



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SÁN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA” MORELIA MICHOACÁN

T E S I S

**“Reacciones adversas a fármacos en el Servicio de Medicina Interna.
Enero-abril 2012” Hospital General “Dr. Miguel Silva”, Morelia
Michoacán.**

Para obtener el grado de:

QUIMICA FARMACOBIOLOGA

Presenta

SANDRA OLMOS MENDOZA

Asesora de tesis

M. en F.B. AÍDA MEJÍA SÁNCHEZ

Julio 2013, Morelia Michoacán



DIRECTIVOS

M.C ULISES HUERTA SILVA

DIRECTOR DE LA FACULTAD DE DE QUIMICO FARMACOBIOLOGÍA

M.C REBECA TINOCO MARTINEZ

SECRETARIA ACADÉMICA

DEDICATORIA

AL SER SUPREMO: Agradecida con Dios por haberme permitido terminar mi carrera dándome la fortaleza y salud que se necesitan para superarme día a día.

A MIS PADRES:

A mi madre Yrma Mendoza Hernández y a mi padre J. Refugio Olmos Muñiz que han sido pilar fundamental durante mi preparación académica y de vida brindándome su apoyo incondicional cuando los he necesitado ya que con su cariño y consejos, juntos han lograron hacer de mí una persona de bien impulsándome siempre a luchar por mis objetivos.

A MI FAMILIA:

A toda mi familia, pero especialmente a mis abuelos por su cariño y confianza para guiarme hacia la superación personal. A mi hermana Elizabeth por su apoyo constante y consejos.

AGRADECIMIENTOS

El más sincero agradecimiento a:

La Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Institución que a través de profesionistas científicos y docentes en el área de química tuvieron a bien brindarme una preparación académica durante la licenciatura de químico farmacobiología.

A la Secretaria de Salud a través del "Hospital General Dr. Miguel Silva" y al personal encargado del archivo clínico por sus atenciones y el apoyo recibido para el desarrollo de la presente investigación.

A mi asesora la doctora Aída Mejía Sánchez y Maestra en Farmacología Básica por su amistad, su confianza y conocimientos en su asesoría durante la realización de este proyecto.

La Doctora Ma. Sandra Huape Arreola por la orientación y oportunidad de realizar mis prácticas profesionales en el área de investigación de farmacovigilancia de este hospital.

Jorge Alberto de los Santos Aguilar por su amistad y cariño, por su acompañamiento en todo momento para continuar en el proyecto emprendido.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
I. INTRODUCCIÓN	
1.1 REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS.....	8
1.2 CLASIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS.....	15
1.2.1 DE ACUERDO CON LA INTENSIDAD DE LA MANIFESTACIÓN CLÍNICA (SEVERIDAD) LOS EVENTOS ADVERSOS.....	16
1.2.2 CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS.....	17
1.3 ¿QUÉ SUGIEREN ALGUNOS AUTORES HACER, PARA LA PREVENCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS?.....	18
II. ANTECEDENTES	
2.1 IMPORTANCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM) EN EL MUNDO.....	19
2.2 INFORMES MÁS RECIENTES DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM) EN MÉXICO.....	20
III. MARCO TEÓRICO.....	25
3.1 RELACIÓN DE CAUSALIDAD O IMPUTABILIDAD.....	29
3.2 GRUPO DE FÁRMACOS CAUSALES DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS.....	30
3.2.1 ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.....	30
3.2.2 ANTIBIOTICOS.....	34
3.2.3 GLUCOCORTICOIDES.....	37
3.2.4 ANTIMICOTICOS.....	38
3.2.5 ANTIHIPERTENSIVOS.....	39
3.2.6 ANTIVIRALES.....	41
3.2.7 BRONCODILATADORES.....	42
3.2.8 INMUNOSUPRESORES.....	44

	3.2.9 ANTICONVULSIVANTES.....	45
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	48
V	JUSTIFICACIÓN.....	48
VI	OBJETIVOS	
	6.1 GENERAL.....	49
	6.2 ESPECÍFICOS.....	49
VII	HIPÓTESIS	
	7.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	49
VIII	DISEÑO DE LA INVESTIGACION.....	50
IX	MATERIALES Y METODOS	
	9.1 UNIVERSO DE ESTUDIO	
	9.1.1 POBLACIÓN.....	50
	9.1.2 MUESTRA.....	50
	9.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN	
	9.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	50
	9.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	50
	9.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	50
	9.3 VARIABLES DE ESTUDIO.....	51
	9.4 PROCEDIMIENTO DE CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN.....	51
	9.5 RECURSOS	
	9.5.1 RECURSOS HUMANOS.....	51
	9.5.2 RECURSOS MATERIALES.....	51
	9.5.3 RECURSOS FINANCIEROS.....	52
	9.5.4 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	52
X	ANALISIS ESTADISTICO.....	53
XI	CONSIDERACIONES ETICAS.....	53

XII	PRESENTACION DE RESULTADOS.....	54
XIII	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	59
XIV	CONCLUSIONES.....	61
XV	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
XVI	ANEXOS	
	16.1 FORMATO DE RECOLECCIÓN DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS.....	66
	16.2 EVALUACIÓN PARA DETERMINAR LA CAUSALIDAD MEDIANTE EL ALGORITMO KARCH Y LASAGNA MODIFICADO POR NARANJO Y COLAB.....	68

RESUMEN

La OMS reporta que las consecuencias de las RAM (hospitalización, cirugías y la pérdida de productividad) superan el costo de los medicamentos, representando una carga significativa en la atención médica. Algunos de los factores que determinan este sub-registro se encuentran la falta de notificación o no distinción entre la enfermedad del paciente y RAM. La educación sobre la causalidad y la gravedad son fundamentales para su evaluación, además de que la notificación se debe usar como parte integral de la práctica clínica diaria ya que ha demostrado ser herramienta importante para evaluar la seguridad de los medicamentos. Lo que nos justifica revisar que en los registros médicos y de enfermería se lleve un adecuado manejo de la información, y se hace evidente en áreas de hospitalización de pacientes crónicos multitratados, como el de medicina interna de hospitales de segundo nivel de atención, lo que crea la necesidad de llevar a cabo investigaciones documentales que evidencian esta problemática, que de esta forma constituyan la implementación de estrategias tendientes a mejorar los sistemas de vigilancia farmacológica y, por consecuente, reducir las tasa de reingreso al hospital por esta causa. Así como Identificar las reacciones adversas a medicamentos en el hospital general “Dr. Miguel Silva”, durante el periodo comprendido de enero-abril del 2012, conocer los grupos de edad y sexo más afectados, señalar los fármacos asociados a las RAM y mostrar la causalidad frecuentemente relacionada a RAMs. El diseño del estudio fue descriptivo, retrospectivo y transversal. Se utilizo el formato SSA-03-021 como instrumento de captura para las RAMs, aplicando la estadística descriptiva. El mayor porcentaje de RAM obtenidas fue con 38% en pacientes mayores de 61 iguales o más como se describe en la literatura estudiada. De acuerdo al criterio de causalidad; como posibles 52% y como probable 48%. Los medicamentos involucrados se ubicaron los AINEs (analgésicos antiinflamatorios no esteroideos) con 52% representados por el acido acetil salicílico y el diclófenaco.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Reacciones adversas a fármacos

Según la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, las Reacciones Adversas a Medicamentos se definen como: “Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función” (OMS 1972)¹.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs), son complejos fenómenos fisiológicos no deseados observados a veces, de manera secundaria a la administración de productos farmacéuticos. Varios fenómenos aparecen cuando hay una RAM, sin embargo, un factor dominante es la capacidad del medicamento para modular una o más rutas biológicas. La comprensión de los procesos biológicos detrás de la aparición de reacciones adversas conduciría al desarrollo de fármacos más seguros y más eficaces. Los factores que contribuyen a una RAM pueden ser varios tales como el polimorfismo genético (mutaciones de las enzimas metabolizadoras de fármacos que ocasionan que los distintos subgrupos de la población difieran en su capacidad para llevar a cabo ciertas reacciones de biotransformación de medicamentos) del paciente, historia personal, la exposición del medio ambiente, así como la cinética del fármaco, la dosis del tratamiento y el metabolismo molecular del fármaco a menudo a través de una perturbación directa o indirecta de vías biológicas. Algunas RAM resultan de la interacción deseada entre los fármacos y sus blancos moleculares, sin embargo en la mayoría de los casos, estos efectos son causados por la unión inespecífica del fármaco a otros sitios. Estudios de Izhar Wallach y colaboradores en el año 2010, investigaron la relación entre fármacos, las metas y las reacciones adversas observadas, las relaciones entre el efecto secundario y la respuesta del organismo, encontraron que las RAM, puede estar influenciada por las patologías, el estado fisiológico, la terapia concomitante y el estilo de vida². Por ejemplo, las concentraciones demasiado altas o bajas de un fármaco en el sitio de acción pueden producirse como resultado de la farmacocinética alterada del fármaco (por ejemplo, el metabolismo o la excreción).

