

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

Evaluación de riesgo del uso de heparinas de bajo peso molecular en pacientes del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

ROSSINA NICOLETTE ESPÓSITO COLÓN

Guatemala
2009

Evaluación de riesgo del uso de heparinas de bajo peso molecular en pacientes del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

Evaluación de riesgo del uso de heparinas de bajo peso molecular en pacientes del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Trabajo de investigación presentado por

ROSSINA NICOLETTE ESPÓSITO COLÓN

para optar al grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica

Guatemala
2009

ÍNDICE

LISTA DE TABLAS	vii
LISTA DE GRÁFICAS	viii
LISTA DE ILUSTRACIONES	viii
RESUMEN	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO CONCEPTUAL	
A. Antecedentes del problema	3
B. Justificación	5
C. Planteamiento del problema	6
D. Alcance	6
E. Limitantes	7
III. MARCO TEÓRICO	8
IV. MARCO METODOLÓGICO	
A. Objetivos	15
B. Variables	16
C. Población y muestra	17
D. Procedimiento	17
E. Diseño de investigación	18
F. Análisis estadístico	19
V. MARCO OPERATIVO	
A. Recabación y tratamiento de datos	20

B. Recursos	
1. Recursos Humanos	20
2. Recursos Materiales	21
VI. RESULTADOS	22
VII. DISCUSIÓN	35
VIII. CONCLUSIONES	43
IX. RECOMENDACIONES	45
X. BIBLIOGRAFÍA	46
XI. ANEXOS	50

LISTA DE TABLAS

No.	Nombre	Página
1	Clasificación de pacientes por sexo	22
2	Cantidad de pacientes incluidos y excluidos del estudio	23
3	Clasificación de razones de exclusión	24
4	Clasificación de pacientes por edad	25
5	Medicamentos del Anexo No. 2 que se encontraron prescritos juntamente con Tinzaparina	26
6	Clasificación de pacientes por respuesta hepática al usar Tinzaparina	27
7	Costo de pruebas de laboratorio del Perfil Hepático	30
8	Costo de pruebas de laboratorio del Panel de Hepatitis	30
9	Costo de pruebas de laboratorio inmunológicas	31
10	Costo de ultrasonido hepático	31
11	Costo de una dosis de Tinzaparina	31
12	Costo de un día de hospitalización	32
13	Tiempo promedio para obtener resultados de las pruebas de laboratorio del Perfil Hepático	32
14	Tiempo promedio para obtener resultados de las pruebas de laboratorio del Panel de Hepatitis	33
15	Tiempo promedio para obtener resultados de las pruebas de laboratorio inmunológicas	33
16	Tiempo promedio para obtener resultados de un ultrasonido hepático	33
17	Análisis del costo del plan de acción que se utiliza en el Hospital General de Enfermedades del IGSS al presentarse un paciente con transaminasas elevadas.	34
18	Resultados obtenidos en el perfil hepático de los pacientes antes de empezar el tratamiento con Tinzaparina.	48
19	Resultados obtenidos en el perfil hepático de los pacientes después de una semana de estar en tratamiento con 3,500 UI de Tinzaparina cada 24 horas	50
20	Pacientes que presentaron elevación leve de transaminasas	52

LISTA DE GRÁFICAS

No.	Nombre	Página
1	Clasificación de pacientes por sexo	22
2	Cantidad de pacientes incluidos y excluidos del estudio	23
3	Clasificación de razones de exclusión	24
4	Clasificación de pacientes por edad	25
5	Medicamentos del Anexo No. 2 que se encontraron prescritos juntamente con Tinzaparina	26
6	Clasificación de pacientes por respuesta hepática al usar Tinzaparina	27

LISTA DE ILUSTRACIONES

No.	Nombre	Página
1	Plan de acción que se utiliza en el Hospital General de Enfermedades del IGSS al presentarse un paciente con transaminasas elevadas.	28
2	Plan de acción farmacéutico que se utiliza en el Hospital General de Enfermedades del IGSS al presentarse un paciente con transaminasas elevadas.	29

RESUMEN

El principal objetivo de este trabajo de investigación es poder evaluar el riesgo del uso de heparinas de bajo peso molecular en pacientes del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, y la importancia del Farmacéutico dentro del hospital. En el IGSS, la heparina de bajo peso molecular de elección es la Tinzaparina, por lo que para se estudió si el uso de 3,500 UI cada 24 horas de Tinzaparina eleva los niveles de transaminasas tres veces por encima del límite máximo normal y se determinó la incidencia con la que este efecto adverso se presenta. Con el uso de una hoja de recolección de datos, se recabaron todos los datos por medio de la revisión de las historias clínicas de los pacientes.

Los datos de interés en las historias clínicas eran los niveles de las enzimas hepáticas Alanina Aminotransferasa (ALT) y Aspartato Aminotransferasa (AST). Estos datos se recolectaron al momento que el paciente iniciara su tratamiento con Tinzaparina y al cumplir una semana de estar en Tratamiento.

Se consideraron otros aspectos en las historias clínicas de los pacientes los cuales se consideraban razones para excluir a pacientes del estudio. Por esto se excluyó el 42% del total de la población analizada. De este 42% el 2% fue excluido por que la frecuencia de la dosis de Tinzaparina era mayor que la establecida para este estudio; 8% fue excluido porque sus niveles de transaminasas no se encontraban dentro de los límites normales al momento de iniciar el tratamiento; 8% fue excluido porque no cumplió con al menos una semana de tratamiento; 13% fue excluido porque eran pacientes oncológicos; 15% fue excluido porque padecían de insuficiencia renal crónica; 26% fue excluido porque se encontraba fuera del rango de edad y 28% fue excluido porque se encontraban recibiendo medicamentos que también podían llegar a elevar las transaminasas 3 veces por encima del límite mayor normal.

El 28% de la población incluida en el estudio presentó elevación de transaminasas, pero no fue una elevación de 3 veces por encima del límite mayor normal. De esto se puede concluir que las transaminasas si estaban en proceso de elevarse, pero para llegar a un límite de 3 veces el valor normal se necesitaba un mayor tiempo de exposición al medicamento.

Se estableció un plan de acción farmacéutico para tratar a los pacientes con transaminasas elevadas para sustituir al plan de acción que actualmente se utiliza en el Seguro Social, representando un ahorro del 85% del costo del plan actual. De igual forma se recomendó la implementación de un plan de control de función hepática para pacientes que vayan a empezar un tratamiento con Tinzaparina, y se realizó un análisis de costos, determinando que al implementar este plan se puede llegar a tener un ahorro del 99.66% del costo actual.

I. INTRODUCCIÓN

Entre los principales anticoagulantes utilizados en la actualidad, se encuentra la Tinzaparina, la cual es una heparina de bajo peso molecular. Ésta obtiene su nombre de la heparina no fraccionada, la cual por medio de una reacción de despolimerización se divide en fracciones más pequeñas, pero siempre con la propiedad de inhibir la antitrombina III, sobre los factores de coagulación activados Xa y IIa. Las principales indicaciones para las cuales se administra Tinzaparina es poder disminuir, en pacientes no quirúrgicos y prevenir, en pacientes quirúrgicos, el riesgo de sufrir un evento tromboembólico. Para el tratamiento de trombosis venosa, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar se deben utilizar dosis mayores que las utilizadas en las indicaciones anteriores. Este medicamento no está aprobado para tratar pacientes de alto riesgo con inestabilidad hemodinámica (embolismo pulmonar grave).

En el 13% de los casos de pacientes que se encuentran bajo tratamiento médico con Tinzaparina se ha observado una elevación de transaminasas hasta tres veces el límite normal. Este efecto es, usualmente, reversible, pero si no se controla puede llegar a causar un fallo hepático. ^(6, 20,21)

Mediante este trabajo de investigación se evaluará el riesgo del uso de heparinas de bajo peso molecular, específicamente la incidencia con la que se presenta la elevación de las transaminasas relacionado al uso de 3,500 UI cada 24 horas de Tinzaparina, así como la importancia del papel del farmacéutico dentro del hospital. Para llevarlo a cabo se hará referencia a investigaciones y trabajos realizados con anterioridad, relacionados con la terapia con anticoagulantes y los problemas que esta terapia conlleva o relacionados con el análisis de problemas relacionados con el medicamento. Se analizarán artículos científicos y textos disponibles en Guatemala,

así como el estudio de la historia clínica de los pacientes que se encuentran bajo tratamiento. La investigación será dirigida a pacientes de medicina interna que se encuentran hospitalizados en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y que se encuentran bajo tratamiento médico con Tinzaparina.

II. MARCO CONCEPTUAL

A. Antecedentes del problema

Los pacientes que padecen de una enfermedad médica aguda, como es el caso de los pacientes hospitalizados, tienen un mayor riesgo de desarrollar una afección tromboembólica debido a su poca movilidad ya que la mayoría de estos pacientes tienen indicaciones de quedarse en reposo. Es por esto la importancia que estos pacientes reciban un tratamiento profiláctico con un medicamento anticoagulante que reduzca el riesgo de formación de trombos y de un episodio tromboembólico.

Las heparinas de bajo peso molecular, se comenzaron a estudiar en la década de los 70 a raíz de sus características particulares y sus potenciales ventajas: vida media más larga así como disminución en los requerimientos de monitoreo de laboratorio, y como consecuencia disminución de los tiempos de internación de los pacientes. También se han estudiado en la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica dado sus ventajas potenciales frente a otros tratamientos anticoagulantes.⁽¹³⁾

Actualmente, existe una amplia selección de estudios en los cuales se evalúa la eficacia de las heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de las afecciones tromboembólicas, así como el estudio de sus principales reacciones adversas. Estos estudios se realizan ya que es de mucha importancia saber los múltiples efectos adversos que estos medicamentos presentan, para tomar medidas preventivas y tener un mayor control de estos pacientes, y más aún, en pacientes de alto riesgo.^{(6,}
20, 7, 2, 18, 13, 12, 17, 22, 1, 9, 8, 24)

Estudios previos evidencian cómo el uso de las heparinas de bajo peso molecular, a pesar de ser relativamente seguras, conllevan a la elevación de los niveles de transaminasas. En los reportes se expresa que una elevación de tres veces los límites normales (que se considera como una elevación significativa) ocurre en 5% al 13% de los pacientes recibiendo heparinas de bajo peso molecular aprobadas por la FDA,

como son la enoxaparina, la deltaparina y la tinzaparina. La elevación de las transaminasas ocurre por la inflamación hepática que se presenta por los efectos tóxicos que las heparinas producen. Esta inflamación y consecuente elevación de transaminasas refleja una lesión hepática, mas no está asociada a colesteasis. ⁽²⁾

