SISTEMA ANATOMICO AFFECTADO	SEVERIDAD	NO. DE FARMACOS CONCOMITANTES	RECUPERACION	MEDSCAPE	EPIDRATES	VIGIACCES	PUNTAJIO N	RESULTADO
LIMD	F	60	FIBRILACION AURICULAR	DM2+HBS+ FIBRILACION AURICULAR+ HIPOTIROIDISMO+ ASMA	TRAMADOL	ALUCINACIONES	A	SNC	GRAVE	5	RECUPERA DO	COMUN	15%	8	PROBABLE	2
CLE	M	63	NECROBIOSIS LIPIDICA	DM2+HBS	TRAMADOL	ALUCINACIONES	A	SNC	GRAVE	8	RECUPERA DO	COMUN	5%	8	PROBABLE	2
OREG	F	32	APENDICITIS NO ESPECIFICADA	NINGUNO	METOCLOPRAMIDA	CEFALEA	A	SNC	MODERADA	7	RECUPERA DO	NO ENCONTRAD O	18%	8	PROBABLE	2
BOO	M	37	MELONIA MULTIPLE	NINGUNO	TALIDOMIDA	CEFALEA	A	SNC	LEVE	6	RECUPERA DO	NO ENCONTRAD O	2%	2	PROBABLE	2
FCM	M	68	ENFERMEDAD RENAL CRONICA V	DM2+HBS	PRazosina	DEBILIDAD MUSCULAR	A	SISTEMA MUSCULAR	LEVE	5	NO RECUPERA DO	COMUN	12%	7	CIERTA	3
VMU	M	62	GANGRENA DE FOURNIER	HBS+ TUMOR DE VEJIGA+ERCY	CLONAZEPAM/ BUPIRENORFINA	DESORIENTACION	A	SNC	MODERADO	7	RECUPERA DO	COMUN	23%	9	PROBABLE	2
CCH	F	66	ULCERA CRONICA DE PIE DIABETICO	DM2+HBS	PREGABALINA	DESORIENTACION	A	SNC	MODERADA	11	RECUPERA DO	NO ENCONTRAD O	3%	8	PROBABLE	2
COL	F	81	ENCEFALOPATIA HEPATICA	DM2+HBS+ INSUFICIENCIA VENOSA+ERCY	CIFROFLOXACINO	DIARREA	A	SISTEMA DIGESTIVO	MODERADO	5	RECUPERA DO	COMUN	6%	9	PROBABLE	2
ABR	M	77	INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO	HBS Y INSUFICIENCIA VENOSA	METRONIDAZOL	DIARREA	A	SISTEMA DIGESTIVO	MODERADA	8	RECUPERA DO	COMUN	19%	9	PROBABLE	2
VBS	F	78	FRACTURA DE FEMUR	HBS	ONEPRAZOL	DIARREA	A	SISTEMA DIGESTIVO	MODERADO	5	RECUPERA DO	NO ENCONTRAD O	8%	6	PROBABLE	2
AEBJ	F	68	DERRAME PLEURAL	HBS+CA DE COLON	AMBROXOL	DISONECAS	A	SNC	MODERADO	11	RECUPERA DO	COMUN	30%	8	PROBABLE	2
AAQL	F	70	PANCREATITIS BILIAR AGUDA	ENFERMEDAD DE PARKINSON	LEVODOPA	DISONECAS	A	SNC	MODERADO	11	RECUPERA DO	NO ENCONTRAD O	22%	5	PROBABLE	2