Si la dosis del fármaco no está correctamente ajustada en enfermedades como la disfunción renal, esto conducirá a un efecto tóxico del fármaco al no poder eliminar metabolitos que dependen de la depuración renal, del mismo modo, las dosis de los fármacos que sufren metabolismo hepático también pueden producir toxicidad en pacientes con enfermedad hepática grave, especialmente la cirrosis, las enfermedades cardiovasculares, tales como insuficiencia cardíaca congestiva también pueden reducir el flujo sanguíneo hepático y reducir la eliminación de ciertos fármacos. Así mismo, las interacciones medicamentosas pueden causar una biodisponibilidad alterada, por la administración de un medicamento con otras sustancias que puedan modificar la respuesta del paciente a ese medicamento. En 2009, un estudio publicado por Andreea Farcas indicó que el porcentaje de interacciones fármaco-fármaco que se identificaron como causa de reacciones adversas fue del 15%. Otra investigación de este mismo estudio encontró las posibles interacciones de fármacos llegando a la conclusión de que 68-70% de las interacciones potenciales detectadas podrían requerir de atención clínica, mientras que 1-2% son potencialmente mortales. Estas interacciones han sido ampliamente revisadas en diferentes estudios y suelen ser predecibles y prevenibles³.

La farmacoterapia es una disciplina empleada con frecuencia para la intervención médica, la cual se interesa en la acción del fármaco, la reacción biológica y el desarrollo continuo de nuevos medicamentos. Tanto las reacciones benéficas como adversas a medicamentos son consideraciones importantes para la definición de estrategias óptimas de tratamiento. En la farmacología las diferencias del sexo son complicadas además de que se modifican por la gran variedad de fármacos y las indicaciones para terapéuticas se sabe que las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas de los sexos, el número y la cantidad o dosis de los medicamentos utilizados contribuyen al riesgo de la aparición de reacciones adversas. Además en el consumo de fármacos las RAMs pueden ser explicadas por la incidencia de la enfermedad (por ejemplo: enfermedades reumatóides), o por la respuesta a los fármacos en sí. El efecto de un fármaco sobre el cuerpo depende de la combinación de factores farmacocinéticos. Las mujeres tienen un volumen diferente de distribución del fármaco en el cuerpo que los hombres, lo que podría

dar lugar a diferencias en las concentraciones efectivas de fármacos. La proporción de mujeres hospitalizadas en países bajos en 2001 relacionadas con RAM varió entre los diferentes grupos de edad, presentándose 50,5% en el grupo de edad 65-79 años el cual aumento al 66,6% en el grupo de mayor edad (80 años y más). Las hospitalizaciones relacionadas con RAM aumentan con la edad desde el 0,8% en los pacientes de edad <18 años a 3,2% en los pacientes 80 años y más de edad ⁴. Los eventos adversos más frecuentes relacionados con la medicación en hogares de ancianos en los Estados Unidos son RAMs⁵. El efecto de trastornos como la insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, enfermedad pulmonar, enfermedades reumatológicas, hepáticas, renales, y enfermedades malignas son fuertes predictores de reingreso hospitalario para RAM, así como también enfermedades cerebro vasculares, demencia y hemiplejía o paraplejía se asociaron al menos con una RAM⁶. Aunque los fármacos utilizados incorrectamente también constituyen una de las causas de las RAM en la población general. Un estudio prospectivo realizado en 2009 por Andreea Farcas demostró que a partir del número total de medicamentos utilizados por la población de estudio, el 26% fueron utilizados incorrectamente y que el 44.5% de las RAM detectadas se vio implicado al menos un medicamento mal empleado. La medicación con el médico tratante, incluyendo la auto-medicación, puede poner en peligro la seguridad del fármaco, duplicando el riesgo de la terapia, las interacciones farmacológicas y las reacciones adversas que no son reconocidos como tales. Es esencial entrevistar al paciente a fin de tener una historia propiamente completa de dicho fármaco y considerar una causa relacionada con éste para la condición del paciente, especialmente cuando otras causas no pueden explicarlo³, la literatura médica contiene los informes de una variedad de las manifestaciones clínicas asociadas a esta reacción, incluyendo urticaria aguda y / o angioedema (en la mayoría de los casos), anafilaxia, eritema multiforme / síndrome de Stevens-Johnson, citopenia inmune, y un rash maculopapular, pustulosis aguda generalizada, exantema fijo, y eritema multiforme también se ha asociado con polisensibilidad a los fármacos. En la presencia de alergia a fármacos múltiples (MDA), las manifestaciones clínicas fueron reacciones cutáneas adversas, incluyendo urticaria, epidérmica tóxica necrólisis, eritema

multiforme y erupción fija. Sin embargo, en este estudio, la vasculitis, que fue detectado en tres de los pacientes, no se reporto como una manifestación de la MDA. Los antibióticos a menudo están involucrados en esta reacción, la sensibilización o intolerancia a otros fármacos, como los antiepilépticos, y los AINEs también han sido reportados en MDA. Estos mismos se han implicado como un factor de riesgo para una múltiple sensibilidad con antibióticos. En los términos del tipo de reacción cutánea adversa a un medicamento (CADR) fue consistente con asociaciones reportadas en la literatura, como la vasculitis asociada con antagonistas beta adrenergicos y con los AINEs, urticaria asociada a antibióticos, erupción exantemática asociada con antibióticos, exantema fijo asociado con naproxeno y paracetamol, y la erupción psoriasiforme asociado con el ácido acetilsalicílico y el propranolol, sugiriendo la causalidades decir la probabilidad de que los fármacos causen la RAM. Los pacientes con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) tienen una incidencia mucho mayor de 10% y DHS (síndrome de hipersensibilidad al medicamento), un estudio de Fiszenson encontró que en los pacientes que estaban infectados por el VIH (virus de inmunodeficiencia humana) los casos de reacciones cutáneas adversas a los medicamentos, fue del 19%. Los pacientes con enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso (LE) y una susceptibilidad genética ligada a los antígenos leucocitarios humanos (HLA) que son moléculas implicadas en el reconocimiento inmunológico, se ha notificado que tienen una mayor frecuencia de alergias a medicamentos. Los pacientes con LE también han demostrado tener una incidencia creciente de alergia a antibióticos.

Ejemplos de CADRs (Reacciones Cutáneas Adversas a Medicamentos):

- Stevens-Johnson(SJS); necrólisis epidérmica tóxica(TEN)

Inicialmente los pacientes presentan dolor, sensibilidad o una sensación de ardor en la piel. Estos síntomas a menudo comienzan súbitamente y se asocian con fiebre y malestar general durante los próximos 3 días, máculas mal definidas eritematosas o un eritema difuso que se desarrolla en el tronco y las extremidades. En zonas rojas amplias y sitios oscuros centrales necróticos se desarrolla con la posterior formación de ampollas. A medida que la enfermedad progresa, las hojas

de la piel se desprenden del espesor total de la epidermis, dermis revelando húmeda oscura, roja que se asemeja graves quemaduras de segundo grado. Un signo de Nikolsky (es un hallazgo cutáneo en el cual las capas superiores de la piel se desprenden de las capas inferiores de la misma cuando hay una ligera fricción). Es una clave importante para el diagnóstico positivo y precede a la aparición de un evento que amenaza la vida. SJS (Stevens-Johnson) implica menos de 10% desprendimiento epidérmico y TEN (necrólisis epidérmica tóxica) implica más de 30% de desprendimiento de la epidermis. Entre el 10% -29% desprendimiento epidérmico se diagnostica como superposiciones de SJS / TEN sin embargo, hubo un informe en 2003 de un caso de SJS que sólo se presentan con lesiones de la membrana mucosa, sin lesiones en la piel, en un chico de 14 años de edad. El signo de presentación de afectación de la membrana de la mucosa se produce en 85% a 95% de SJS y pacientes RTE, que aparecen en las membranas conjuntivas, mucosa de las fosas nasales, la boca, orofaringe, unión anorrectal, región vulvovaginal y el meato uretral.

- Síndrome de Hipersensibilidad al Medicamento (DHS)

El síndrome clínico incluye erupción, fiebre, linfadenopatía, hepatitis, alteraciones hematológicas con eosinofilia y linfocitos atípicos. Se puede involucrar a otros órganos también. El síndrome se desarrolla dentro de los dos meses siguientes a la introducción de la droga y frecuentemente entre dos a seis semanas después, o inmediatamente después de volver a administrar. La fiebre (23% -100% de los casos) y erupción cutánea (73% -100% de los casos) son los signos iniciales, sobre todo cuando se refieren a antiepilépticos.

- Eritema y Descamación

Una enfermedad inflamatoria de la piel con eritema y descamación que afecta a casi toda la superficie cutánea. Puede seguir las erupciones exantemáticas o pueden desarrollarse como eritema y exudación en las flexiones. El proceso comienza generalmente en el tronco y la cara superior con la progresión a otras superficies de la piel y se propaga rápidamente. A diferencia de SJS y TEN, la mucosa en pacientes ED es áspera.

En la última década numerosos descubrimientos y avances en las técnicas biológicas moleculares proteonemicos y farmacogenética han cambiado drásticamente nuestra comprensión de SCADRs (manifestaciones clínicas y fisiopatología de graves reacciones cutáneas adversas a medicamentos, por sus siglas en ingles). Muchos estudios intensivos sobre SCADRs han llevado a cabo en el extranjero o en el país que dio lugar a numerosos nuevos descubrimientos, incluyendo el concepto de la fisiopatología SCADRs. Ahora se cree que muchas de estas son causadas por la formación de metabolitos oxidantes reactivos, y, tal vez, la formación de anticuerpos frente a los complejos de proteínas de drogas y proteínas de la piel que incluye citocromo P-450 enzimas o ambos⁷.