Las heparinas de bajo peso molecular son ampliamente utilizadas como tratamiento de enfermedades tromboembólicas. Se utilizan principalmente en la prevención de Trombosis Venosa Profunda, Embolismo Pulmonar, Síndrome Coronario y Angina de pecho. Actualmente, las heparinas de bajo peso molecular han demostrado ser eficaces y seguras y al demostrarse esto, la heparina no fraccionada ha sido paulatinamente desplazada. Esto se determinó por varios estudios realizados donde se demostró que para las afecciones mencionadas anteriormente el tratamiento de elección es heparinas de bajo peso molecular. La incidencia de reacciones adversas al medicamento causadas por heparinas de bajo peso molecular fue de 10.5%, ocurriendo en 22 casos durante el tratamiento preventivo. De los 335 pacientes que recibieron tratamiento con heparinas de bajo peso molecular, 35 presentaron reacciones adversas al medicamento. Las reacciones adversas fueron clasificadas como serias en 11 casos (31.4%), siendo clasificadas así porque aumentaron el tiempo de hospitalización de los pacientes. Las reacciones reportadas fueron 15 casos de eventos hemorrágicos, 13 casos de trombocitosis, 4 casos de Trombopenia y un caso lesión hepática. ^(18, 8)

En el año 2001, se reportó en un estudio 2 casos de hepatotoxicidad inducida por heparinas de bajo peso molecular. Una mujer de 26 años y un hombre de 33 años fueron medicados con heparinas de bajo peso molecular para tratar embolia pulmonar e infarto cerebral respectivamente. Ambos desarrollaron un deterioro en las pruebas de funciones hepáticas, días después de comenzar con su tratamiento. El deterioro en las pruebas hepáticas fue asociado con la reducción de la actividad de las células C3. Sus funciones hepáticas fueron recuperadas en un período de 2 a 3 meses después que el tratamiento con heparina de bajo peso molecular fue discontinuado. ⁽¹²⁾

La hepatotoxicidad inducida por heparina es bien conocida en la literatura, pero raramente reconocida clínicamente. Dos casos fueron recientemente reportados en el artículo por Al-Mekhaizeem KA, *Heparin-induced hepatotoxicity*. En el primer caso, niveles de transaminasas elevadas se presentaron después de 4 días de terapia con heparina. En el segundo caso, las transaminasas se elevaron después de únicamente 8 horas de tratamiento con heparina, por lo que se debe tener una mayor monitorización en estos tratamientos. ⁽¹⁷⁾

B. Justificación

El uso de heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica es ahora ampliamente aceptado, y debido a que ha demostrado tener una mejor respuesta en los pacientes y varias ventajas, como predictibilidad dosis respuesta, disminución en los requerimientos de laboratorio y una posología mucho más cómoda (una o dos veces al día, vía subcutánea), ha venido a sustituir el uso de heparina no fraccionada. ^(18, 13)

Varios estudios clínicos han descrito la asociación de anticoagulantes como heparinas de bajo peso molecular con la elevación asintomática de las transaminasas en suero, hepatitis clínica significativa y fallo hepático. ⁽²⁾

Debido a que el número de pacientes que reciben tratamiento con heparinas de bajo peso molecular, como la Tinzaparina, ha aumentado, el daño hepático como efecto adverso está ahora presentándose con mucha mayor frecuencia. ⁽²⁾

En Guatemala, no existen estudios previos del efecto hepatotóxico que las heparinas de bajo peso molecular pueden llegar a tener, en especial la Tinzaparina, que es la heparina de bajo peso molecular de elección que se utiliza en el Instituto Guatemalteco de Seguridad social. Por esto se considera necesario realizar un estudio de los pacientes hospitalizados en el Hospital General de Enfermedades del Seguro Social, que reciben 3,500 UI cada 24 horas de Tinzaparina como tratamiento para

afecciones tromboembólicas, observando el comportamiento de las transaminasas para poder determinar si se está presentando hepatotoxicidad inducida por el medicamento, y así también poder tener la incidencia con la cual se presenta este efecto adverso y poder promover un mejor control en los pacientes. De igual forma es de suma importancia la realización de este estudio para poder prevenir que el paciente pueda llegar a tener, no solamente elevación de las transaminasas, sino una inflamación hepática severa o incluso fallo hepático. Este control en los pacientes se llevará a cabo mediante planes de acción farmacéuticos, en donde estos sean los encargados de vigilar las posibles reacciones adversas para poder prevenir un daño más severo en los pacientes.

Conocer la incidencia con la que este efecto adverso se presenta servirá para poder implantar medidas de control en los pacientes y poder evitar que los pacientes que presenten transaminasas elevadas puedan llegar a tener daño hepático más severo. ⁽²⁾

C. Planteamiento del problema

¿Cuál será la incidencia de la alteración de las transaminasas tres veces por encima de lo normal en los pacientes entre 18 y 70 años hospitalizados en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, que se encuentran en tratamiento con 3,500 UI cada 24 horas de Tinzaparina, que no padecen insuficiencia renal, que no pertenecen al servicio de Oncología y cuyos niveles de transaminasas se encontraban dentro de los límites normales antes del inicio del tratamiento?

D. Alcance

1. Pacientes que se encuentran bajo tratamiento médico con 3,500 UI cada 24 horas de Tinzaparina.

2. Pacientes cuyo tratamiento con Tinzaparina tenga al menos una semana de duración.
3. Pacientes de los servicios de Medicina Interna hospitalizados en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. No se tomarán en cuenta los pacientes de Cuidados Intermedios y Cuidados Intensivos.
4. Pacientes cuyas transaminasas se encontraban en niveles normales antes de cumplir 4 días con el tratamiento con Tinzaparina.
5. Pacientes cuyas transaminasas se encuentren en niveles tres veces por encima del límite normal después de una semana de estar bajo tratamiento médico con Tinzaparina.

E. Limitantes

1. El tratamiento debe ser por lo menos de una semana de duración.
2. Pacientes que se encuentren dentro del rango de edad comprendido entre 18 y 70 años.
3. Los pacientes no deben estar bajo tratamiento médico con algún medicamento que tenga como reacción adversa la elevación de las transaminasas tres veces por encima del valor normal (Anexo No. 2)
4. Los pacientes no deben tener antecedentes de enfermedad hepática.
5. Pacientes que no padezcan de Insuficiencia Renal.
6. Pacientes que no sean de la unidad de Oncología.

III. MARCO TEÓRICO

A. Hemostasia

Cuando ocurre una lesión en uno de los vasos sanguíneos, generalmente ocurre una fuga de sangre por esta lesión. A esto se le conoce como hemostasia. Las plaquetas se agrupan en la lesión para poder formar el tapón hemostático primario y así evitar que la fuga continúe. Este tapón estimulará a los factores de coagulación para que generen un coagulo de fibrina que va a ayudar al grupo de plaquetas. Después, cuando la herida logra cicatrizar, tanto el tapón primario como el coagulo de ayuda se deshacen.⁽³⁾

La sangre puede pasar rápidamente de estado líquido a estado sólido formando coágulos por medio de un proceso altamente complejo conocido como la cascada de coagulación. En esta cascada, se activan y aglomeran las plaquetas para después formar la trombina. Esta desencadena la formación de fibrina, encargada de estabilizar al coagulo. Para que las plaquetas empiecen el proceso de aglomeración, se activan por la lesión vascular y pasan por tres fases:

- Se adhieren al sitio donde se llevó a cabo la lesión
- Liberan gránulos intracelulares, los cuales ayudan a la formación del tapón hemostático primario.
- Se agrupan y se da la agregación plaquetaria.

Ya formados, si el coagulo se mantiene adherido a la pared del vaso lesionado, se le conoce como trombo, pero una vez entra al torrente sanguíneo, se conoce como émbolo (de donde se deriva el término embolia). Los dos son un potente riesgo para la salud ya que pueden llegar a tapar algún vaso sanguíneo impidiendo el paso de la sangre y por ende la llegada de oxígeno.⁽¹⁹⁾

B. Anticoagulantes

La función principal de los anticoagulantes es la inhibición indirecta de la trombina. Esto quiere decir que indirectamente inhiben la agregación plaquetaria y por ende la formación de trombina. Las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada se encuentran dentro de este grupo, actuando sobre la trombina para inhibir la formación de trombos. ⁽¹⁴⁾

La heparina no fraccionada sufre una reacción de despolimerización que da lugar a moléculas más pequeñas conocidas como heparinas de bajo peso molecular. Existen varios tipos de heparinas de bajo peso molecular, y dependiendo de la reacción de despolimerización que sufra la heparina no fraccionada, va a ser la heparina de bajo peso molecular que se obtenga. ⁽²⁴⁾

Debido a que estas heparinas son las pequeñas que la heparina no fraccionada, estas se van a unir menos a las células, provocado que se mantengan más tiempo en el sistema. Esto ayuda a una mejor absorción (la cual también se da con la administración subcutánea), una mejor relación dosis-respuesta, un mejor horario de administración, no requieren monitorización y presentan una disminución en las reacciones adversas. ⁽²⁴⁾

El uso primordial que se les da a las heparinas de bajo peso molecular es para poder tratar o prevenir afecciones tromboembólicas ya que han demostrado ser igual de efectivas (algunas han demostrado ser mejores) que la heparina no fraccionada para el tratamiento de estas enfermedades, así como el tratamiento de la angina inestable. ⁽²⁴⁾

C. El Hígado

El hígado es el órgano interno más grande del cuerpo el cual está formado de dos lóbulos: el izquierdo y el derecho, siendo este último el de mayor tamaño. Por el hígado pasa la vena portal que es la encargada de transportar los distintos compuestos absorbidos en el estómago y el intestino y también pasa la arteria hepática, que transporta hasta un 25% del gasto cardíaco y oxigena los tejidos del hígado. Los ductos biliares salen del hígado y llegan a encontrarse entre sí para poderse unir como uno solo al ducto cístico que sale de la vesícula biliar. Todo esto forma un conducto el cual llega al duodeno para poder descargar la bilis.⁽⁴⁾

Una de las principales funciones del hígado es almacenar y biotransformar sustancias que recibe por la vena portal y la arteria hepática. Éste también es el encargado de producir y regular sustancias como la albumina, el fibrógeno y proteínas de la coagulación. El hígado también regula los azúcares y los aminoácidos, y cuando no hay ingesta de estos, el hígado toma glucógeno de su reserva y produce glucosa y proteínas para producir aminoácidos. Otra función del hígado es producir la bilis que se encarga de excretar metabolitos al intestino.⁽⁴⁾