MHU	M	75	ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR ISQUEMICO	ERC, HPB Y HAS	LOGARTAN	DOLOR ESTOMACAL	A	SISTEMA DIGESTIVO	LEVE	7	RECUPERA DO	NO ENCONTRADO	3%	8	PROBABLE	2
COH	F	66	ULCERA CRONICA DE PIE DIABETICO	DM2 Y HAS	TRAMADOL	DOLOR ESTOMACAL	A	SISTEMA DIGESTIVO	MODERADA	10	RECUPERA DO	COMUN	5%	8	PROBABLE	2
YMJC	M	58	GUASTE PILONIDAL	DM2 Y HAS	IMPIREEM	DOLOR ESTOMACAL	A	SISTEMA DIGESTIVO	LEVE	7	RECUPERA DO	NO ENCONTRADO	11%	5	PROBABLE	2
FAMR	F	26	CRISIS CONVULSIVA	HAS	CIFROFLOXACINO	EDEMA	B	SISTEMA LINFATICO	MODERADO	8	RECUPERA DO	NO ENCONTRADO	2%	7	PROBABLE	2
CAND	M	22	BALANTIS	DM1	CLONIDINATO DE LISINA	ERITEMA	B	SISTEMA INMUNE	LEVE	9	RECUPERA DO	COMUN	21%	5	PROBABLE	2
LGMA	M	59	DMI DESCONTROLADA	HAS + RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO CONGENITO + DM1	BUPRENORFINA	ESTREÑIMIENTO	A	SISTEMA DIGESTIVO	MODERADO	11	RECUPERA DO	COMUN	7%	6	PROBABLE	2
AMA	M	19	MIOCARDIOPATIA DILATADA	LESION RENAL + ASCITIS HEPATICA	NAPROVENO + ASPIRINA	HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL	A	SISTEMA DIGESTIVO	GRAVE	8	RECUPERA DO CON SECUELA	COMUN	4.5	8	CIERTA	3
FLA	M	46	HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL	DMI + ERC V + HAS	DICLOFENACO	HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL	A	SISTEMA DIGESTIVO	GRAVE	6	RECUPERA DO CON SECUELA	COMUN	5%	8	CIERTA	3
VGJ	M	68	OSTEOMELITIS	DM2 + HAS + ERC V + HIPOTIROIDISMO	INSULINA LISPRO	HIPOGLUCEMIA	A	SISTEMA ENDOCRINO	GRAVE	10	RECUPERA DO	NO ENCONTRADO	2%	1	PROBABLE	2
PMI	M	50	CETOACIDOSIS DESCONTROLADA	DM2	INSULINA LISPRO	HIPOGLUCEMIA	A	SISTEMA ENDOCRINO	GRAVE	10	RECUPERA DO	NO ENCONTRADO	1%	5	PROBABLE	2
AAV	M	58	ABESO EN REGION ESCAPULAR	DM2 + HAS + ERC III	LOGARTAN	HIPO TENSION ARTERIAL	A	SISTEMA CARDIOVASCULAR	GRAVE	6	RECUPERA DO	COMUN	15%	6	POSIBLE	1
HOC	F	40	HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL	NINGUNO	TERLIPRESINA	HIPO TENSION ARTERIAL	A	SISTEMA CARDIOVASCULAR	GRAVE	2	RECUPERA DO	NO ENCONTRADO	3%	7	POSIBLE	1
GNA	M	38	COLOCO RENAL	NINGUNO	METANIZOL SODICO	HIPO TENSION ARTERIAL	A	SISTEMA CARDIOVASCULAR	GRAVE	6	RECUPERA DO	COMUN	45%	5	PROBABLE	2
GVA	M	61	HIDRONEJUMTORAX DERECHO	CIRROSIS HEPATICA + HAS + ASCITIS GRADO II	BUPRENORFINA	MAREOS	A	SNC	MODERADO	5	RECUPERA DO	COMUN	3% + 35%	5 Y 8	PROBABLE	2
OBRI	F	32	PANCREATITIS BILAR AGUDA	REFLUJO GASTROESOFAGICO	TRAMADOL	MAREOS	A	SNC	MODERADO	7	RECUPERA DO	NO ENCONTRADO	2%	8	PROBABLE	2