Las tasas de prevalencia de reacciones adversas gastrointestinales, especialmente el estreñimiento y la diarrea, se basan principalmente en los ensayos clínicos con medicamentos y estudios seleccionados observacionales, a menudo en personas de edad avanzada, las poblaciones y la definición de estreñimiento y diarrea. La prevalencia de estreñimiento y diarrea relacionados con el uso diario de fármacos en una población en general es desconocida.

Un mayor conocimiento acerca de los RAM permite a los médicos un ajuste del tratamiento farmacológico en pacientes con trastornos y síntomas gastrointestinales. Se realizó un estudio de corte transversal donde tuvo como objetivo encontrar asociaciones entre el consumo de fármacos y estreñimiento y diarrea. Los resultados de un estudio llevado a cabo en 2001, donde todas las personas en el Condado de Oppland, Noruega, nacidos en 1970, 1960, 1955, 1940 y 1925, fueron invitadas a responder un cuestionario de salud, y se realizaron cuestionarios estandarizados y examen físico, indican un efecto desfavorable del uso diario de fármacos en el estreñimiento y la diarrea en la población general. Los cambios en la farmacoterapia podrían ser el factor más importante a la influencia de de las RAM en los sujetos fácilmente susceptibles a estos trastornos. El número de fármacos específicos asociados con el estreñimiento y la diarrea en los análisis multivariados fue menor que lo esperado: tres y dos respectivamente. El estreñimiento ha sido mencionado como una RAM, causada por el consumo de furosemida e ibuprofeno en algunos informes y datos de alta calidad sobre

medicamentos comercializados. La deshidratación puede causar estreñimiento en los usuarios de furosemida, y la inhibición de las prostaglandinas podría explicar estreñimiento en los consumidores de ibuprofeno dado que los análogos de las prostaglandinas pueden causar diarrea. La diarrea se ha relacionado con dosis demasiado altas de Levotiroxina sódica. Dado que el hipotiroidismo grave se asocia a estreñimiento, la asociación entre la Levotirosina sódica y el estreñimiento puede haber sido confundida por el trastorno bajo tratamiento (hipotiroidismo) o por un tratamiento insuficiente. La Carbamazepina y el Litio se asocian con diarrea, que es una RAM conocida en la administración de estos fármacos. El exceso y prevalencia de esta RAM en usuarios fue sorprendentemente alta (19% y 27% respectivamente), en particular para el Litio porque se espera RAMs gastrointestinales a estabilizarse y / o disminución de uso continuo. En total, la prevalencia de exceso de estreñimiento y la diarrea asociada con estos cinco medicamentos (Furosemida, Ibuprofeno, Levotirosina sódica, Carbamazepina y el Litio) fue alta (5%-27%), en relación con la definición autorizada de una RAM más común cuya prevalencia es entre el 1%-10%. Además de la descripción de las RAM más comunes, se presentan los cambios estimados en la prevalencia de las quejas cuando los usuarios iniciaron o interrumpieron el tratamiento⁸.

Regularmente se ha informado la incidencia de accidentes mortales por las RAM en los pacientes internados, pero es en gran parte desconocida la incidencia de muertes por reacciones adversas a medicamentos en la población general. Esto es lo que informa un estudio realizado por Karin Wester y su grupo de trabajo en 2007, donde se indica que las RAM en los pacientes hospitalizados van de 0.05% a 0.44%, mientras que la incidencia de Fatales Reacciones Adversas a Medicamentos (FADRs) en pacientes que experimentan RAM durante la hospitalización varía de 0.05% a 0.19%. En un estudio realizado en Finlandia, solo en el hospital, el 5.0% de todas las muertes durante 1 año se consideraron relacionadas con un fármaco. Un meta-análisis de los pacientes hospitalizados en los EE.UU. estima que las RAM representaban el 4,6% de todas las muertes, mientras que las FADRs representan aproximadamente el 3% de todas las muertes en la población general. Las hemorragias ascienden a casi dos tercios de las

reacciones adversas mortales y los agentes antitrombóticos están implicados en más de la mitad de las sospechas fatales. De 1574 sujetos de estudio fallecidos, 49 que representan el 3.1%, se sospecho que murieron de FADRs. Las FADRs más comunes, fueron hemorragias gastrointestinales (n = 18; 37%), hemorragias del sistema nervioso central (n = 14; 29%), trastornos cardiovasculares (n = 5; 10%), otras hemorragias (n = 4; 8%) y disfunción renal (n = 3; 6%). Los fármacos frecuentemente implicados en FADRs fueron fármacos antitrombóticos (n = 31; 63%), seguido de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) (n = 9; 18%), antidepresivos (n = 7; 14%) y las drogas cardiovasculares (n = 4; 8%). De todas las muertes en 639 hospitales, 41 casos (6.4%), se sospecha que se debió a FADRs⁹.

1.2 Clasificación de las sospechas de reacciones adversas.

Las sospechas de reacciones adversas, se clasifican de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes de acuerdo a criterios establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002. Las cuales son:

- a) Cierta. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.
- b) Probable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.
- c) Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede

atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.

- d) Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
- e) Condicional/Inclasificable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.
- f) No evaluable/Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

1.2.1 De acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) los eventos adversos

Las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican en:

- 1) Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
- 2) Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

- 3) Graves. Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:
- 1.1 Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
 - 1.2 Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
 - 1.3 Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
 - 1.4 Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
 - 1.5 Letal, contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente¹.

1.2.2 Clasificación y mecanismos de producción de las reacciones adversas

Se presentan algunos inconvenientes derivados del desconocimiento de todas las propiedades del fármaco administrado así como del mecanismo de producción de las reacciones adversas, la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson es la más aceptada en la actualidad. Según estos autores las reacciones adversas se podrían dividir en 2 tipos:

- a) tipo A, son una reacción de exageración de los efectos farmacológicos esperados de un fármaco, son más predecibles, dependientes de la dosis y potencialmente prevenibles,
- b) tipo B ("extraño") (por ej. reacciones alérgicas): Dosis Independientes como la idiosincrasia, la intolerancia, o la alergia .Casi siempre son impredecibles: son reacciones anormales que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento, administrado a las dosis habituales¹⁰.

Hay otros grupos en este sistema de clasificación, estos también pueden ser considerados como subclases o híbridos de tipo A y B. Estos RAM son de tipo C: reacciones crónicas, la dosis y relacionados con el tiempo, tipo D: reacciones retardadas, relacionados con el tiempo, de tipo E: cuando se finaliza un tratamiento médico, de reacciones de uso y tipo F (fracaso del tratamiento). Un sistema de clasificación alternativa propone sólo 3 grupos principales de reacciones adversas a los medicamentos, que se refiere como reacciones de tipo A (acciones de los fármacos), tipo B (reacciones del paciente) y tipo C (efectos secundarios)¹¹.

1.3 ¿Qué sugieren algunos autores hacer, para la prevención de las reacciones adversas?

Es claro que no existe una solución definitiva y simple a este problema ya que es muy extenso y cualquier estrategia eficaz implicará necesariamente múltiples medidas incluidas las acciones de la base poblacional administrativa (por ejemplo, educación, regulación, suministro de información) así como las acciones de prescribir los medicamentos. A juicio del editor J. M. Ritter, Editor en jefe del British Journal of Clinical Pharmacology, Department of Clinical Pharmacology, se puede considerar brevemente algunas opciones. La educación es una gran responsabilidad, ya que da lugar a la prescripción correcta de fármacos, ya que los hallazgos mencionados anteriormente lo confirman, y es evidente que la preparación en Farmacología Clínica es fundamental para que los médicos prescriptores sean seguros y eficaces. Sin embargo, aunque parezca increíble, muchas escuelas de medicina en el Reino Unido desmantelaron sus cursos en la práctica clínica de farmacología, incluso muchos dejaron de examinar al sujeto por separado durante los años noventa. La múltiple terapia de fármacos aumenta la probabilidad de reacciones adversas por interacciones de medicamentos. La terapia antirretroviral ha contribuido sustancialmente a adquirir RAMs en la comunidad, y los medicamentos utilizados para infecciones oportunistas (por ejemplo, antifúngicos) comúnmente fueron los más culpables entre los pacientes hospitalizados. En lugar de agregar un "protector" del agente, tal vez sería mejor sustituirlo por otro medicamento con un efecto terapéutico similar pero mecanismo diferente (por ejemplo, clopidogrel en lugar de la aspirina) ¹².