D. Transaminasas

Las transaminasas son enzimas hepáticas que están encargadas de la producción de los aminoácidos necesarios para poder sintetizar proteínas hepáticas. La AST o GOT está en su mayor parte dentro de la mitocondria de las células hepáticas, cardíacas, renales, cerebrales, pancreáticas, pulmonares, células del músculo esquelético, leucocitos y glóbulos rojos. La ALT o GPT está en el hepatocito, por lo que se considera más específica para funciones hepáticas.⁽¹⁰⁾

Tanto la AST como la ALT pueden cuantificarse séricamente y se van a encontrar en concentraciones menores a 35 UI/L, pudiendo este valor variar dependiendo de varios factores como el sexo, índice de masa corporal, diferencias étnicas o

variaciones dentro de los mismos laboratorios. Cuando se realiza la cuantificación sérica y hay una elevación de estos valores, esto refleja un daño hepatocelular, aunque no es específico. Las transaminasas pueden elevarse por cualquier proceso inflamatorio o enfermedad hepática. Se debe tomar en cuenta que una elevación de transaminasas no necesariamente implica daño hepático, ya que, en especial la AST, se encuentra en varios tejidos, algún daño en uno de estos tejidos puede provocar la alteración. ^(10, 15)

Muchos de los casos de pacientes con transaminasas elevadas se detectan de manera accidental como por ejemplo al realizarse pruebas de laboratorio por otros motivos como preoperatorios o simples chequeos médicos. Las alteraciones en las transaminasas muchas veces es subestimada en el ambiente clínico y no se le da la importancia que merece ya que los médicos no hacen investigaciones más profundas cuando se topan con estos síntomas, asumiendo que la alteración hepática pudo ser por consumo de alcohol o simplemente la ignoran. ^(10, 23)

Una elevación significativa de las transaminasas (tres veces por encima de lo normal) refleja la posible presencia de inflamación o necrosis hepática y usualmente al proceso de inflamación hepática se le conoce como hepatitis aguda. Cuando la elevación de transaminasas se da por encima de valores de 1000 UI/L, con seguridad se puede afirmar que existe la presencia de una de las siguientes afecciones:

- Hepatitis aguda viral (virus A, B y C, fundamentalmente).
- Hepatitis por fármacos o tóxicos.
- Hepatitis isquémica (fallo cardiocirculatorio agudo).

Los pacientes que presentan este tipo de síntomas se deben investigar aquellas circunstancias que puedan ser la causa. Las posibles causas de una hepatitis viral

podrían ser el uso de jeringas contaminadas, hospitalización reciente, promiscuidad sexual o viajes a zonas endémicas. ^(10, 23)

Cuando se realizan las averiguaciones se debe investigar si el paciente está tomando algún fármaco, ya que casi cualquier fármaco puede producir hepatotoxicidad. De igual forma se tiene que preguntar si el paciente utiliza drogas. ^(10, 23)

E. Fosfatasa Alcalina

Esta es una enzima que se encuentra en la mayoría de los tejidos en el cuerpo humano, pero mayormente está en el hígado. Esta enzima está dentro del grupo que se deriva de la ruptura de células sanguíneas y están relacionadas con la coagulación y el sistema del complemento. ⁽⁴⁾

Los valores normales entre los que tiene que estar la fosfatasa alcalina son entre 30 y 120 UI/L. Estos valores pueden variar dependiendo del laboratorio, del sexo de la persona, de su Índice de Masa Corporal o de su edad. En niños y mujeres embarazadas es normal encontrar niveles de fosfatasa alcalina elevados, pero en personas fuera de estos dos grupos, existen varias razones por las cuales puede haber niveles altos de fosfatasa alcalina: ⁽¹⁵⁾

- Anemia
- Obstrucción biliar
- Enfermedad hepática
- Enfermedad ósea
- Hepatitis, entre otros.

Las razones por las cuales se pueden presentar niveles de fosfatasa alcalina inferiores al rango normal pueden ser desnutrición y deficiencia de proteína. ⁽⁴⁾

F. Gama glutamil transferasa

Esta enzima es una enzima hepática que participa en transferir aminoácidos a través de las membranas celulares. Al igual que las transaminasas y la fosfatasa alcalina, la GGT se utiliza para evaluar problemas o alteraciones en el hígado. Ésta es una enzima muy sensible, especialmente en problemas hepáticos por alcohol. ⁽⁴⁾

Los rangos normales entre los que tiene que estar la GGT son de 1-94 UI/L en los hombres y 5-27 UI/L en las mujeres. Al igual que las otras enzimas, estos límites van a depender del laboratorio y del paciente. Cuando se encuentra elevada la GGT, puede ser por:

- Alcoholismo
- Colestasis
- Cirrosis
- Hepatitis
- Isquemia hepática, entre otros.

G. Heparinas de bajo peso molecular

La heparina es un glucosaminoglucano que se encuentra en los gránulos secretores de las células sebadas. Entre 10 y 15 cadenas de glucosaminoglucanos, cada una de las cuales contiene 200 a 300 U de monosacáridos, se fijan a una proteína central para producir un proteoglucano con una masa molecular de 750,000 a 1,000,000 daltones. Las heparinas de bajo peso molecular tienen una masa molecular de 1,000 a 10,000 y se aíslan a partir de la heparina estándar mediante cromatografía de filtración en gel, precipitación con etanol, o despolimerización parcial con ácido nitroso y otros reactivos química o enzimática. Las heparinas de bajo peso molecular difieren de la heparina estándar y entre sí en sus propiedades farmacocinéticas y mecanismo de acción. La actividad biológica de la heparina de bajo peso molecular por lo general se mide con una valoración de inhibición del factor Xa que es medida por antitrombina. ⁽³⁾

La heparina es la encargada de catalizar la inhibición de las proteasas de la coagulación mediante antitrombina. La antitrombina se sintetiza en el hígado e inhibe los factores de la coagulación activados de las vías intrínsecas, entre ellos trombina, X y IXa. La heparina aumenta la tasa de reacción entre trombina y antitrombina, al servir como catalizador uniendo el inhibidor como la proteasa. ⁽³⁾

Las propiedades farmacocinéticas más predecibles de las heparinas de peso molecular bajo permiten su administración en dosis fijas o ajustadas al peso, en administración subcutánea y una o dos veces al día. Estas heparinas no tienen mayor efecto sobre las pruebas de coagulación, por lo que no es necesario vigilarlas. Los pacientes que padecen Insuficiencia Renal en etapa final requieren una mayor atención y vigilarse midiendo el antifactor a porque ellos pueden prolongar la semivida de la heparina de bajo peso molecular.

IV. MARCO METODOLÓGICO

A. Objetivos

1. Objetivos generales:

- a. Evaluar la incidencia de la elevación de las transaminasas durante el uso de 3,500 UI cada 24 horas de Tinzaparina en pacientes de Medicina interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
- b. Establecer medidas para un mayor control de los pacientes que están recibiendo Tinzaparina.
- c. Evidenciar la seguridad que presenta estar bajo tratamiento médico con Tinzaparina.

2. Objetivos específicos:

- a. Seleccionar las historias clínicas de pacientes del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social que estén bajo tratamiento médico de 3,500 UI cada 24 horas con Tinzaparina.
- b. Examinar los niveles de transaminasas que los pacientes presentan al momento de empezar el tratamiento con Tinzaparina.
- c. Examinar los niveles de transaminasas que los pacientes presentan al momento de cumplir una semana de estar recibiendo Tinzaparina.

- d. Determinar el porcentaje de la población que presenta este efecto adverso.
- e. Comparar el porcentaje de la población que presenta este efecto con estudios clínicos previos para determinar si es un tratamiento seguro para el paciente.
- f. Realizar un análisis costo/beneficio de las medidas de control para los pacientes que presenten transaminasas elevadas.
- g. Revisar el protocolo de medidas de control en pacientes con transaminasas elevadas que actualmente utiliza el Seguro Social.
- h. Implementar un protocolo con las medidas de control que se deben poner en práctica en los pacientes que presenten una elevación leve en las transaminasas.

B. Variables:

1. Independientes:

- a. Uso de Tinzaparina como tratamiento de afecciones tromboembólicas.
- b. Tratamiento que tenga al menos una semana de duración.
- c. Dosis diaria de 3,500 UI de Tinzaparina.

2. Dependientes:

- a. Elevación de las transaminasas tres veces por encima del límite normal, el cual es de 46 para la AST y 66 para la ALT.
- b. Rango de edad comprendido entre 18 y 70 años.

C. Población y muestra:

1. Universo de trabajo:

- a. Pacientes hospitalizados en la sección de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, que se encuentren en tratamiento con Tinzaparina.

2. Muestra:

- a. Todos los pacientes que ingresen en la sección de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en un período de 30 días, que se encuentren dentro del rango de edad entre 18 y 70 años, que empiecen un tratamiento de 3,500 UI cada 24 horas con Tinzaparina y cuyas transaminasas se encontraban en niveles normales antes de comenzar el tratamiento. Estos pacientes no deben de estar con ningún otro medicamento prescrito que eleve los niveles de las transaminasas tres veces por encima de su valor máximo normal (Anexo No. 2), no deben pertenecer al servicio de Oncología y no deben de padecer de fallo o insuficiencia renal ya que esto potencializa las reacciones adversas de las heparinas de bajo peso molecular.

D. Procedimiento

1. Se llevará a cabo una revisión bibliográfica de varios artículos científicos en los cuales se habla acerca del tema que se estudiará en este trabajo de investigación.
2. Se evaluará la historia clínica de los pacientes de Medicina Interna hospitalizados en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, que cumplan con los requerimientos

planteados para este estudio. En las historias clínicas, se tomarán en cuenta los siguientes parámetros:

- a. Edad del paciente.
- b. Dosis de Tinzaparina.
- c. Frecuencia de Tinzaparina.
- d. Duración del tratamiento.
- e. Panel hepático al inicio del tratamiento.
- f. Panel hepático después de al menos una semana de tratamiento.
- g. Que el paciente no esté recibiendo ningún medicamento que eleve las transaminasas tres veces por encima del valor normal (Anexo No. 2).
- h. Que el paciente no padezca de fallo o insuficiencia renal.
- i. Que el paciente no pertenezca a la unidad de Oncología.

E. Diseño de investigación

1. Realizar un estudio de artículos científicos, Textos disponibles en Guatemala, trabajos de investigación realizados con anterioridad y monografías, acerca del tema que se abordará en el presente trabajo de investigación.
2. Evaluar la historia clínica de los pacientes para recabar todos los datos necesarios.
3. Realizar un análisis de los datos utilizando estadística descriptiva.
4. Plantear la discusión de los resultados obtenidos del análisis, las conclusiones y recomendaciones.
5. Entregar el informe final.

F. Análisis Estadístico

Los datos recabados y los resultados serán tratados y presentados mediante estadística descriptiva.