ARS	F	91	BRONQUITIS	HAS+CARDIOPATIA CRONICA+HIPOTIROIDISMO	CLARITROMICINA	NAUSEAS	A	SISTEMA DIGESTIVO	LEVE	11	RECUPERA DO	COMUN/NO ENCONTRAD 0	55%/42%	7Y6	PROBABLE	2
ZOI	F	77	PERITONITIS AGUDA	DM2+ERCY+HAS DMI+ LIPORARCOMA+ LESION RENAL ASUDA	METRONIDAZOL	NAUSEAS	A	SISTEMA DIGESTIVO	LEVE	4	RECUPERA DO	COMUN	9%	6	PROBABLE	2
MAD	M	62	CELULITIS DE PIE IZQUIERDO		MOXFLOXACINO	NAUSEAS	A	SISTEMA DIGESTIVO	LEVE	10	RECUPERA DO	MUY COMUN	30%	8	PROBABLE	2
ARLP	M	59	ENFERMEDAD RENAL CRONICA		FEINAZOPRIDINA	NAUSEAS	A	SISTEMA DIGESTIVO	LEVE	9	RECUPERA DO	NO ENCONTRAD 0	5%	9	PROBABLE	2
CSB	F	56	INFECCION DE TUBOS BLANDOS	DM2+HAS+ERCY DMI+HAS	ACETAMINOFEN	NAUSEAS	A	SISTEMA DIGESTIVO	LEVE	7	RECUPERA DO	COMUN	12%	7	PROBABLE	2
GPM	F	55	LINFOMA DE HOOKING FASE IV	NINGUNO	CISPLATINO	NAUSEAS	A	SISTEMA DIGESTIVO	LEVE	7	RECUPERA DO	NO ENCONTRAD 0	12%	5	PROBABLE	2
MPS	M	56	DOLOR PRECORDIAL	DM2+HAS+CARDIOPATIA ISQUEMICA	CLOPIDOGREL	OLIGURIA	A	SISTEMA URINARIO	LEVE	9	RECUPERA DO	NO ENCONTRAD 0	3%	5	PROBABLE	2
DMFJ	M	33	PANCREATITIS ALCOHOLICA	HAS	ONDANSETRON	REFLUJO ESOFAGICO	A	SISTEMA DIGESTIVO	LEVE	5	RECUPERA DO	NO ENCONTRAD 0	3%	7	PROBABLE	2
VMB	F	80	INFECCION DE VAS URINARIAS	DM2+HAS+ERCY+ARRITMIA CARDIACA	CLARITROMICINA	RX ALERGICA (RASH)	B	SISTEMA INMUNE	MODERADA	13	RECUPERA DO	COMUN	7%	7	PROBABLE	2
UMC	F	76	CRISIS HIPERTENSIVA REMITIDA	HIPOTIROIDISMO, HIPOCALCEMIA Y DESEQUILIBRIO ELECTROLITICO	DEMEDETOMIDINA	RX ALERGICA (RASH)	B	SISTEMA INMUNE	MODERADA	14	RECUPERA DO	COMUN	17%	4	PROBABLE	2
TRM	M	70	LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA	DM2+CA DE PROSTATA	TRETINOINA	RX ALERGICA (RASH)	B	SISTEMA INMUNE	MODERADA	4	RECUPERA DO	SI ENCONTRAD 0	6%	7	PROBABLE	2
AEAJ	F	59	DERRAME PLEURAL	HAS+CA DE COLON	CEFOTAXIMA	RX ALERGICA (RASH)	B	SISTEMA INMUNE	MODERADA	8	RECUPERA DO	COMUN	12%	8	PROBABLE	2
COJ	F	21	LUPUS ERMITEMATOSO SISTEMICO	GLOMERULONEFRITIS	TRAMADOL	RX ALERGICA (RASH)	B	SISTEMA INMUNE	MODERADO	8	RECUPERA DO	COMUN	5%	8	PROBABLE	2
PDE	F	89	ENCEFALOPATIA HEPATICA	ASCITIS GRADO 2+ DM2+HAS+ SINDROME DE FRAGILIDAD	TRAMADOL	SECCION PROFUNDA	A	SNC	GRAVE	3	RECUPERA DO	NO ENCONTRAD 0	11%	5	PROBABLE	2