II ANTECEDENTES

2.1 Importancia de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)en el mundo.

Está documentado que en el mundo el interés por la seguridad de los fármacos comenzó en los años 30 y 40, con la introducción en la terapéutica de las sulfonamidas y la penicilina ya que dio inicio la “era de la terapéutica farmacológica”. Desde entonces, la posibilidad de que los medicamentos podían producir efectos adversos empezó a preocupar a médicos y pacientes dado que se habían descrito casos de agranulocitosis producidos por medicamentos. Pero fue en esta época cuando ocurrió el primer accidente grave que dio lugar a modificaciones legislativas. En estados Unidos se comercializó un jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol que dio lugar a más de 100 muertes, en Francia ocurrió algo similar con más de 100 muertes con stalinon, un compuesto orgánico de estaño para tratar forúnculos. Las mayores catástrofes se enfocaban en el problema de la toxicidad de los medicamentos. Sin embargo, pasaron 47 años para descubrir que la amidopirina era capaz de producir reacciones adversas graves como potente depresor de la médula ósea, 15 años para sospechar que el cincophen causaba ictericia y 11 años más para ser reconocida como reacción adversa. La aspirina fue usada por 39 años hasta que fue incriminada como causal de hemorragia digestiva. Posterior al desastre terapéutico, con la producción de una epidemia de focomelia entre los hijos de madres que habían tomado talidomida durante el embarazo, se dio una nueva percepción de los riesgos de los medicamentos y a la modificación de legislaciones en los diferentes países y a la formación de Comités de Seguridad de Medicamentos. Mientras tanto la Organización Mundial de la Salud, creó al mismo tiempo un Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, tratando de centralizar la información sobre seguridad de los mismos. En el mercado farmacológico mundial y en México existen medicamentos, de valor terapéutico potencial relativo, dudoso-nulo o inaceptable, de acuerdo a la clasificación cualitativa de los medicamentos tomada de Laporte y cols. Estos son comercializados como “sintomáticos” o en forma de combinaciones a dosis fijas irracionales para afecciones respiratorias o digestivas, antiinflamatorios

con miorrelajantes, antiinfecciosos con expectorantes, psicofármacos con antieméticos, antitusivos -expectorantes - antihistaminicos. Esto fármacos han producido en pacientes convulsiones tónico clónicas, distimia, excitación, insomnio, hipersomnias, hipotermia, alucinaciones, trastornos cardiovasculares, hepatotoxicidad, hemorragia digestiva, urticaria, edema angioneurótico y shock anafiláctico fatal. Esto evidencia la necesidad de evaluar globalmente la relación entre los beneficios y riesgos que se pueden derivar del uso de los medicamentos¹⁰.

2.2 Informes más recientes de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en México.

En un boletín de la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) en 2010 indica que en los Centros Estatales de México se documentó en el año 2006 con 1977 notificaciones de sospechas de RAM lo que representa el 16.84% del total de las notificaciones a nivel nacional, el cual se incrementó más del 35% para el 2007, ya que en ese año se reportaron un total 3055 notificaciones que represento el 19.42%. El CNFV (Centro Nacional de Farmacovigilancia) mediante las reuniones nacionales llevadas a cabo anualmente refuerza el programa con los líderes estatales, con el objetivo de seguir brindando capacitaciones, así como informar las actividades, metas, estrategias para cada uno de los estados. Las reacciones adversas obtenidas durante el 2006 (16,526) y 2007 (22,246) fueron clasificadas de acuerdo al género, severidad, probabilidad y calidad de la información. Los órganos o sistemas del Cuerpo Humano más afectado en el año 2007 corresponde al Gastrointestinal (22.38%), seguido por Piel y Anexos (17.73%) y el Sistema Nervioso Central (17.62%) del total de las notificaciones recibidas por el CNFV. El grupo terapéutico que más reportes presentó fue el de los antibióticos 11.70% seguido por anticonceptivos 10.9% y los antihipertensivos con el 9% del total de las reacciones notificadas¹³. En medios hospitalarios, aproximadamente el 5% de los ingresos son debidos a reacciones adversas. El 10-20% de los pacientes hospitalizados presentan 1 o más RAM, 7% graves y 0,32% mortales. Sin embargo el consumo del 90% de los medicamentos se produce en asistencia primaria, se estima que el 2,5% de las consultas son por RAM y el 40%

de los pacientes presenta como mínimo un efecto adverso durante el consumo de medicamentos¹⁰. En medios hospitalarios, aproximadamente el 5% de los ingresos son debidos a reacciones adversas. El 10-20% de los pacientes hospitalizados presentan 1 o más RAM, 7% graves y 0,32% mortales. Sin embargo el consumo del 90% de los medicamentos se produce en asistencia primaria, se estima que el 2,5% de las consultas son por RAM y el 40% de los pacientes presenta como mínimo un efecto adverso durante el consumo de medicamentos¹⁰. En el documento técnico llamado “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas” describe que en 1968, la OMS, en el marco del Programa Internacional para el Monitoreo de Medicamentos, propuso la creación de un centro para la farmacovigilancia internacional, establecido actualmente en Uppsala, Suecia (Centro de Monitoreo de Uppsala, o UMC, por su sigla en inglés). En el Programa participan como miembros activos 86 países; los últimos que se han incorporado son Kazajstán y Barbados, en julio de 2008. En la región de las Américas, América Latina y el Caribe están realizando grandes esfuerzos por documentar los eventos adversos relacionados con los medicamentos, pero estas actividades son relativamente recientes. Desde los años noventa, 12 países han implantado sistemas de farmacovigilancia dependientes de sus organismos de regulación, y han sido reconocidos como miembros del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS. Las otras naciones, si bien oficialmente no son todavía estados miembros, están ya en la etapa organizativa de la farmacovigilancia. Se les considera miembros asociados del Centro hasta que sus incipientes organismos de regulación sean formalmente reconocidos como cabales centros de monitoreo de reacciones adversas. Hay en uso en el mundo diversos sistemas de notificación, tanto por su naturaleza como por su alcance y complejidad. En un estudio publicado en 2002 se compararon las características de diferentes sistemas de notificaciones espontáneas mediante una encuesta a los organismos reguladores de 19 países que participan en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Respondieron la encuesta 13 de estos países (Alemania, Australia, Bélgica, Canadá, Dinamarca, España, Estados Unidos, Francia, Holanda, Irlanda, Nueva Zelanda, el Reino Unido y Sudáfrica). No respondieron Austria, Finlandia, Grecia, Italia, Portugal y Suecia. Algunas de las

características diferenciales de los sistemas de notificación se describen a continuación.

La notificación de los profesionales sanitarios es voluntaria en todos los países, salvo en España y en Francia, donde la ley establece que es obligatorio. Algunas naciones disponen de un sistema descentralizado: Francia cuenta con 21 centros regionales y España con 17 centros autonómicos, más un centro coordinador. En Canadá y el Reino Unido tienen un sistema de notificación parcialmente descentralizado. En las otras naciones existe un único centro regional. Otros países contemplan en sus programas de farmacovigilancia también la notificación de reacciones adversas a productos diferentes de los medicamentos destinados al consumo humano. Así, en Dinamarca se incluyen los de uso veterinario, y en los Estados Unidos, los dispositivos de uso médico. Además, hay países donde los sistemas de monitoreo registran los efectos adversos atribuibles a las vacunas, con independencia del programa de reacciones adversas a los medicamentos. Recientemente, otras naciones han desarrollado sistemas para monitorear productos específicos, como antirretrovirales, antimaláricos y antihelmínticos. Los programas —apoyados en estudios de cohorte— de farmacovigilancia de antirretrovirales para los países en desarrollo son un buen ejemplo de farmacovigilancia activa que debería imitarse y extenderse. Una farmacovigilancia efectiva comprende un conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas establecidas que han de cumplirse para asegurar la calidad e integridad de los datos producidos en determinados tipos de investigaciones o estudios. Se funda en la recolección de datos completos de los informes de eventos adversos espontáneos, es decir, la notificación de casos. Como la farmacovigilancia efectiva depende de la contribución de muchas personas con formación muy diversa, para obtener un sistema de farmacovigilancia coherente es importante desarrollar guías de procedimientos operativos estándares, que describan los detalles prácticos del flujo de información. Estas guías deben aclarar y unificar la información sobre:

- Qué constituye un evento adverso notificable;
- Quién debe notificar una observación de sospecha de problemas relacionados con los medicamentos;

- La disponibilidad y práctica de diligenciamiento de formularios de notificación;
- Los procedimientos para el envío o recolección de informes;
- Las rutinas de evaluación, seguimiento y procesamiento de las notificaciones de casos en los centros de farmacovigilancia;
- Los procedimientos para el análisis de la información en su conjunto y de los posibles cursos de acción;
- Las buenas prácticas de comunicación;
- Los indicadores que se usarán para medir el progreso del sistema de monitoreo.

Para cumplir con estas buenas prácticas de farmacovigilancia:

- Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas o problemas relacionados con medicamentos deben registrarse de acuerdo con el principio de veracidad de los datos suministrados.
- Deben documentarse rigurosamente todas las notificaciones cuando la gravedad de la reacción adversa sospechada así lo requiera o cuando no se hubiesen registrado precedentes de ella (es decir, al señalársela como novedosa).
- La información sobre cualquier sospecha de reacción adversa u otro problema relacionado con medicamentos debe poder corroborarse verificando su autenticidad y coherencia con los documentos originales, de ser posible.
- Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieren identificar a las personas involucradas, respetando su privacidad y las normas de confidencialidad.
- Debe tratarse la información manteniendo la fiabilidad de los datos, con palabras iguales o similares a las empleadas en la notificación.
- Han de cumplirse escrupulosamente los plazos establecidos para la comunicación de sospecha de reacciones adversas graves, para asignarles la máxima prioridad.
- Cada persona que intervenga en la evaluación de una reacción adversa debe estar calificada por educación, formación y experiencia para realizar su labor.
- Debe tratarse con reserva toda información aún no validada.
- Toda la información relacionada con reacciones adversas debe registrarse, manejarse y almacenarse de modo que permita su comunicación, verificación e interpretación exactas.

- Antes de comunicar una reacción adversa a la comunidad científica, debe habérsela notificado al Programa Nacional de Farmacovigilancia.
- Se deberán establecer los sistemas y procedimientos que aseguren la calidad en los procesos de generación, gestión y tratamiento de la información sobre reacciones adversas.
- La información recogida en las notificaciones de sospecha de reacción adversa no será utilizada en ningún caso para realizar juicios de valor acerca de la intervención médica¹⁴.