V. MARCO OPERATIVO

A. Recabación y tratamiento de los datos

La recabación de los datos se llevará a cabo mediante la evaluación de la historia clínica de pacientes que están recibiendo tratamiento de 3,500 UI cada 24 horas de Tinzaparina, que se encuentran hospitalizados bajo la especialidad de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Los datos recabados serán tratados con las funciones de análisis estadístico de Microsoft® Excel 2007 y serán presentados mediante tablas y gráficas.

B. Recursos:

1. Recursos Humanos:

- a. Autora: Rossina Nicolette Espósito Colón
- b. Asesora: Dra. Brooke Ramay
- c. Colaboradores:
 - i. Lic. Ruby Alonzo
 - ii. Lic. Clara Gomez
 - iii. Lic. Veronica Marroquín
 - iv. Dr. Roberto Estrada
 - v. Dr. Rixci Ramirez

- vi. Médicos residentes y externos de los servicios de Medicina Interna del Hospital General de enfermedades de Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

2. Recursos materiales:

a. Equipo:

- i. Computadora con Microsoft® Office
- ii. Conexión a Internet
- iii. Impresora

b. Materiales:

- i. Hojas
- ii. Libros de Farmacología
- iii. Artículos científicos

c. Lugar donde se llevará a cabo la investigación:

Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

VI. RESULTADOS

TABLA No. 1

Clasificación de pacientes por sexo

Sexo	Cantidad	Porcentaje
Mujeres	36	39%
Hombres	57	61%

Gráfica No. 1
Clasificación de pacientes por sexo

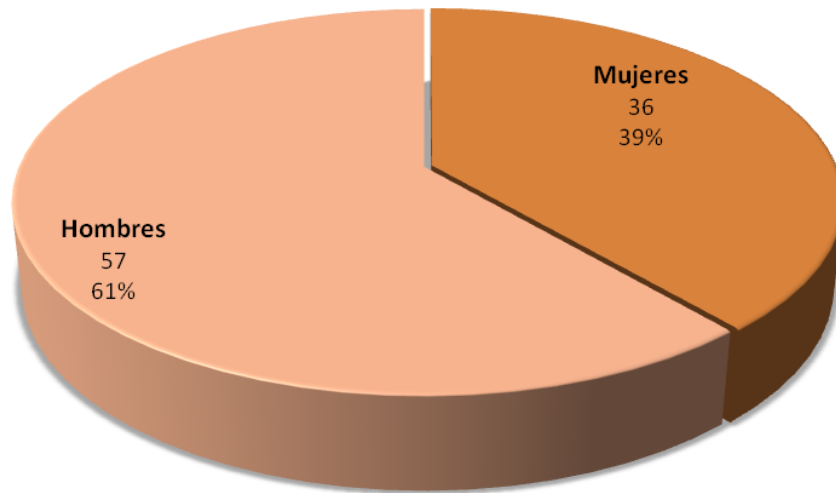


TABLA No. 2

Cantidad de pacientes incluidos y excluidos del estudio.

Pacientes	Cantidad	Porcentaje
Pacientes totales estudiados	93	100%
Pacientes incluidos en el estudio	54	58%
Pacientes excluidos en el estudio	39	42%

Gráfica No. 2
Cantidad de pacientes incluidos y excluidos del estudio.

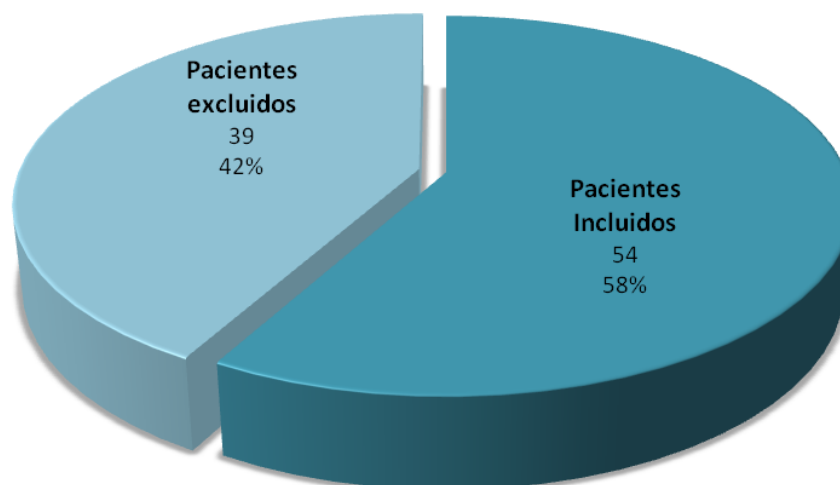


TABLA No. 3
Clasificación de razones de exclusión

Razón de exclusión	Cantidad	Porcentaje de pacientes excluidos
Transaminasas no se encontraban en niveles normales	3	8%
Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica	6	15%
Pacientes que pertenecen a la unidad de Oncología	5	13%
Pacientes que se encontraban fuera del rango de edad	10	26%
Pacientes que les dieron egreso antes de cumplir una semana de tratamiento	3	8%
Pacientes que se encuentran bajo tratamiento con otro medicamento que eleva las transaminasas tres veces por encima de lo normal	11	28%
Frecuencia de Tinzaparina	1	2%

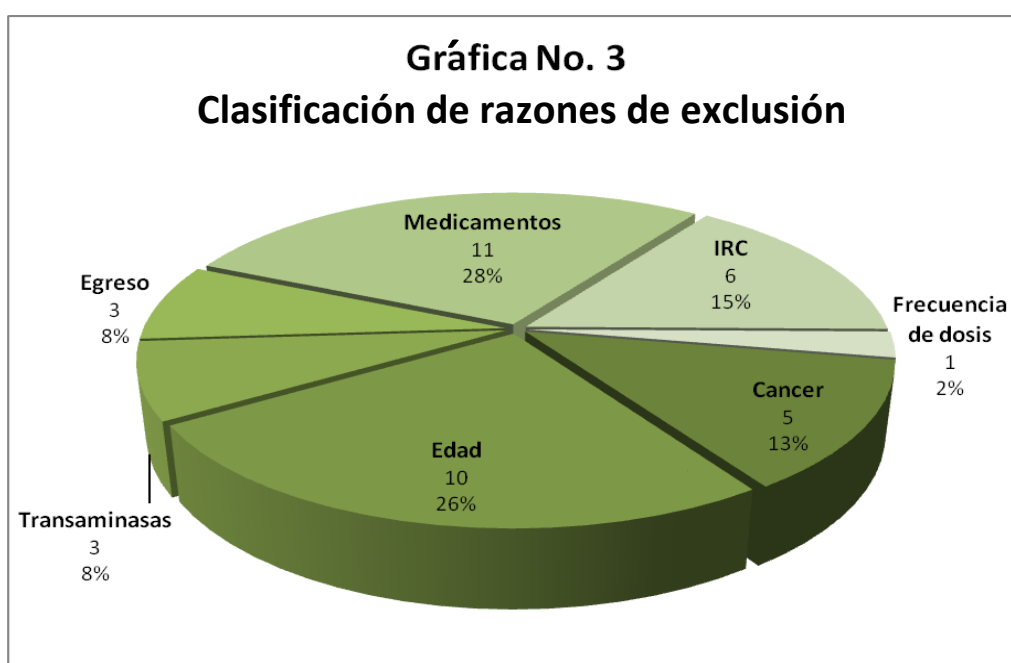


TABLA No. 4
Clasificación de pacientes por edad

Rango de edad	Cantidad	Porcentaje
21-30	1	2%
31-40	4	7%
41-50	17	32%
51-60	11	20%
61-70	21	39%

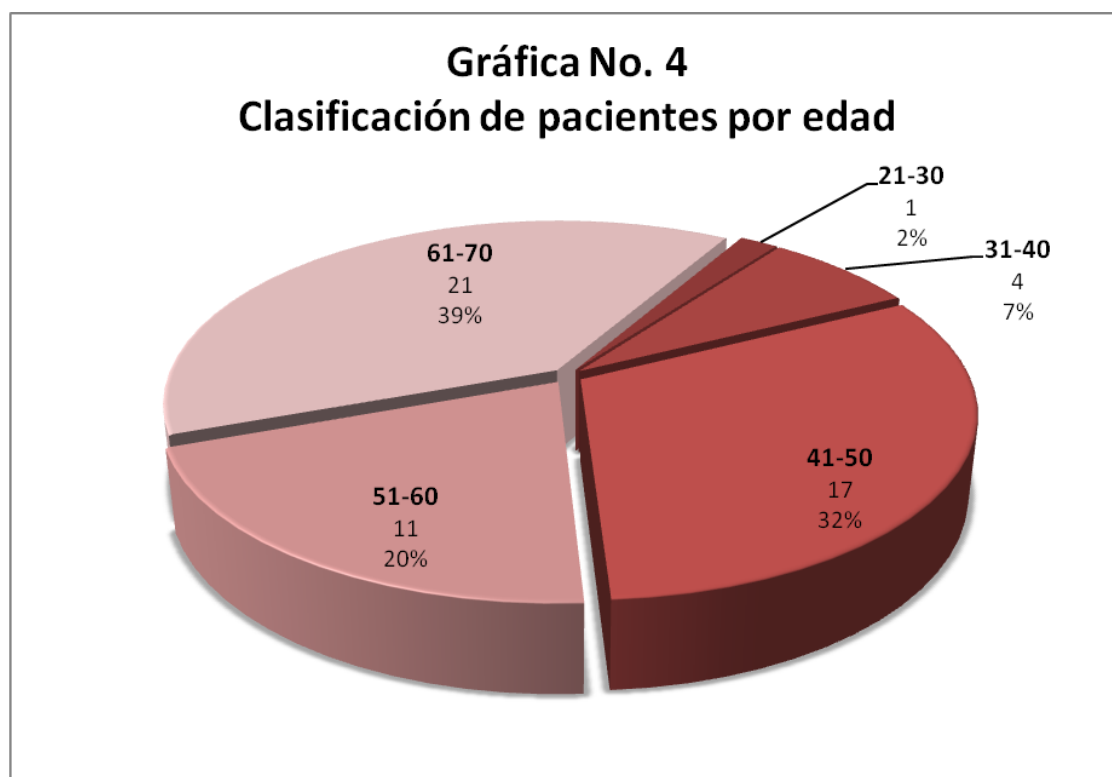


TABLA No. 5

Medicamentos del Anexo No. 2 que se encontraron prescritos juntamente con Tinzaparina

Medicamentos	Cantidad	Porcentaje
ASA	7	70%
Acetaminofén	4	30%

Gráfica No. 5
Medicamentos del Anexo No. 2 que se encontraron prescritos juntamente con Tinzaparina