60P	M	85	AIQUE ISQUEMICO TRANSITORIO	DM2+HAS	BUPRENORFINA	SEDACION PROFUNDA	A	SNC	GRAVE	9	RECUPERA DO COMUN	25%	7	PROBABLE	2
SPB	M	70	PERITONITIS	DM2+ERC.V	GABAPENTINA+ TRAMADOL	SEDACION PROFUNDA	A	SNC	GRAVE	9	RECUPERA DO COMUN	38%	8	PROBABLE	2
CCH	F	66	AMPUTACION SUPRACONDILEA	DM2+HAS	BUPRENORFINA	SINDROME ANTICOLINERGICO	A	SNC	MODERADO	13	RECUPERA DO COMUN	34%+40%	4	CIERTA	3
UMC	F	75	ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR	BOCIO+HAS+ HIPOTIROIDISMO+ DM2	CARBAMAZEPINA	SINDROME DE DRESS	B	SISTEMA INMUNE	MORTAL	12	RECUPERA DO CON SEQUELA COMUN	8%	5	CIERTA	3
MVM	M	80	SINDROME DE STEVENS JOHNSON	HAS+HPB+ DEPRESION	ALOPURINOL	SINDROME DE STEVENS JOHNSON	B	SISTEMA INMUNE	MORTAL	10	RECUPERA DO CON SEQUELA 0	4%	8	CIERTA	3
JRN	F	18	ESTATUS EPILEPTICO SUPERREFRACTARIO	CRISIS CONVULSIVA	VANCOMICINA	SINDROME DEL HOMBRE ROJO	B	SISTEMA INMUNE	MORTAL	9	RECUPERA DO COMUN	5%	8	PROBABLE	2
LGM	M	59	DMI DESCONTROLADA	HAS+RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO CONGENITO+DMI	ALPRAZOLAM	SOMNOLENCIA	A	SNC	LEVE	11	RECUPERA ENCONTRAD DO 0	6%	4	PROBABLE	2
AVT	F	67	ANGINA DE PECHO	DMI+INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	BUPRENORFINA	SOMNOLENCIA	A	SNC	LEVE	10	RECUPERA DO COMUN	28%	7	PROBABLE	2
AVA	F	63	DM2 DESCONTROLADA	DM2+ERC.V+HAS	MOXIFLOXACINO	TAQUICARDIA	A	SISTEMA CARDIOVASCULAR	GRAVE	5	RECUPERA ENCONTRAD DO 0	35%	8	POSIBLE	1
ACR	F	55	ENFERMEDAD RENAL CRONICA	DM2+HAS+ERC.V	SALBUTAMOL	TAQUICARDIA	A	SISTEMA CARDIOVASCULAR	GRAVE	9	RECUPERA DO COMUN	20%	5	PROBABLE	2
AEAJ	F	58	DERRAME PLEURAL	HAS+CA DE COLON	BROMURO DE IPRAFATROPIO	TAQUICARDIA	A	SISTEMA CARDIOVASCULAR	GRAVE	11	RECUPERA DO COMUN	4%	10	PROBABLE	2
MVN	F	53	DERRAME PLEURAL	CANCER DE MAMA	BROMURO DE IPRAFATROPIO	TOS NO PRODUCTIVA	A	SISTEMA RESPIRATORIO	LEVE	3	RECUPERA ENCONTRAD DO 0	3%	8	PROBABLE	2
VJR	M	60	HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL	DM2, HAS Y ARTRITIS REUMATOIDE	TELMISARTAN	TOS PRODUCTIVA	A	SISTEMA RESPIRATORIO	LEVE	9	RECUPERA DO COMUN	20%	8	PROBABLE	2
MGD	M	48	TRAUMA CRANEOENCEFALICO	HAS	TRAMADOL	TRANSPIRACION	A	SNS	LEVE	5	RECUPERA ENCONTRAD DO 0	10%	5	PROBABLE	2
CPS	M	35	PERITONITIS	ERC III+HAS+ HIPOPLASIA RENAL	CEFOTAXIMA	VOMITO	A	SISTEMA DIGESTIVO	LEVE	3	RECUPERA ENCONTRAD DO 0	3%	9	PROBABLE	2