Un número creciente de países están incorporando la información directa de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) por los pacientes en los sistemas de farmacovigilancia. Por consiguiente, el conocimiento de los factores que influyen en la información del paciente a sistemas de farmacovigilancia en el día a día ha sido aumentando en los últimos años¹⁵. En la Norma Oficial Mexicana-220SSA1-2002 se ha indicado que el uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación riesgo-beneficio. De manera general, un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable. Existe la necesidad de reducir las tasas de reingreso a hospital, si se debiera las reacciones adversas o a otras causas. Es importante en términos de atención al paciente, y en el alivio de la carga de la insuficiencia de los hospitales como es en el caso de Reino Unido aunque la proporción de reingresos al hospital causada por RAM es poco documentado. Por ejemplo, un estudio realizado en Alemania a partir de 2004 encontró que el 37% de los pacientes ingresados en servicios de medicina interna fueron readmitidos, en su mayoría dentro de las 6 semanas siguientes al alta. Sin embargo la ocurrencia de RAM en ingresos previos no aumenta el riesgo de reacciones adversas en los ingresos posteriores¹⁶.

III Marco Teórico

A pesar de muchas de las ventajas que ofrecen los medicamentos, con el tiempo se ha evidenciado que las reacciones adversas a los fármacos frecuentemente son causantes de enfermedad, discapacidad o incluso llegar a la muerte, aunque a veces esto puede ser prevenible. Estudios publicados por la OMS indican que algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad. En ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos. Además, cuando se prescriben varios fármacos existe siempre el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones perjudiciales.

Para la prevención o disminución los daños para el paciente y mejorar así la salud pública es necesario contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica sugiere tener sistema de farmacovigilancia. Por tal razón es fundamental controlar la eficacia y seguridad de los fármacos cuando ya están al alcance del público, una vez puestos a la venta y los tratamientos nuevos. En general sigue siendo importante tener más información sobre el uso del fármaco en la población más vulnerable, como lo es en los niños, las mujeres embarazadas y los ancianos, y sobre el nivel de eficacia y seguridad que ofrece un producto después de un largo tiempo de utilización ininterrumpida. Los objetivos de un sistema de farmacovigilancia según lo indica la OMS deben ser: mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas y paramédicas; mejorar la salud y seguridad pública en lo relacionado al uso de medicamentos; contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz; fomentar la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública. Los responsables en este terreno deben trabajar concertadamente para anticipar, describir y satisfacer las demandas y expectativas, que no dejan de acrecentarse, del gran público y de los administradores sanitarios, planificadores, políticos y profesionales de la salud. Pero en algunas ocasiones esto no puede ser

posible por la falta de recursos y mecanismos bien estructurados que pueden llegar a solucionar esta problemática. La falta de formación, recursos, apoyo político y sobre todo infraestructura científica llegan a ser algunos de los obstáculos encontrados. Para el desarrollo óptimo de la farmacovigilancia se debe entender y conocer los problemas que los fármacos pueden generar: su seguridad farmacéutica y la confianza depositada en ellos así como también creando vínculos con los departamentos del ministerio de salud y también con otros sectores interesados, por ejemplo la industria farmacéutica, las universidades, las organizaciones no gubernamentales (ONG) o los colegios profesionales que intervengan en labores de formación sobre el uso racional de los medicamentos y el control de las farmacoterapias. Para la eficacia de estos, los organismos de reglamentación farmacéutica deben tener competencias para la aprobación de nuevos medicamentos para englobar un conjunto más amplio de temas vinculados a la seguridad farmacéutica: los ensayos clínicos; la seguridad de fármacos complementarios y tradicionales, las vacunas y los medicamentos biológicos; el establecimiento de canales de comunicación entre todas las partes interesadas que permitan a éstas funcionar de manera eficaz y ética. El control de la seguridad de los medicamentos de uso corriente debería ser parte integrante de la práctica clínica. La calidad de la atención sanitaria influye en que el personal clínico está informado de los principios de la farmacovigilancia. La formación teórica y práctica del personal de salud sobre seguridad de los medicamentos; el intercambio de información entre centros nacionales de farmacovigilancia; la coordinación de esos intercambios; y la existencia de vasos comunicantes entre la experiencia clínica en este terreno y la investigación sanitaria, son otros elementos que ayudan a una mejor atención al paciente¹⁷.

Los costos de las RAM (Reacción Adversa a Medicamentos) incluyendo hospitalizaciones, cirugías y la pérdida de productividad, supera el costo de los medicamentos en algunos países (OMS). Para el año 2000 se estimaron los costos por hospitalización relacionados a eventos adversos de 422 a 706 USD por admisión de 2284 a 5640 USD¹⁸. La vigilancia después de la comercialización sobre los efectos de los fármacos en la práctica clínica práctica y la notificación

espontánea de reacciones adversas ha demostrado ser un método importante de calidad para la farmacovigilancia para aumentar los conocimientos de la seguridad del fármaco. El sub registro y la poca información que se obtiene son una de las limitaciones importantes del sistema de notificación espontánea. Se informó que eran los factores asociados para una pequeña parte de todas las RAM documentadas incluyendo la ignorancia (sólo RAM graves deben ser reportados), timidez (miedo a parecer ridículo para informar mera sospecha de RAM), letargo (por ejemplo, falta de interés o tiempo), la indiferencia (un caso de un médico individual no contribuye a los conocimientos médicos), la inseguridad (la causalidad entre un medicamento y un evento adverso es difícil determinar), y la complacencia (sólo medicamentos seguros se les permite en el mercado). La educación y la distribución de información de seguridad de los medicamentos son los métodos que han demostrado que pueden aumentar la tasa de comunicación de RAM. La educación también puede tener efectos positivos en letargo, pero la disponibilidad de los asistentes de investigación clínica puede ser más eficaz por lo que este obstáculo se trate¹⁹.

Es difícil calcular con precisión y estimar la incidencia de las RAM aunque existe una cantidad considerable de literatura cuando es causada por las interacciones fármaco-fármaco, principalmente a causa de diferentes diseños de estudio, las poblaciones, las medidas de frecuencia y clasificación de los sistemas. Muchos estudios, incluyendo los diferentes grupos de pacientes encontró el porcentaje de las posibles interacciones entre fármacos derivados en RAM a ser de 0% -60%. En un estudio de Análisis del sistema de RAM por Mirošević Skvrce et al. mostró que las interacciones farmacológicas representan 3% -5% de todos los errores de medicación en hospitales. El mayor peligro de extinción eran grupos de pacientes de edad avanzada y poli medicada y las visitas a urgencias eran resultados frecuentes. Aunque en el mundo las reacciones adversas causadas por interacciones fármaco-fármaco son pocas también son graves y en la mayoría de los casos conducen a la hospitalización. En la evidencia clínica las posibles interacciones fármaco-fármaco se definen en las críticas de los estudios retrospectivos y actuales de interacciones entre fármacos, es decir, que son

confirmados por pruebas de laboratorio o síntomas. La notificación espontánea en una base de datos es un recurso valioso para la detección de interacciones farmacológicas. En la actualidad existen métodos que se utilizan para detectar posibles interacciones farmacológicas. Sin embargo, estas interacciones, no se hace regularmente ya que rara vez se denuncian e informan sobre las reacciones adversas debidas a interacciones fármaco-fármaco²⁰. Diferentes estudios como lo indica la investigación de Andreea Farcas en Rumania han demostrado que las reacciones adversas a los medicamentos relacionados con los ingresos hospitalarios comprenden hasta el 10% de la cantidad total de hospitalizaciones. Puede ser difícil y algunas veces imposible de distinguir de la enfermedad del paciente, ya que actúan a través de las mismas vías fisiológicas y patológicas. Se han convertido en un problema clínico importante y una preocupación constante de los sistemas de salud pública. Puede ser que sea difícil establecer un diagnóstico clínico de enfermedad inducida por fármacos como RAM ya que tienden a imitar cualquier proceso natural que ocurre en la enfermedad. Pocos fármacos producen signos físicos característicos y específicos que se pueden considerar sin ninguna duda, las RAM (por ejemplo, trastornos extrapiramidales). En cualquier caso, si el paciente está tomando medicamentos, el diagnóstico diferencial debe considerar la probabilidad de un RAM. Hace varios años se describió, de una manera muy general, los problemas de diagnóstico que pueden interferir en la evaluación de una RAM y se propuso una metodología que sigue siendo válida y aplicable. Al evaluar la probabilidad de que una RAM sospechosa, el clínico debe evaluar siempre los siguientes aspectos: la relación temporal entre el uso del fármaco y la aparición de la reacción (tiempo de inicio), el diagnóstico diferencial (de causas distintas de la droga sospechosa), la selección del fármaco responsable sobre la base de patrón del evento o por exclusión, y reexposición. El patrón del evento adverso debe ajustarse al patrón conocido en farmacología o alergia de uno de los fármacos sospechosos o de compuestos relacionados químicamente o farmacológico³. Los principales contribuyentes de reportes de RAM son los médicos y los trabajadores de la salud, los conocimientos profesionales, las actitudes y percepciones acerca de las RAM tienen un papel central que ayuda a mejorar la seguridad de los pacientes

y presentando informes espontáneos por los trabajadores de salud. Algunas de las preocupaciones acerca de estas es el no saber cómo informar y llenar las tarjetas, la duda sobre el efecto adverso sospechoso de fármacos, la falta de tiempo y el miedo²¹. El monitoreo de las estas reacciones a través de farmacovigilancia es vital para la seguridad del paciente, como las reacciones graves raras y / o inesperados a menudo aparecen sólo cuando los medicamentos se utilizan en la práctica cotidiana de muchas personas. La notificación de RAM es un método de farmacovigilancia, otros métodos incluyen la vigilancia posterior a la comercialización y el interrogatorio de los grandes conjuntos de datos electrónicos. Desde la década de 1960, los médicos han podido utilizar este sistema para reportar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos y productos sanitarios reglamentarios. A partir de 1997, los informes fueron aceptados también por los farmacéuticos²².