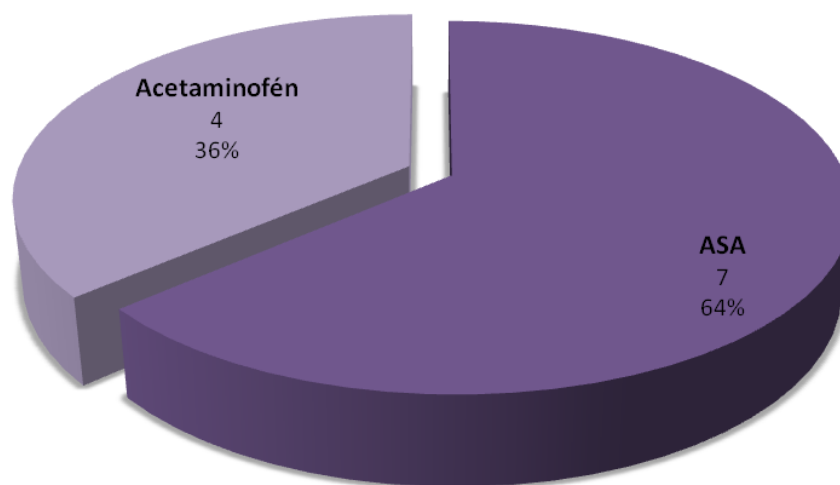


TABLA No. 6

Clasificación de pacientes por respuesta hepática al usar Tinzaparina

Respuesta hepática	Cantidad	Porcentaje
Niveles normales de transaminasas	39	72%
Elevación leve de transaminasas	15	28%

Gráfico No. 6
Clasificación de pacientes por respuesta hepática al usar Tinzaparina

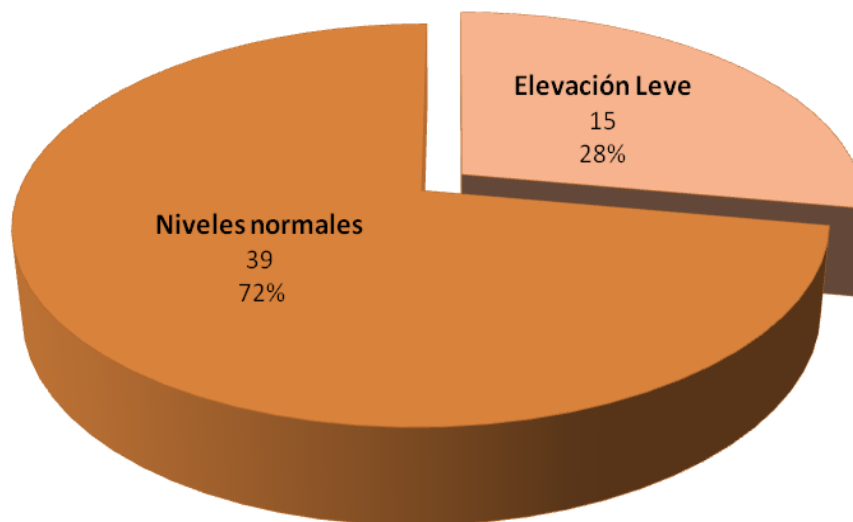


Ilustración No. 1

Plan de acción que se utiliza en el Hospital General de Enfermedades del IGSS al presentarse un paciente con transaminasas elevadas.

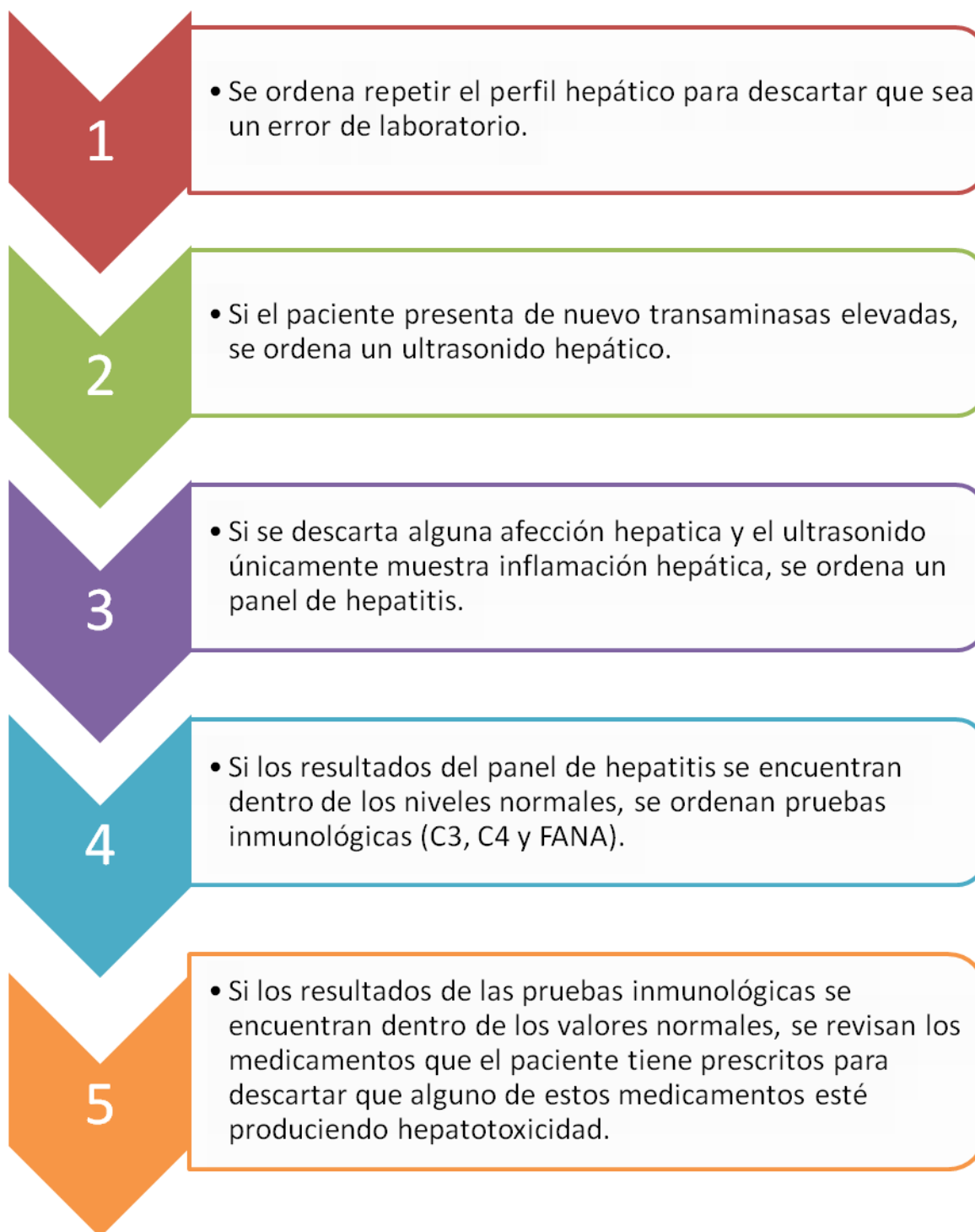


Ilustración No. 2

Plan de acción farmacéutico que debería realizarse al presentarse un paciente con transaminasas elevadas.

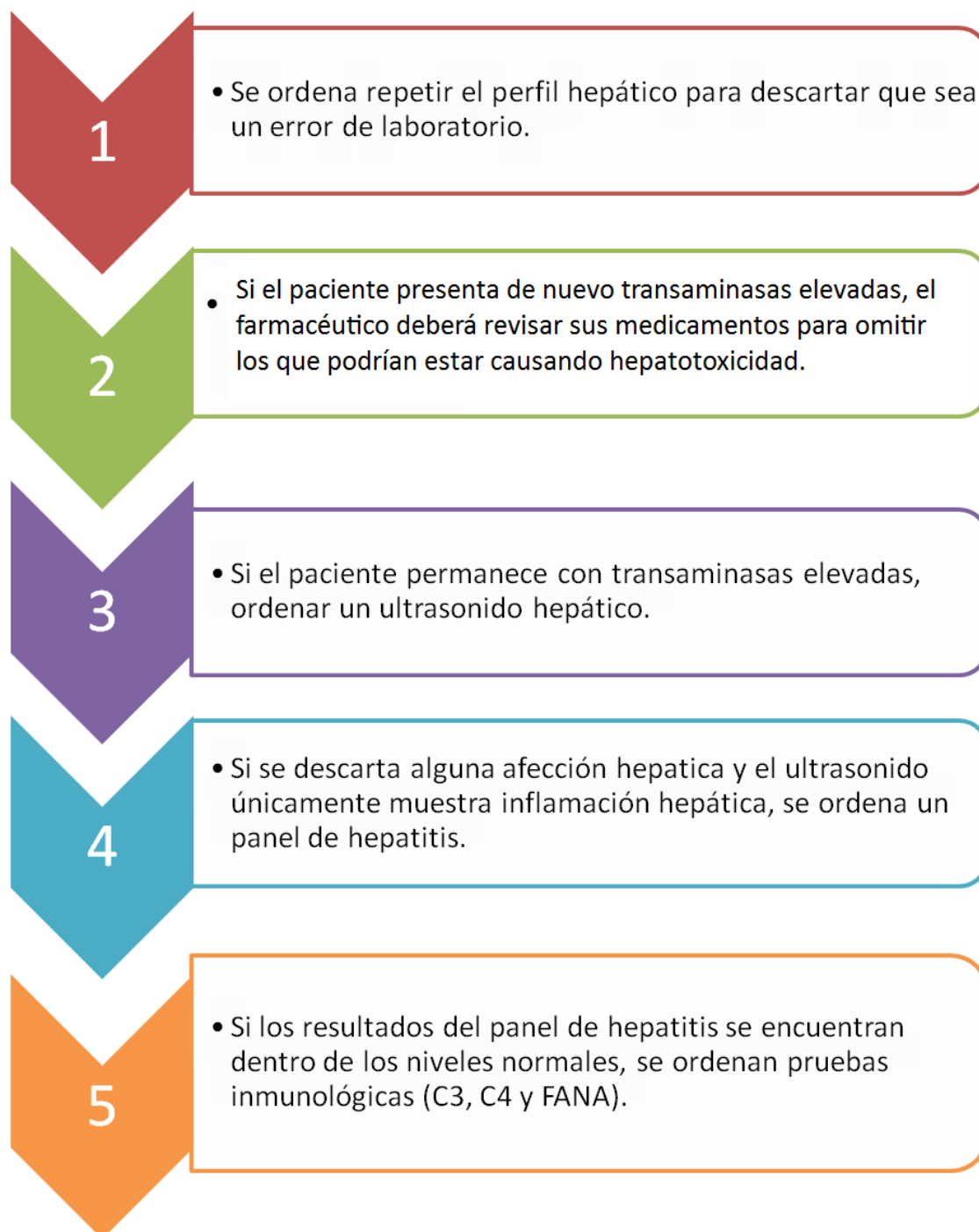


TABLA No. 7

Costo de pruebas de laboratorio del Perfil Hepático

Prueba de laboratorio	Costo
Aspartato Aminotransferasa	Q. 3.41
Alanina Aminotransferasa	Q. 3.41
Gama Glutamil Transferasa	Q. 3.41
Fosfatasa Alcalina	Q. 3.41
Lactato Deshidrogenasa	Q. 7.20
Bilirrubina total	Q. 3.41
Bilirrubina directa	Q. 3.41
Bilirrubina indirecta	Q. 3.41
TOTAL	Q. 31.04