**ANEXO 3: ALGORITMO DE NARANJO PARA EVALUAR LA CAUSALIDAD DE LA RAM**

**ALGORITMO DE NARANJO**

<b>ALGORITMO</b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>	<b>SE DESCONOCE</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
¿Existen informes previos concluyentes sobre la RA?	+1	0	0	
La RA ¿aparecio despues de administrarse el farmaco sospechoso?	+2	-1	0	
La RA ¿mejoro al interrumpirse el tratamiento o al administrar un antagonista especifico?	+1	0	0	
¿Reaparecio la RA cuando se readministró el farmaco?	+2	-1	0	
¿Existen causas alterntivas que puedan causar la RA?	-1	+2	0	
¿Ocurrio la RA despues de administrar un placebo?	-1	+1	0	
¿Se determino la presencia del farmaco en sangre u otros liquidos biologicos en concnetraciones toxicas?	+1	0	0	
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0	
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0	
¿Se confirmó la RA mediante pruebas objetivas?	+1	0	0	
<b>PUNTAJES (SEGURA: &gt;9) (PROBABLE: 5-8) (POSIBLE: 1-4) (IMPROBABLE: 0)</b>				<b>RESULTADO</b>

## ANEXO 4: ALGORITMO DE ALDEN, PARA LA EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD DEL SINDROME DE STEVENS JOHNSON.

**Table 5** Details of the algorithm of drug causality for epidermal necrolysis (ALDEN)

Criterion	Values	Rules to apply	
Delay from initial drug component intake to onset of reaction (index day)	Suggestive +3	From 5 to 28 days	-3 to 3
	Compatible +2	From 29 to 56 days	
	Likely +1	From 1 to 4 days	
	Unlikely -1	>56 Days	
	Excluded -3	Drug started on or after the index day	
		In case of previous reaction to the same drug, only changes for: Suggestive: +3: from 1 to 4 days Likely: +1: from 5 to 56 days	
Drug present in the body on index day	Definite 0	Drug continued up to index day or stopped at a time point less than five times the elimination half-life <sup>a</sup> before the index day	-3 to 0
	Doubtful -1	Drug stopped at a time point prior to the index day by more than five times the elimination half-life <sup>a</sup> but liver or kidney function alterations or suspected drug interactions <sup>b</sup> are present	
	Excluded -3	Drug stopped at a time point prior to the index day by more than five times the elimination half-life <sup>a</sup> , without liver or kidney function alterations or suspected drug interactions <sup>b</sup>	
Prechallenge/rechallenge	Positive specific for disease and drug: 4	SJS/TEN after use of same drug	-2 to 4
	Positive specific for disease or drug: 2	SJS/TEN after use of similar <sup>c</sup> drug or other reaction with same drug	
	Positive unspecific: 1	Other reaction after use of similar <sup>c</sup> drug	
	Not done/unknown: 0	No known previous exposure to this drug	
	Negative -2	Exposure to this drug without any reaction (before or after reaction)	
Dechallenge	Neutral 0	Drug stopped (or unknown)	-2 or 0
	Negative -2	Drug continued without harm	
Type of drug (notoriety)	Strongly associated 3	Drug of the "high-risk" list according to previous case-control studies <sup>d</sup>	-1 to 3
	Associated 2	Drug with definite but lower risk according to previous case-control studies <sup>d</sup>	
	Suspected 1	Several previous reports, ambiguous epidemiology results (drug "under surveillance")	
	Unknown 0	All other drugs including newly released ones	
	Not suspected -1	No evidence of association from previous epidemiology study <sup>d</sup> with sufficient number of exposed controls <sup>e</sup>	
		Intermediate score = total of all previous criteria	-11 to 10
Other cause	Possible -1	Rank all drugs from highest to lowest intermediate score	-1
		If at least one has an intermediate score >3, subtract 1 point from the score of each of the other drugs taken by the patient (another cause is more likely)	
Final score -12 to 10			