Ejemplos clásicos de reacciones adversas graves e inesperadas publicadas por la OMS en un boletín en el año 2004; aminofenazona (aminopirina): agranulocitosis, cloranfenicol: anemia aplásica, clioquinol: neuropatía mieloóptica, estolato de eritromicina: hepatitis colestática, fluotano: hepatitis hepatocelular, metildopa: anemia hemolítica, anticonceptivos orales: tromboembolia, practolol: peritonitis esclerosante, reserpina: depresión, estatinas: rabdomiolisis, talidomida: malformaciones congénitas¹⁷. Se ha producido una marcada disminución en el número de informes en el Oeste Región de Midlands del Reino Unido, el número de los informes de los médicos de familia cayó en un 58% entre 1994 y 2005²³.

3.1 Relación de Causalidad o imputabilidad

La causalidad y la gravedad son dos criterios de importancia fundamental para la evaluación de las reacciones adversas (RAM), se utiliza para la evaluación entre la administración de un medicamento y la aparición de una o más reacciones adversas relacionadas con el mismo ya que su definición según los autores causalidad es la probabilidad de que los fármacos causen la RAM. En la evaluación no siempre se utiliza este u otros algoritmos especiales a veces se combina con el juicio clínico o se solo según el investigador. Considerando uno de los más

importantes para este tipo de estudios se encuentra el algoritmo de Naranjo y col. que data de 1981 es uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de RAM. Este utiliza diez preguntas que pueden responderse con sí, no, se desconoce; respuestas según las cuales, se asignan puntajes, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que se relaciona con el grado de causalidad, las cuales se definen en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002^{1,10}. Las definiciones proporcionadas por el Centro de Monitoreo de la organización mundial de la Salud en Uppsala menciona que "graves" describen la intensidad de un evento específico. Difiere de 'gravedad', que se basa en cualquiera de resultados o criterios de acción, y sirve como una guía para definición de informes reglamentarios obligatorios. Dada la importancia de la causalidad, la gravedad de una RAM en el apoyo clínico y decisiones de regulación, sería útil tener una medida única para combinar estos dos tipos de información con el fin de simplificar la evaluación de los informes de RAM²⁴.

3.2 GRUPO DE FÁRMACOS CAUSALES DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS.

3.2.1 Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Muchos de los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales actúan mediante inhibición de las enzimas sintetizadas de prostaglandina G/H llamada comúnmente ciclooxigenasas (COX). Se piensa que la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) mediante en gran medida las acciones antipirética, analgésica y antiinflamatoria de los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales, tanto en la inhibición simultánea de la ciclooxigenasa-1 (COX-1), explicaría en gran medida (aunque no de manera exclusiva) los efectos en las vías gastrointestinales. Los inhibidores selectivos de la COX-2 son una subclase de.

- a) Mecanismo de acción. Los efectos clínicos de estos medicamentos son explicables en términos de inhibición de la síntesis de prostaglandinas, pero se ha identificado diferencias notables en la respuesta clínica de persona a otra y en una misma persona. Los AINEs, en concentraciones altas también aminoran la producción de radicales superóxido, inducen la apoptosis, inhiben la expresión de moléculas de adherencia, disminuyen el nivel de

sintasa de óxido nítrico, disminuyen la cantidad de citocinas proinflamatorias; modifican la actividad de linfocitos y alteran otras funciones de la membrana celular. Sin embargo, difieren las opiniones en cuanto a que las acciones mencionadas pueden contribuir a la actividad antiinflamatoria de dicho grupo de fármacos en las concentraciones que se logran en el uso clínico. No se han rechazado las hipótesis de que sus efectos antiinflamatorios en el ser humano se deban a la sola inhibición de la COX con basen en las pruebas actuales. Los principales efectos terapéuticos de los AINEs provienen de su capacidad de inhibir la producción de prostaglandinas. La primera enzima en la vía de síntesis de dichos intermediarios es la sintasa de prostaglandina G/H llamada también ciclooxigenasa a COX, enzima que transforma el ácido araquidónico (AA) en los productos intermediarios inestables PGG₂ y PGH₂ y que culmina en la producción de tromboxano A₂ (TXA₂) y diversas prostaglandinas. En dosis terapéuticas, la aspirina y otros AINEs disminuyen la biosíntesis de prostaglandina en el ser humano y existe una correlación razonablemente satisfactoria entre la potencia de tales productos como inhibidores de ciclooxigenasa y su actividad antiinflamatoria. Se conocen dos formas de ciclooxigenasa, la forma 1 (COX-1) y la forma 2 (COX-2), se han variantes de la COX-1 que conservan su actividad enzimática a pesar del corte y empalme (ajuste), una de las cuales se denomina "COX-3", hasta hoy se desconoce la importancia que tengan dichas variantes producidas por el ajuste en la síntesis de prostaglandina, y la acción de los AINES en el ser humano. Como dato importante, la isoforma constitutiva dominante en las células del epitelio gástrico es COX-1, pero no COX-2, y constituye la principal fuente para la formación de prostaglandinas citoprotectoras. Se piensa que la inhibición de la COX-1 en el estómago explica en gran medida los fenómenos adversos que en este órgano complica la administración de los AINEs tradicionales y con ello plantea la posibilidad teórica de que se obtengan AINEs específicos para inhibir la COX-2.

b) Efectos terapéuticos de los AINEs. Todos los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, son fármacos antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, con excepción del acetaminofen, que es antipirético y analgésico pero tiene actividad antiinflamatoria mínima. Cuando se utilizan como analgésicos, los fármacos de este grupo suelen ser eficaces solamente contra el dolor leve o moderado, por ejemplo de las piezas dentales. A pesar de que su eficacia máxima es mucho menor que la de los opioides, los AINEs no generan los efectos adversos de estos últimos en el sistema nervioso central (SNC), como son depresión respiratoria y la aparición de la dependencia física. Los AINEs no cambian la percepción de las modalidades sensoriales, salvo las del dolor. El dolor crónico consecutivo a cirugía o el generado por inflamación, se descontrola en forma particularmente satisfactoria con AINEs, en tanto que el originado en una visera hueca por lo común no se alivia. Una excepción sería el dolor menstrual. La liberación de prostaglandinas por parte del endometrio durante la menstruación puede originar cólicos intensos y otros síntomas de dismenorrea primaria; los AINEs han dado buenos resultados en el tratamiento de estos problemas. No es de extrañar que en tales situaciones sean eficaces también los inhibidores selectivos de la COX-2, como rofecoxib y etoricoxib. Los AINEs disminuyen la fiebre en muchas situaciones, pero no el aumento de temperatura circadiano ni el generado por el ejercicio o por calor ambiental. El análisis comparativo del impacto de los AINEs tradicionales e inhibidores selectivos de la COX-2 sugiere que esta última enzima constituye la principal fuente de prostaglandinas que median el incremento de temperatura desencadenado por la administración de lipopolisacáridos bacterianos, ese dato es congruente con la eficacia antipirética de ambas subclases de AINEs en la especie humana. En términos generales, producen únicamente alivio sintomático del dolor y la inflamación que acompaña a la enfermedad, no detiene el avance de la lesión histopatológica. Efectos adversos de la administración de AINEs. En general la correlación de la edad con una mayor probabilidad de que surjan

reacciones adversas graves a los AINEs, lo que justifica la aplicación de medidas precautorias para seleccionar una dosis inicial menor a los ancianos.

- Vías gastrointestinales. Los efectos adversos más frecuentes de estos fármacos se producen en el sistema gastrointestinal y consisten en anorexia, náusea, dispepsia, dolor abdominal y diarrea. Es posible que estos síntomas dependan de la inducción de úlceras gástricas o intestinales, que aparecen en 15 a 30% de los usuarios corriente. Las úlceras pueden variar desde erosiones superficiales pequeñas hasta perforaciones de la mucosa muscular en todo su espesor. Pueden ser únicas o múltiples y la úlcera acompañarse de pérdida gradual de sangre que culmine en anemia o en alguna hemorragia fatal. El riesgo es mayor en personas con infección por *Helicobacter pylori*, consumo inmoderado de alcohol y otros factores de riesgo de lesión de mucosa, incluido el uso concomitante de glucocorticoides. Se ha afirmado que los AINEs varían enormemente en su tendencia a originar esas erosiones y úlceras, pero esta conclusión se basa en análisis “panorámicos” de estudios pequeños y heterogéneos, a menudo con dosis únicas de AINEs individuales. La inhibición de la COX-1 en células del epitelio gástrico disminuye el nivel de prostaglandinas citoprotectoras de la mucosa, en particular la prostaciclina (PGI₂) que es una prostaglandina que evita la agregación de plaquetas y la prostaglandina E₂ (PGE₂) es un vasodilatador. Estos eicosanoides inhiben la secreción de ácido por el estómago, intensifican el flujo de sangre por la mucosa y estimulan la secreción del moco citoprotector, en el intestino. La inhibición de la síntesis de la PGI₂ y PGE₂ puede hacer que el estómago se torne más susceptible a sufrir lesiones, y estas pueden surgir con la administración oral, parental o transdérmica de aspirina o AINEs.
- Aparato cardiovascular. Dada la semivida relativamente breve de los AINEs, a diferencia de la aspirina, se ha considerado que no brindan cardioprotección, y casi todas las revisiones epidemiológicas coinciden con esta hipótesis. La excepción podría ser el naproxen en algunas personas. A

pesar de que se advierte notable variación, los datos de un estudio pequeño sugiere que es posible proveer la inhibición plaquetaria durante el lapso durante todo el lapso en que se administra el fármaco en algunas personas pero no en todas.