TABLA No. 8

Costo de pruebas de laboratorio del Panel de Hepatitis

Prueba de laboratorio	Costo
IgM Hepatitis A	Q. 82.13
IgM Hepatitis B	Q. 43.12
Hepatitis B	Q. 20.24
Anticuerpo B de superficie	Q. 41.06
Antígeno B de superficie	Q. 20.24
Anticuerpo E	Q. 43.12
Antígeno E	Q. 43.12
Anticuerpos totales Hepatitis C	Q. 20.24
TOTAL	Q. 313.27

TABLA No. 9

Costo de pruebas de laboratorio inmunológicas

Prueba de laboratorio	Costo
FANA	Q. 15.48
C3	Q. 21.19
C4	Q. 21.19
TOTAL	Q. 57.86

TABLA No. 10

Costo de ultrasonido hepático

Procedimiento	Costo
Ultrasonido hepático	Q. 44.00

TABLA No. 11

Costo de una dosis de Tinzaparina

Medicamento	Costo
3,500 UI de Tinzaparina	Q. 34.49

TABLA No. 12

Tiempo promedio para obtener resultados de las pruebas de laboratorio del Perfil Hepático

Prueba de laboratorio	Tiempo
Aspartato Aminotransferasa	1 día
Alanina Aminotransferasa	1 día
Gama Glutamil Transferasa	1 día
Fosfatasa Alcalina	1 día
Lactato Deshidrogenasa	1 día
Bilirrubina total	1 día
Bilirrubina directa	1 día
Bilirrubina indirecta	1 día

TABLA No. 13

Tiempo promedio para obtener resultados de las pruebas de laboratorio del Panel de Hepatitis

Prueba de laboratorio	Tiempo
IgM Hepatitis A	1 día
IgM Hepatitis B	3 días
Hepatitis B	3 días
Anticuerpo B de superficie	3 días
Antígeno B de superficie	3 días
Anticuerpo E	3 días
Antígeno E	3 días
Anticuerpos totales Hepatitis C	3 días

TABLA No. 14

Tiempo promedio para obtener resultados de las pruebas de laboratorio inmunológicas

Prueba de laboratorio	Tiempo
FANA	Hasta 15 días
C3	Hasta 3 días
C4	Hasta 3 días

TABLA No. 15

Tiempo promedio para obtener resultados de un ultrasonido hepático

Procedimiento	Tiempo
Ultrasonido hepático	Hasta 2 días

TABLA No. 16

Costo de un día de hospitalización

Hospitalización	Costo
Día de hospitalización	Q. 906.00

TABLA No. 17

Costo aproximado del médico residente y del farmacéutico por hora

Profesión	Costo
Médico	Q. 15.00 por hora
Farmacéutico	Q. 40.00 por hora

TABLA No. 18

Análisis del costo del plan de acción que se utiliza en el Hospital General de Enfermedades del IGSS al presentarse un paciente con transaminasas elevadas.

DESCRIPCIÓN	DÍAS	PRIMERA FASE	DÍAS	SEGUNDA FASE	DÍAS	TERCERA FASE	DÍAS	CUARTA FASE	DÍAS	QUINTA FASE	TOTAL POR PROCEDIMIENTO
Costo de Hospitalización	1	Q906.00	3	Q2,718.00	3	Q2,718.00	15	Q13,590.00	3	Q2,718.00	Q22,650.00
Costo de Exámenes de Laboratorio											
Perfil Hepático	1	Q31.04							3	Q93.12	Q124.16
Panel de Hepatitis					3	Q313.27					Q313.27
Pruebas Inmunológicas							15	Q57.86			Q57.86
Ultrasonido Hepático			2	Q44.00							Q44.00
Tinzaparina	1	Q34.49	3	Q103.47	3	Q103.47	15	Q517.35			Q758.78
Medicamentos Promedio	1	Q140.00	3	420.00	3	420.00	15	2,100.00			Q3,080.00
TOTAL POR FASE		Q1,111.53		Q3,285.47		Q3,554.74		Q16,265.21		Q2,811.12	Q27,028.07

VII. DISCUSIÓN

Los pacientes del área de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del IGSS presentan un promedio de hospitalización de 10 días, por lo que estos pacientes, en su mayoría, deben recibir un tratamiento para la prevención de un evento tromboembólico. El IGSS tiene como tratamiento de elección para estos pacientes heparinas de bajo peso molecular, específicamente la Tinzaparina. A pesar que las heparinas de bajo peso molecular se encuentran ampliamente estudiadas por sus efectos farmacológicos en las afecciones tromboembólicas, existen estudios que discuten los efectos adversos que este tratamiento puede presentar.

Este proyecto tuvo como objetivo principal analizar, en pacientes recibiendo un tratamiento de 3,500 UI de Tinzaparina cada 24 horas, la elevación de las transaminasas, la cual fue leve y no llegó a ser de 3 veces el límite máximo normal, pero que pudo llegar a serlo en los pacientes recibiendo medicamentos que también tienen efecto hepatotóxico. El Farmacéutico dentro del hospital debe vigilar, mediante la revisión de medicamentos prescritos y de dosis, estos efectos adversos en los pacientes y poder prevenir un fallo hepático más severo. Para poder cumplir con este objetivo se analizó la historia clínica de los pacientes que ingresaban a los servicios de Medicina Interna con 3,500 UI de Tinzaparina, examinando los niveles de transaminasas al momento de comenzar el tratamiento y una semana después.

Un total de 93 historias clínicas fueron examinadas, siendo 36 pacientes mujeres (39%) y 57 pacientes hombres (61%). Se tomaron en cuenta varios aspectos para poder decidir la inclusión o exclusión de estos pacientes y de las 93 historias clínicas que se revisaron, 54 se incluyeron en el estudio y 39 se excluyeron. De las 54 incluidas, 26 pacientes eran mujeres (48%) y 28 pacientes eran hombres (52%). En la historia clínica se revisó la frecuencia con la que el paciente tenía prescrita la Tinzaparina. De los 39 pacientes excluidos del estudio, uno (2%) fue excluido porque la dosis de Tinzaparina era de 3,500 UI cada 12 horas, en lugar de ser cada 24 horas.

El segundo aspecto que se tomó en cuenta fue la edad del paciente. De los 39 pacientes, se excluyeron 10 (26%), 8 hombres y 2 mujeres, ya que se encontraban fuera del rango de edad (71-90 años), estando por encima del límite superior. Se decidió no incluir personas mayores de 70 años por una posible disminución en el aclaramiento renal. Esto puede tener como efecto que el medicamento, no solamente disminuya su acción farmacológica sino que se incrementen los efectos tóxicos y reacciones adversas. El tercer aspecto que se tomó en cuenta es si el paciente padece de insuficiencia renal crónica. Varios estudios (15) demuestran que la farmacocinética de las heparinas de bajo peso molecular se ve afectada en los pacientes que padecen insuficiencia renal, incrementando en forma significativa la vida media y potencializando las reacciones adversas. Por esta razón, se excluyeron 6 pacientes más (15%).

Otro aspecto que se tomó en cuenta fue si los pacientes pertenecían al servicio de Oncología. En los pacientes que padecen de cáncer, las funciones renales y hepáticas se ven significativamente disminuidas debido a la toxicidad de las quimioterapias que ellos reciben, además de ser pacientes que se encuentran polimedicados. Debido a esto, se vería afectada la vida media de la Tinzaparina, así como su metabolismo y eliminación. El 13% de los pacientes excluidos fue por ser pacientes con cáncer (5 pacientes).

Existen varios medicamentos que también elevan las transaminasas 3 veces por encima del límite superior normal. Dentro de la lista básica del IGSS, los medicamentos que pueden elevar las transaminasas son acetaminofén, ácido acético salicílico, estatinas (Atorvastatina), tiazolidinedionas y algunos antifúngicos. Si el paciente estaba en tratamiento con alguno de estos medicamentos, se excluyó del estudio, ya que si uno de estos medicamentos elevaba las transaminasas, no habría forma de determinar a qué se debe la alteración. Once pacientes fueron descartados del estudio porque se encontraban en tratamiento con uno de estos medicamentos

juntamente con Tinzaparina. De los once pacientes (28%) 4 se encontraban medicados con acetaminofén (36%) y 7 pacientes se encontraban medicados con ácido acetil salicílico (64%). El papel del Farmacéutico con estos pacientes es de suma importancia, ya que ellos tienen un doble riesgo de tener elevación de transaminasas por recibir más de un medicamento que tiene este efecto secundario, por lo que el Farmacéutico debe revisar en los expedientes los medicamentos y sus dosis, y vigilar que los niveles hepáticos no se alteren. La responsabilidad del Farmacéutico va más allá de la exactitud con la que puede dispensar el medicamento para el paciente y llega hasta la calidad y seguridad de la prescripción así como la obligación de proteger al paciente de los posibles efectos tóxicos de los medicamentos. El Farmacéutico debe tener la capacidad de poder detectar, valorar y comunicar al médico responsable todas aquellas posibles interacciones que puedan llegar a afectar al paciente y debe conocer los fármacos que pueden representar un riesgo mayor. Esto le servirá al Farmacéutico como herramienta para poder prevenir el riesgo de interacciones más severas.