<0, Very unlikely; 0-1, unlikely; 2-3, possible; 4-5, probable; ≥6, very probable.

ATC, anatomical therapeutic chemical; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA  
SECRETARIA DE DOCENCIA  
JEFATURA DE LA LICENCIATURA

Fecha: 25 de mayo de 2022  
Asunto: VOTOS APROBATORIOS  
Medio de Notificación: Electrónica  
Folio: FF/D/SD/JLF/33/2022

**DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE**  
**DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES**  
**U.A.E.M**  
**PRESENTE**

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis **“Identificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en pacientes hospitalizados del Servicio de Medicina Interna en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” Cuernavaca Morelos”** presentada por el pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia. **C. Alejandro Hernández Espejel, (20161007034)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**Jurado**

**Firma**

Dra. María de Lourdes Rodríguez Fragoso

\_\_\_\_\_

Dra. Mónica Viviana Martínez Martínez

\_\_\_\_\_

L.F. Ana Laura Mateos Correa

\_\_\_\_\_

Dr. Germán Bernal Fernández

\_\_\_\_\_

L.F. Katia Yulibeth Bustamante Ríos

\_\_\_\_\_



**ATENTAMENTE**  
**“POR UNA HUMANIDAD CULTA”**

**M.P.D. Reyna América Serrano López**  
**Secretaria de Docencia**

Cp Archivo  
Cp. Bdm



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2022-05-25 16:18:21 | Firmante

il6dHtEFIE6AGdOEFzDT4DCLjGQYzWc4XI7u7AmI2UhNkEFLjvDtJanVdAO7Q72H7GmzidQTMkoFiA71EIFPGfJNjN0hFyQMxOrtsCZWKIR2XMB+ffhflm9oDRs8u3FSPUshhSel5qIUiy2poCkz/WADixM6rfe3b3vwbmm20UNVHfy+ZtLpUd/KQpk09Ri16xUoEVnexL3JeKo9ZDCmSf/haHM25+pNtLmFKXZ7olsn25UoD+KL40GVQIBBWP01cR0Eex5wCCZ5ntrwnvsQXHG7ZEgnPbd8tZMbE4AbhnDT/rD/BCaX/7jErkgG6Hwx0FfmyFmNgOt2ip9RYPuHQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



NWilkF8Y5

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/wp0qr2keQDYQ2q7CVRcssPsZPzLuk4po>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**ANA LAURA MATEOS CORREA | Fecha:2022-05-27 15:37:08 | Firmante**

tpPlludmX4P9rimDfcGslKYqJnHT9iE2ebLPN1UFJmE5KUij4SPDzkXrU6R9QCfAwUf+YlMt1aw8NaMEctllU1aiTLp4G0WE2xn1qp3X83LYw2SDrg/FXJT8bEtgKfYFkmgXtEkwQd76r4+trllEef5Cbao0Efg5JCZ6OJ2ye26QBqS38UQHDTI8SRGfD+Dw1qdFZA84QtFvHgG4zczYsWp30KPVHozXzU7nbVUNOISHE3I4M1JFI/ABSUUU6M5vsf0BEwzpAUv3qtJQefZNoIKzIzA+TqLjxipNK3GB84pBYkYb4EUip11WOvFfgVpvmrOtvAybXc7SEQ/+ShLgRjw==