- Efectos adversos en la presión arterial, los riñones y el sistema nefrovascular. Los AINEs e inhibidores de la COX-2 se han vinculado con reacciones adversas en los riñones y el sistema nefrovascular. Los AINEs ejercen poco efecto en la función renal o en la presión arterial de personas con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, nefropatías crónicas, hipovolemia y otros estados de activación de los sistemas simpaticosuprarrenal o de renina-angiotensina. Estos fármacos originan pérdida de la inhibición (inducida por prostaglandina) en la resorción del ion cloro y la acción de la hormona anti diurética, lo cual hace que se retenga sodio y agua. Ya que estimulan la resorción de potasio a causa de la menor disponibilidad de sodio en la porción distal de los túbulos, y suprimen la secreción de renina inducida por prostaglandina.
- Nefropatía por analgésicos. El trastorno en cuestión es una en que surge en forma progresiva y lenta insuficiencia renal, disminuye la capacidad de concentración de los túbulos y hay piuria estéril que es un dato de laboratorio en muchas enfermedades, con mayor frecuencia en infecciones de las vías urinarias. Entre los factores de riesgo están el empleo a largo plazo de dosis altas de AINEs en combinación, e infecciones frecuentes de las vías urinarias. Si el problema se identifica en forma oportuna, la interrupción de los antiinflamatorios permite que se recupere la función renal²⁵.

3.2.2 Antibióticos. Son los fármacos de uso más frecuente y erróneo. La consecuencia inevitable de la aplicación tan extendida de los antibióticos ha sido el surgimiento de microorganismos resistentes, lo que obliga a crear fármacos nuevos. Los antibióticos son sustancias microbianas producidas por diversas especies de microorganismos (bacterias, hongos y actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos. Sin embargo, por costumbre

este término abarca también a los antibióticos sintéticos como las sulfonamidas y quinolonas.

- a) Clasificación y mecanismo de acción. Se clasifican con base a su estructura química y mecanismo de acción de la manera siguiente: 1) sustancias que inhiben la síntesis de las paredes celulares bacterianas, como lactámicos β (p.ej., penicilinas, cefalosporinas y carbapenem) y otros medicamentos como cicloserina, vancomicina y bacitracina; 2) sustancias que actúan directamente en la membrana celular del microorganismo, aumentando la permeabilidad y provocando la salida de compuestos intracelulares, como detergentes del tipo de la polimixina; antimicóticos de tipo polieno (p. ej., nistatina y anfotericina B) que se adhieren a los esteroides de la pared celular y el lipopeptido daptomicina 3) sustancias que alteran la función de las subunidades ribosómicas 30S o 50S para inhibir en forma reversible la síntesis de proteínas, que suelen ser bacteriostáticos (p. ej., cloranfenicol, tetraciclinas, eritromicina, clindamicina, estreptograminas y linezólido); 4) sustancias que se adhieren a la subunidad ribosómica 30S y alteran la síntesis de proteínas, que suelen ser bactericidas (p. ej., aminoglucósidos); 5) sustancias que modifican el metabolismo del ácido nucleico bacteriano, como rifampicinas (p. ej., rifampicina y rifabutina), que inhiben a la polimerasa de RNA y las quinolonas, que inhiben las topoisomerasas y 6) los antimetabolitos, como trimetoprim y las sulfonamidas, que bloquean ciertas enzimas esenciales del metabolismo del folato. Antibióticos con estructuras químicas muy diversas pueden tener el mismo mecanismo de acción.
- b) Factores que definen la sensibilidad y resistencia de los microorganismos a los antibióticos. El tratamiento satisfactorio de una infección con antibióticos depende finalmente de la concentración del antibiótico en el sitio de infección. Esta concentración debe ser suficiente como para inhibir el crecimiento del agente causa, si las defensas del hospedador se encuentra intactas y activas, basta con un efecto inhibitorio mínimo, como el que proporcionan los bacteriostáticos (p. ej., sustancias que interfieren con

el crecimiento o la multiplicación del microorganismo sin aniquilarlo). Por otro lado, cuando las defensas del huésped son deficientes, se necesitan un antibiótico con mayor efecto bactericida para erradicar la infección. La resistencia bacteriana a un antibiótico puede atribuirse a tres mecanismos generales: 1) el fármaco no llega a su objetivo, 2) el fármaco no es activo o 3) el objetivo se encuentra alterado. La membrana externa de las bacterias gramnegativas es una barrera permeable que impide la penetración de moléculas polares grandes. Las moléculas pequeñas, como muchos antibióticos, penetran en la célula a través de un grupo de canales proteicos llamados porinas. La ausencia, mutación o pérdida de una porina disminuye la velocidad con que el fármaco penetra en la célula o incluso impide su entrada, reduciendo de manera la concentración del medicamento en su objetivo. La resistencia a muchos medicamentos, como tetraciclinas, cloranfenicol, fluoroquinolonas, macrólidos y antibióticos lactámicos β es gobernada por un mecanismo de bomba de salida. El segundo mecanismo general de la resistencia a los medicamentos es la activación farmacológica. La resistencia bacteriana a los aminoglucósidos y antibióticos lactámicos β casi siempre se debe a la producción de una enzima que modifica al aminoglucósido o una lactamasa β , respectivamente. Una variación de este mecanismo es el fracaso de la célula bacteriana para activar un profármaco. El tercer mecanismo general de la resistencia farmacológica es la presencia de un objetivo alterado. La razón es quizá la mutación del objetivo naturalmente es sensible (p. ej., resistencia de estafilococo a la meticilina gracias a la producción de una proteína enlazadora de penicilina de baja afinidad). Asimismo, la resistencia farmacológica puede adquirirse por mutación y selección, con lo que el carácter se transfiere de manera vertical hasta las células hijas. Para que la mutación y selección genere resistencia, la mutación no debe ser fatal ni tampoco modificar en grado importante la virulencia. Para que el rasgo se transfiera, la mutante original o su progenie también se debe

diseminar y multiplicar; de lo contrario, la mutación se perderá hasta ser “redescubierta” por otra mutante originada en una población silvestre.

c) Efectos adversos o alergia medicamentosa. Los antibióticos en particular los lactámicos β , se destacan por su potencial para provocar reacciones. Asimismo, las sulfonamidas, trimetoprim, nitrofurantoina y eritromicina se han vinculado con reacciones de hipersensibilidad, especialmente eritema. El antecedente de anafilaxia (hipersensibilidad inmediata) o de ronchas y edema laríngeo (reacción acelerada) impide utilizar el fármaco en cualquier situación, con excepción de circunstancias que ponen en peligro la vida. Las pruebas cutáneas, en particular de las penicilinas, resultan útiles para pronosticar una reacción grave. Los antibióticos, al igual que otros fármacos, pueden originar fiebre medicamentosa, que en ocasiones se confunde con infección persistente²⁶.

3.2.3 Glucocorticoides.

a) Mecanismo de acción. Los glucocorticoides naturales y sintéticos, así como los esteroides antiinflamatorios, se unen a receptores intracelulares específicos después de penetrar los tejidos blanco. Estas hormonas alteran la regulación de muchos procesos celulares incluyendo la síntesis y actividad de enzimas, la permeabilidad de la membrana, los procesos de transporte y estructura.

b) Efectos adversos. Los principales efectos indeseables de los glucocorticoides son el resultado de su acción hormonal y conducen al cuadro clínico del síndrome de Cushing iatrogénico. Cuando se emplean los glucocorticoides durante cortos periodos (menos de una semana), es raro observar efectos adversos graves aún con dosis moderadamente grandes. No obstante ocasionalmente se observan cambios de conducta y úlceras pépticas agudas. Se puede presentar una psicosis, particularmente que reciben grandes dosis de glucocorticoides. El tratamiento prolongado se acompaña de la formación de cataratas sub capsulares posteriores. El aumento de la presión intraocular es común y puede ser inducido el glaucoma, también se presenta hipertensión intracraneal benigna. Cuando

se dan cantidades mayores que las fisiológicas, el uso de los esteroides como la cortisona y la hidrocortisona que tienen efectos minerales causan además de los efectos glucocorticoides, algo de retención de sodio y líquido y pérdida de potasio. En paciente con funciones cardiovascular y renal normales, esto conduce a una alcalosis hipopotasémica, hipocloremica y finalmente elevación de la presión arterial. Cuando los corticoesteroides se administran por meses o a los puede ocurrir supresión suprarrenal y debe administrarse al paciente farmacoterapia complementaria en momentos de estrés intenso como un traumatismo accidental o cirugía si la dosificación del corticoide se reduce, se debe hacerse en forma gradual. Si el tratamiento va a suspenderse, el proceso de reducción deberá ser bastante lento cuando la dosis alcance valores de restitución. Se emplearan dos o tres meses para que la hipófisis recupere su sensibilidad y es posible que la concentración de cortisol no sea normal hasta seis a nueve meses después.

c) Farmacocinética. En el hombre el glucocorticoide principal es el cortisol. Es sintetizado a partir del colesterol por las células de la zona fascicular y de la zona reticular liberando a la circulación bajo la influencia de la ACTH (La hormona adrenocorticotropa) ²⁵.