Se examinó los niveles de transaminasas al momento de empezar el tratamiento tomándose en cuenta los aspectos de inclusión y exclusión, y se ordenó perfil hepático para los pacientes que fueron incluidos. Después de haber ordenado un perfil hepático todavía existían 2 razones más para la posible exclusión de los pacientes. El primer aspecto era que los niveles de transaminasas no se encontraran dentro de los límites normales establecidos por el laboratorio del hospital. Tres pacientes (8%) obtuvieron transaminasas por encima de los valores normales, por lo que fueron excluidos del estudio. En este tipo de pacientes el Farmacéutico debe examinar los medicamentos que tiene prescritos y omitir los medicamentos que pueden ser potencialmente hepatotóxicos. El paciente presentando transaminasas elevadas refleja una posible inflamación hepática, que aumentará si no se omiten estos medicamentos. Es muy importante la participación activa del Farmacéutico en las actividades que puedan de alguna forma prevenir o disminuir la aparición de

reacciones adversas en los pacientes. Parte de esta participación activa podría ser revisar individualmente cada tratamiento tomando en cuenta todos los factores endógenos y exógenos que pueden alterar la respuesta del paciente al medicamento, consultando la literatura sobre posibles reacciones adversas e interacciones clínicamente significativas, e informar y darle la educación al paciente para que pueda identificar los primeros síntomas o signos de las reacciones adversas y así poderlas reportar a su médico. Parte de la importancia de este estudio es poder prevenir en el paciente una hepatitis tóxica o un futuro fallo hepático.

La Ilustración No. 2 presenta un plan de acción farmacéutico para poner en práctica al momento que el paciente presente transaminasas elevadas. Este plan aplica para los pacientes que llevan cierto tiempo hospitalizados y que presentan elevación de transaminasas (razón por la cual fue creado el plan de acción). También aplica para los pacientes que van a comenzar algún tipo de medicamento o que al momento de ingreso al hospital presentan transaminasas elevadas. Al momento que un paciente comience el tratamiento con Tinzaparina, el Farmacéutico debe de ser el encargado de revisar las funciones hepáticas y renales del paciente, así como los medicamentos que este tenga previo al tratamiento nuevo, para vigilar que no tenga prescrito algún otro medicamento que sea potencialmente hepatotóxico ya que de ser así, se debe omitir el medicamento, y de no ser posible esto, se deberá buscar una opción alterna a la Tinzaparina.

El último aspecto que fue considerado como razón de exclusión era la duración del tratamiento. El tratamiento debe ser de al menos una semana para poder observar una elevación de transaminasas. Esto fue una razón de exclusión en tres pacientes (8%), por lo que no se pudo examinar su función hepática después de una semana. En este tipo de pacientes se puede concluir que no van a presentar una elevación significativa de transaminasas y que no hay necesidad de vigilar sus niveles de enzimas hepáticas.

Después de considerar todos los factores de exclusión, se determinó que la cantidad total de pacientes excluidos fue de 39 pacientes, un 42% de la población total examinada.

El otro 58% de la población, (54 pacientes) son los que cumplieron con todos los criterios de inclusión para el estudio. A estos pacientes se les ordeno perfil hepático al momento que empezaran el tratamiento con Tinzaparina, y se les ordenó perfil hepático a la semana de tratamiento. Esto se logró realizar con la ayuda de los médicos residentes del hospital.

Dentro de los valores de laboratorio que se recopilaron de cada paciente se encontraba la Aspartato Aminotransferasa (AST), la Alanina Aminotransferasa (ALT), la Gama Glutamil Transferasa y la Fosfatasa Alcalina. Este estudio se enfocó a la elevación de las transaminasas por el uso de Tinzaparina ya que es la reacción adversa que se encuentra reportada. De los 54 pacientes, todos se encontraban con niveles de transaminasas dentro de los valores normales. Después de una semana de tratamiento, 15 (28%) presentaron una elevación de transaminasas por encima del límite máximo normal, lo que refleja una inflamación hepática. De los 15 pacientes que presentaron elevación de alguna de las transaminasas (o ambas), ninguno presentó una elevación de tres veces por encima del valor normal. Para futuros estudios se recomienda que se realice el perfil hepático en una duración de tratamiento más prolongada, en pacientes que lleven más de una semana de tratamiento. Esto es para observar si las transaminasas van subiendo gradualmente hasta alcanzar, al menos tres veces el límite máximo normal y que por eso a la semana solo se observó un aumento leve. De todos los pacientes que presentaron elevación de transaminasas (de los cuales 6 fueron mujeres y 9 hombres), ninguno de los pacientes tenía antecedentes de afecciones hepáticas anteriores. Estos pacientes tampoco tenían medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

En la Ilustración No. 1 se presenta el plan de acción que actualmente se utiliza en el Seguro Social para pacientes con transaminasas elevadas. El plan de acción que ellos utilizan es similar al mencionado anteriormente, con la diferencia que ellos tienen como último paso revisar los medicamentos que el paciente se encuentra recibiendo. La principal recomendación que se hace para el plan de acción que se utiliza en el Seguro Social, es que antes de tomar cualquier decisión, el Farmacéutico deberá revisar los medicamentos que el paciente se encuentra recibiendo, para descartar que tenga medicamentos que puedan provocar una elevación de las transaminasas. Esto va a permitir que al haber una elevación de transaminasas por medicamentos, estas se normalizarán al omitirlos.

Para los pacientes en los que se observó una alteración de las enzimas hepáticas, se plantea en la Ilustración No. 2 el plan de acción farmacéutico para tratar a pacientes que presenten transaminasas elevadas. Las fases de este plan de acción son 5:

- Repetir el perfil hepático para descartar que sea un error de laboratorio.
- Revisar los medicamentos que el paciente está recibiendo para determinar si alguno de ellos puede contribuir a la elevación de transaminasas.
- Si dentro de los medicamentos no hay alguno que cumpla con estas características, realizar un ultrasonido hepático.
- Si el ultrasonido descarta cualquier afección hepática y únicamente presenta inflamación, realizar un Panel de hepatitis para descartar que el paciente tenga Hepatitis A, B o C.

- Si los resultados se encuentran dentro de los valores normales, realizar exámenes inmunológicos para descartar que la afección pueda tener origen autoinmune.

Si el Seguro Social implementa el nuevo plan de acción, siendo el primer paso a seguir la revisión de los medicamentos por parte del Farmacéutico (después de la repetición del perfil hepático), esto va a representar para ellos no solo una mejor calidad de vida para el paciente (en el caso que fuera hepatitis por medicamentos) sino un gran ahorro económico.

Se realizó un análisis del costo que le representa al Seguro Social el plan de acción que ellos manejan actualmente para los pacientes que presentan transaminasas elevadas (Tabla No. 17). Este plan, como se discutió anteriormente, consta de 5 fases, las cuales se resumen de la siguiente forma:

FASE UNO	Q. 1,111.53
FASE DOS	Q.3,285.47
FASE TRES	Q.3,554.74
FASE CUATRO	Q.16,265.21
FASE CINCO	Q.2,811.12

En total, existe un costo de Q.27,028.07 por el plan de acción utilizado en el Seguro Social. La Ilustración No. 2 plantea el plan de acción que se debería de tomar en el Seguro Social, teniendo las mismas cinco fases que el utilizado actualmente, pero poniendo como segundo paso la revisión de los medicamentos. Por ejemplo, en el caso que fuera una hepatitis por medicamentos, se evita la fase dos, tres y cuatro, teniendo un ahorro de Q.23,105.42. Como gasto adicional se agregaría el costo de un Farmacéutico para la revisión de los expedientes. En un tiempo de 5 horas a la semana, el costo aproximado sería de Q. 250.00. Se puede concluir y recomendar al

Seguro Social realizar la revisión de medicamentos por un Farmacéutico, para ahorrarse el 85% de los gastos.

La segunda recomendación que se le hace al Seguro Social es que a los pacientes que vayan a iniciar un tratamiento con Tinzaparina, se les ordene un perfil hepático al momento de iniciar su tratamiento, y un perfil hepático al menos 7 días después del inicio de tratamiento. Esto se debe hacer para vigilar no vayan a tener una elevación de transaminasas, por lo que si al momento de obtener los resultados de su segundo perfil hepático las transaminasas están elevadas se omita la Tinzaparina para evitar una mayor toxicidad y futuro fallo hepático. Con esto se evita tener que tratar un paciente por transaminasas elevadas y el costo de los 2 perfiles hepáticos que se deberían realizar a y el perfil hepático que se realice después de omitirla (para vigilar que las transaminasas bajen) es de Q.93.12, el cual es el 0.34% del costo total. Es importante resaltar la importancia que un farmacéutico se encargue de la revisión y el monitoreo de los medicamentos en los pacientes ya que esto va a permitir que se pueda poner en práctica el plan de acción farmacéutico. A pesar que el gasto por hora es mucho menor en un médico residente que en un farmacéutico, esto se compensa con el ahorro que representa el tener a alguien que se encargue de poner en práctica el plan de acción farmacéutico y vigilar a los pacientes mas de forma mas puntual.

VIII. CONCLUSIONES

1. El uso de 3,500 UI cada 24 horas de Tinzaparina por al menos un período de una semana provoca la elevación de las transaminasas.
2. El 28% de la población incluida en el estudio presentó elevación leve de transaminasas.
3. Este efecto adverso se presentó con mayor incidencia que estudios previos, ya que estos indicaban que el 13% de la población presentaría la reacción.
4. La elevación de transaminasas que se presenta en el 28% de la población después de una semana de tratamiento no llegó a ser de 3 veces el valor máximo normal.
5. 42% de los pacientes escogidos fueron excluidos del estudio por no cumplir con los parámetros de inclusión.
6. El tratamiento con Tinzaparina o alguna otra heparina de bajo peso molecular puede ser seguro y eficaz para el paciente, toda vez se vigilen las enzimas hepáticas antes y después de una semana de tratamiento.
7. El costo del plan de acción que el Seguro Social aplica al presentarse un paciente con transaminasas elevadas es de Q. 27,028.07 y el costo del plan de acción recomendado en el presente trabajo es de Q.4,172.65.
8. El costo por vigilar la función hepática en pacientes que inicien tratamiento con Tinzaparina es de Q.93.12.

9. El plan de acción recomendado para tratar al paciente con transaminasas elevadas disminuyó el 85% del costo que se tiene el plan que actualmente se usa en el Seguro Social.

10. Poner en práctica el plan de control de función hepática en pacientes con Tinzaparina, resultará en no necesitar el “Plan de acción para pacientes con transaminasas elevadas”, lo que representa un ahorro del 99.66%.

11. El gasto que representa el “Plan de control de la función hepática” lo absorbe la economía que se obtiene al no tener que utilizar el “Plan de acción para pacientes con transaminasas elevadas”.