**GERMAN BERNAL FERNANDEZ | Fecha:2022-05-30 12:18:18 | Firmante**

mOfcLO7GtdKG9OoWpDqSiJrsphUVuE1vTg8o2nDTwq+Tis5xmD81UytZAtFP/q2p5P0PMgU2XWoHDMpljBi065f9ugiDucO5pqvWvNldUrYBkHYVgmLz3I1pZFvgcNcEyJ5HZ7HEp7AR3Cw9qgpCuCxiYFDmmlEwDEueoFVtSDdDnTZFAW8UDjtwODcJ9wyxMkLk4qFYdlqcMLRgAyDT5EP2sz52I/pOwMNU5+YoXm9mA59UjrRL1AzoltS5AGOO0aT9n9JlgwrbSw8gt0t5sBitWruvy5e+2+Z74RNS/YK5Vru+qFf0d8EFcx2em3TONWJ583KIKEhvAGfo7wA==

**MONICA VIVIANA MARTINEZ MARTINEZ | Fecha:2022-05-30 21:22:45 | Firmante**

aEPKCoRf2Dsgs5ro1unyV0h3QbHfS4boOXo4FiDhqs7V9cLNvbWczQfsk14kyoLANCs+uCErY2xUyXiDERKAA7qxVLe2pllkh77rsax2TzrvnuwqbtwBSM0o9IwZpfUQNBC+FrU2RnKyWHmAYRex66AzR7rdUTo4wLg3nZzrIMLq4CbpAvlyWmLScQOGvzl+igU9/XPyUq9KAFm1OuVEQlvLHbcEnSqmFY6RMBf16Shocrs6nZJ4a6He/rUvldxs2f2x4HhLU5dXsYcwG1z5noZy6d+4k9EiZEDp7bUDGObuS7a2oj94wljHObX5OIGo31kWQKQJNHEelEKNArA==

**KATIA YULIBETH BUSTAMANTE RÍOS | Fecha:2022-05-30 22:44:28 | Firmante**

bqUDENDOVIqhyiQGL69GVikm1ieM4i6J/vnT2KsGy9JDSGfmlLkTPTYzBebI8HdEa3/URlqks5xEbOYPFzZlq0H0FqHhe6zb4UOB0RrhKgw/PaO2itVehqvkKWWi8D+2d0qjxmnZSVh7CuLLI2q3BH/+7sEXzovG0A7000gYQMPkZy74/YHEmaqplI86GbkqbVehbTII4zVYLQqJ8Nb1T5CzRpYnkADY7vM1ji4ua4tYm8wBa4NVb/xp/Y3Rgxt2xjoU0xUBBD6M0QYEU MI97/PLPHvdmlQlyX6OhhbX/irgq1mV2tR2fn4/TJWkFodGwKxWyiNuTZ+9G0L124XFw==

**MARIA DE LOURDES RODRIGUEZ FRAGOSO | Fecha:2022-06-01 18:38:42 | Firmante**

mplOnkACMs4gVfO08nL0aBhTPcreLJo/c3JtdTfxbQfjngYEdXE05MoZELyv3/spLLhz81snrnqhdK4OWXoffpkKBB+/LgCFUUh2cPffQyFETiHHR23IXqWsdmngSDgBGVlwyZzCxBR4ZkYPdxQlqcdUXI7C/GHrC5PCmUZ8V5i1FXJXw2+WpP29KVOo4tkBiR8VybOHgdsJcSOD3Y1rNaUkA4vWMYCe1hTHSXY6MOfgji0TnbUp4YeOFECWpK57wgDTAWCO AkdTC55K1APn6ZFrz9eou1EilxDRDEa6ENYMGkTsJI87uyiPwzGPcWLxZePbP+QzvdwrrrHXA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



G24f6C3QJ

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/rq8QpyZZBoQoGqu137ZBMV2bde3W3nj5>