IX. RECOMENDACIONES

1. Debido al ahorro que se deriva de vigilar la función hepática en pacientes con Tinzaparina, así como la mejora en la calidad de vida del paciente, se sugiere la implementación del plan de control farmacéutico de función hepática en pacientes que empezarán tratamiento con Tinzaparina.
2. Implementar el plan de control de función hepática no solamente para la Tinzaparina, sino para cualquier otro medicamento que pueda afectar los resultados clínicos del paciente.
3. Implementar el plan de control de función hepática no solamente para el Hospital General de Enfermedades, sino también para los demás hospitales del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
4. La implantación del nuevo plan de acción para tratar a los pacientes con transaminasas elevadas (Ilustración No. 2) para poder generar un ahorro del 85% del costo del plan que se utiliza actualmente.
5. Durante los primeros 6 meses, realizar un análisis del costo que representa el plan de control de función hepática en pacientes con Tinzaparina versus el costo que representaría tratar a los pacientes que presenten elevación de transaminasas, para poder evaluar la eficacia del nuevo plan.
6. Considerar un tratamiento alternativo para los pacientes que tienen precedente de alguna afección hepática.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Adis International Limited. *Tinzaparin is effective in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease*. *Drugs & Therapy Perspectives*; Jun 2005, Vol. 21 Issue 6, p1-3, 3p, 3 graphs.
2. Arora, N; Goldhaber, S. *Anticoagulants and Transaminase Elevation*. *Journal of the American Heart Association*. 2006;113:e698-e702. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603100.
3. Blengio, J.R; Orizaga, J; Pérez-Tamayo, A. *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Undécima Edición. McGraw Hill. México, D.F. 2007. Pags 1470-1479
4. Braunwald, E; Hauser, S; Tauchi, A; Kasper, D; Longo, D; Jamenson, L. *Principios de Medicina Interna*. 15a Edición. Volumen 1. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. Mexico, 2002. Pags 246-249
5. Buse, J. *Risk of Hepatotoxicity With new Thiazolidinediones*. *Medscape Diabetes & Endocrinology*. 2000;2(1).
6. Calderon, B. Tinzaparina. *Profilaxis y tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa*. Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llátzer. Palma de Mallorca, España. 2007.
7. Carlson, M; Gleason, P. Sen, S. *Elevation of Hepatic Transaminases after Enoxaparin Use: Case Report and Review of Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin-Induced hepatotoxicity*. *Journal Article, Pharmacotherapy publications*, 2001. Medscape Pharmacists.

8. Cestac, P; Bagueri, H; Lapeyre-Mestre, M; Sié, P. *Utilization and safety of low molecular weight heparins*. Adis International Limited. Drug Safety 2003; 26(3): 197-207.
9. Cheer, S; Dunn, C; Foster, R. *Tinzaparin Sodium: a Review of its Pharmacology and clinical use in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease*. Adis International Limited, Auckland, New Zealand. Drugs; 2004, Vol. 64 Issue 13, p1479-1502, 24p, 4 charts, 2 graphs.
10. FAESFARMA. *Pacientes con transaminasas altas*. Revisión teórica. Madrid, 2002.
11. Gershovich, O. Lyman, A. *Liver Function Test Abnormalities and Pruritus in a Patient Treated With Atorvastatin: Case Report and Review of the Literature*. Pharmacotherapy. 2004;24(1).
12. Hui, C; Yuen, M; Tsang, K. *Low molecular weight heparin-induced liver toxicity*. *Journal of clinical Pharmacology*. June, 2001. 41:691-694.
13. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (www.iecs.org.ar). *Heparinas de bajo peso molecular en la prevención y tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa*. Documentos de evaluación de tecnologías sanitarias, Informe de respuesta rápida No. 13. Buenos Aires, Argentina. Julio 2003.
14. Katzung, B. *Farmacología básica y clínica*. Decima edición. Manual moderno. Mexico, 2007. Pags 549-552
15. Kratz, A; Ferraro, M; Sluss, P; Lewandrowski, K. *Laboratory reference values*. N Engl J Med 2004; 351:1548-63.

16. Law, P. Dore, G. Duncombe, C. *Risk of severe Hepatotoxicity Associated With Antiretroviral Therapy in HIV-NAT Cohort. AIDS. 2003;17(15).*
17. Mekhaizeem, A; Sherker, A. *Heparin-induced hepatotoxicity. Canadian Journal of Gastroenterology. Aug 2001; 15(8):527-30.*
18. Moreno-Palomares, J; Fisac-Herrero, R; Herrero-Domingo, A; Ferreira-Pasos, E; Grasa, J; Reverte-Cejudo, D. *Heparinas de bajo peso molecular frente a heparinas no fraccionadas en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. Anales de Medicina Interna. Madrid, v.18 n.7, 2001.*
19. Mycek, M; Harvey, R; Champe, P. *Farmacología. Segunda edición. McGraw Hill. Mexico, D.F. 2004. Pags 168-174.*
20. Neely, J; Carlson, S; Lenhart, S. *Tinzaparin Sodium: A low-molecular-weight heparin. American Journal of Health-System Pharmacy, Vol 59, Issue 15, 1426-1436. 2002.*
21. Otte, J. *El gran libro de la salud. Enciclopedia Médica. Reader's Digest. México, 1971. Pags 389-393*
22. Pautas, E; Gouin, I; Bellot, O; Andreux, J-P; Siguret, V. *Safety profile of Tinzaparin administrated once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. Annals of Internal Medicine; May 84, Vol. 100 Issue 5, p646, 5p, 1 chart, 1 graph.*
23. Pratt DS, Kaplan MM. *Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000; 342(17): 1266-1271.*

24. Trjo, C. *Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos*. Cuad. Cir. 2004; 18:83-90.

25. Zonios, D. Bennett, E. *Uptdate on Azole Antifungals*. Semin Respir Crit Care Med. 2008;29(2):198-210.

Anexo No. 2

Lista de medicamentos que elevan las transaminasas tres veces por encima del valor normal.

- Acetaminofén
- Ácido Acetil Salicílico
- Atorvastatina o cualquier estatina
- Tiazolidinedionas
- Antifúngicos
- Antirretrovirales

TABLA No. 18

Resultados obtenidos en el perfil hepático de los pacientes antes de empezar el tratamiento con Tinzaparina

No.	Sexo	Edad	AST	ALT	GGT	FA
1	F	48	15	17	25	154
2	F	42	17	27	159	410
3	F	63	43	35	40	73
4	F	40	23	26	705	333
5	F	39	56	25	75	184
6	F	49	32	31	18	108
7	F	42	37	20	146	138
8	F	53	37	38	87	123
9	F	49	20	20	39	114
10	F	60	39	24	53	108
11	F	64	27	23	34	94
12	F	39	23	33	109	68
13	F	43	45	39	47	76
14	F	67	34	41	55	78
15	F	47	38	40	67	90
16	M	64	38	38	31	80
17	M	69	34	24	44	89
18	M	58	15	14	124	178
19	M	67	36	35	77	123
20	M	70	25	32	43	71
21	M	64	30	23	61	110
22	M	64	33	25	40	139
23	M	57	19	14	37	105
24	M	49	29	32	66	112
25	M	45	33	23	56	111
26	M	58	29	28	73	98
27	M	63	34	39	59	80
28	M	45	22	26	58	110
29	M	49	34	43	90	89
30	M	53	24	37	89	94

No.	Sexo	Edad	AST	ALT	GGT	FA
31	M	52	25	21	97	118
32	M	66	22	23	105	165
33	M	70	19	21	113	212
34	M	65	16	47	121	259
35	F	44	41	38	129	306
36	F	23	39	52	137	353
37	F	42	37	51	145	94
38	F	67	35	53	78	178
39	F	55	33	56	90	123
40	F	49	31	58	89	71
41	F	52	29	32	97	139
42	F	55	33	23	113	105
43	M	58	37	14	124	114
44	M	61	41	34	77	108
45	M	64	24	37	96	94
46	F	67	25	21	104	82
47	M	70	22	23	113	110
48	F	44	18	12	65	112
49	M	64	14	16	90	115
50	M	39	24	26	88	98
51	M	44	12	13	56	103
52	M	46	36	40	101	124
53	M	65	26	20	66	98
54	F	61	35	32	102	111

TABLA No. 19

Resultados obtenidos en el perfil hepático de los pacientes después de una semana de estar en tratamiento con 3,500 UI de Tinzaparina cada 24 horas.

No.	Sexo	Edad	AST	ALT	GGT	FA
1	F	48	17	25	22	100
2	F	42	21	24	127	311
3	F	63	45	33	67	72
4	F	40	36	29	700	427
5	F	39	40	28	88	166
6	F	49	31	36	20	102
7	F	42	38	31	106	138
8	F	53	41	47	89	137
9	F	49	42	50	97	110
10	F	60	28	21	52	89
11	F	64	29	29	33	109
12	F	39	37	47	108	66
13	F	43	37	38	56	66
14	F	67	56	52	52	76
15	F	47	34	32	70	98
16	M	64	36	37	39	75
17	M	69	21	29	51	105
18	M	58	23	28	126	190
19	M	67	32	29	86	121
20	M	70	29	38	18	73
21	M	64	34	34	100	130
22	M	64	34	35	47	106
23	M	57	48	53	55	116
24	M	49	34	35	68	110
25	M	45	34	23	56	123
26	M	58	58	67	73	100
27	M	63	47	44	55	87
28	M	45	29	28	55	111
29	M	49	59	54	98	101
30	M	53	26	29	76	99

No.	Sexo	Edad	AST	ALT	GGT	FA
31	M	52	12	27	67	85
32	M	66	56	55	55	81
33	M	70	56	59	33	78
34	M	65	32	14	110	75
35	F	44	43	40	76	71
36	F	23	49	40	78	190
37	F	42	56	62	79	121
38	F	67	29	32	81	73
39	F	55	33	23	66	54
40	F	49	43	42	73	88
41	F	52	39	67	30	145
42	F	55	40	35	99	97
43	M	58	42	27	112	112
44	M	61	44	42	74	113
45	M	64	35	39	57	102
46	F	67	33	32	46	90
47	M	70	31	23	110	98
48	F	44	25	31	76	109
49	M	64	15	27	59	100
50	M	39	27	32	61	101
51	M	44	42	36	62	109
52	M	46	48	52	54	108
53	M	65	54	43	78	103
54	F	61	60	47	100	122

TABLA No. 20

Pacientes que presentaron elevación leve de transaminasas

PACIENTE			ANTES		DESPUÉS	
No.	Sexo	Edad	AST	ALT	AST	ALT
1	F	49	20	20	42	50
2	F	67	34	41	56	52
3	M	57	19	14	48	53
4	M	58	29	28	58	67
5	M	63	34	39	47	44
6	M	49	34	43	59	54
7	M	66	22	23	56	55
8	M	70	19	21	56	59
9	F	23	39	52	49	40
10	F	42	37	51	56	62
11	F	52	29	32	39	67
12	M	61	41	34	44	42
13	M	46	36	40	48	52
14	M	65	26	20	54	43
15	F	61	35	32	60	47