3.2.4 Antimicóticos. La anfotericina B es miembro de una familia de casi 200 antibiótico macrólidos poliénicos.

- a) Mecanismo de acción. La actividad antimicótica de la anfotericina B depende básicamente de su fijación a un fragmento esterol, principalmente ergosterol presente en la membrana de los hongos sensibles. Gracias a su interacción con estos esteroides, los poliénicos forman poros o canales que aumentan la permeabilidad de la membrana, permitiendo la salida de una gran variedad de moléculas pequeñas. Las alilaminas, como naftifina y terbinafina, inhiben a la epoxidasa de escualeno e impiden la síntesis de ergosterol.
- b) Efectos adversos. La principal reacción aguda a la anfotericina B intravenosa comprende fiebre y escalofríos. A veces se observan taquipnea y estridor respiratorio o hipotensión leve. El individuo con

cardiopatías o neumopatías persistentes puede tolerar el mayor metabolismo de la reacción deficiente y presentar hipoxia o hipotensión. La reacción cesa de manera espontánea en un lapso de 30 a 45 min, pero la meperidina puede acortarla. La administración previa de paracetamol oral o el empleo de hemisuccinato de hidrocortisona por vía intravenosa a razón de 0.7 mg/kg, al comenzar la venoclisis, reduce las respuestas. Las reacciones febriles desaparecen con nuevas venoclisis, reduce las respuestas. Lactantes, niños y pacientes que reciben dosis terapéuticas de corticosteroides muestran menor propensión a sufrirlas.

- c) La toxicidad depende de la dosis y es transitoria y aumenta por la administración concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos, como aminoglucósidos o ciclosporina. Incluso durante la administración de un esquema breve de C-AMB aparecen cambios histológicos permanentes en los túbulos renales, pero es raro que un adulto con una función renal permanente, a menos que la dosis acumulada sea mayor de 3 a 4 gr, también se observa acidosis tubular renal, y pérdida renal de potasio y magnesio durante el tratamiento, durante varias semanas después. En los efectos adversos frecuentes están cefalalgia, náusea, vómito, malestar general, reducción de peso y flebitis en sitios de venoclisis periférica. Es raro observar trombocitopenia o leucopenia leve²⁶.

3.2.5 Antihipertensivos. Una de las estrategias más tempranas en el tratamiento de hipertensión fue alterar el equilibrio del Na^+ se hizo práctica con la síntesis de los diuréticos tiazídicos activos por vía oral. Estos compuestos y los diuréticos relacionados poseen efectos antihipertensores cuando se suministran solos y aumentan la eficacia de casi todos los hipertensores. Por estas consideraciones aunadas a la experiencia favorable muy grande con diuréticos en estudios clínicos aleatorios en pacientes con hipertensión, esta clase de medicamentos es aún muy importante en el tratamiento de la hipertensión.

- a) No se conoce con certeza el mecanismo exacto de la disminución de la presión arterial por diuréticos. Al inicio, los fármacos reducen el volumen extracelular interactuando con un cotransportador de Na-Cl sensible a

tiazida en el riñón, que conduce a una disminución del gasto cardiaco. Sin embargo, el efecto hipotensor se conserva durante el tratamiento por tiempo prolongado debido a la resistencia vascular reducida; el gasto cardiaco regresa a los valores anteriores a la terapéutica, y el volumen extracelular casi se normaliza debido a respuestas compensadoras, como la activación del sistema renina-angiotensina. Se desconoce cómo ocurren estos fenómenos; no obstante, los tiazídicos promueven vasodilatación en vasos aislados en animales de laboratorios y en el ser humano. La hidroclorotiazida puede abrir canales del K^+ activados por Ca^{2+} y da lugar a hiperpolarización de células de músculo liso vascular, lo que conduce a su vez al cierre de canales del Ca^{2+} tipo L y menor probabilidad de apertura, dando por resultado una disminución del ingreso de Ca^{2+} y vasoconstricción reducida. La importancia de este hallazgo es intrigante para los efectos antihipertensores observados de las tiazidas es especulativa. Las benzotiazidas (“tiazidas”) y los diuréticos relacionados constituyen la clase de antihipertensores que se utilizan con mayor frecuencia en Estados Unidos. Después del descubrimiento de la clorotiazida, se sintetizaron diversos diuréticos orales que poseen una estructura arilsulfonamida y bloquean el cotransportador de $Na^+ -Cl^-$. Algunos de estos no benzotiazidas, pero dado que muestran características estructurales y funcionales, se han designado como miembros de la “clase tiazida” de diuréticos. Por ejemplo, la clortalidona, una clase de las no benzotiazidas, se utiliza de manera amplia para tratar la hipertensión. Dado que la clase de las tiazidas presenta los mismos efectos farmacológicos, en general son intercambiables con ajuste apropiado de la posología. Sin embargo, ya que es posible que difieran la farmacocinética y farmacodinamia de estos medicamentos, tal vez no tienen necesariamente la misma eficacia clínica en el tratamiento de la hipertensión.

- b) Efectos y precauciones. Algunos de estos de estos efectos que determinan si los pacientes pueden tolerar el tratamiento con dichos

fármacos y apegarse al mismo. La disfunción eréctil es una consecuencia adversa problemática frecuente de los diuréticos tiazidicos, y los médicos deben hacer preguntas específicas con respecto a la aparición de este problema así como tratamiento con tales medicamentos. La gota quizá sea una consecuencia de hiperuricemia inducida por esos diuréticos. La aparición de cualquiera de dichos efectos adversos razón para considerar métodos terapéuticos alternativos. Sin embargo, la aparición de gota aguda es relativamente rara en dosis bastante bajas de diuréticos. La hidroclorotiazida puede causar en algunos pacientes hiponatremia grave que se desarrolla rápido. Las tiazidas inhiben la excreción renal de Ca^{2+} y se originan en ocasiones hipercalcemia; aunque por lo general leve, puede ser más grave en pacientes sujetos a hipercalcemia, como los que padecen hiperparatiroidismo primario. La disminución de la excreción de Ca^{2+} inducida por tiazidicos puede utilizarse de manera terapéutica en pacientes con osteoporosis o hipercalciuria. Algunos otros efectos de los diuréticos tiazidicos son observacionales de laboratorio que preocupan principalmente porque son posibles marcadores subrogados de efectos farmacológicos adversos en la morbilidad y mortalidad²⁶.

3.2.6 Antivirales.

- a) Mecanismo de acción. El fármaco también tiene efectos antivirales sobre el CMV (citomegalovirus) y el EBV (Epstein–Barr virus, de la familia de los herpesvirus), sin embargo dado que estos virus no tienen timidinaquinasas virales, el mecanismo por el cual el ganciclovir inhibe la respiración del CMV y el EBV es incierto. Se supone que la fosforilación inicial del ganciclovir ocurre por la acción de las desoxiguanosinaquinasas virales o células, lo cual permite su incorporación en el DNA (Acido Desoxirribonucleico) de CMV y el EBV que se están replicando se sabe que la forma trifosfato del fármaco se acomoda con niveles significativamente más altos en las células infectadas por CMV o EBV en comparación con las células no infectadas.

Entonces, la infección viral es limitada por el fármaco fosforilado debido a la terminación de la cadena y la inhibición de la polimerasa viral.

- b) Efectos adversos. Tiene efectos de supresión de la médula ósea en los animales y también reduce la espermatogénesis. Se ha demostrado que el fármaco tienen el potencial tumorigénico en los ratones, por tanto se limitado el uso de ganciclovir a las infecciones potencialmente letales o que constituyen una amenaza para la visión en los pacientes inmunosuprimidos. La severidad de las enfermedades subyacentes en estas poblaciones de pacientes ha complicado la evaluación de la toxicidad del fármaco con el uso clínico. Sin embargo los pacientes pueden desarrollar neutropenia, trombocitopenia o anemia, síntomas gastrointestinales, beritema y pruebas anormales a la función hepática y renal: también se han descrito síndromes neurológicos con alteración del estado mental, convulsiones, alucinaciones y psicosis durante el tratamiento con ganciclovir²⁷.

3.2.7 Broncodilatadores. En la farmacoterapia del asma se utilizan medicamentos destinados a disminuir la inflamación de las vías respiratorias (como los antiinflamatorios) y productos orientados más directamente a disminuir el broncoespasmo (broncodilatadores). En la actualidad, con forme esos objetivos, seis clases de agentes terapéuticos están indicados para tratar el asma: agonistas de receptores adrenérgicos β , glucocorticoides, inhibidores de leucotrienos, cromonas, metilxantinas e inhibidores de inmonoglobulina E (IgE). Desde hace mucho tiempo se han usado los anticolinérgicos para el tratamiento del asma. Con la llegada de los agonistas adrenérgicos β inhalados disminuyo el uso de anticolinérgicos. La renovación del interés por estos medicamentos ha dependido de la observación más reciente de que las vías parasimpáticas son importantes en el broncoespasmo de algunos asmáticos y también por la posibilada de contar con el bromuro de ipratropio, un compuesto anticolinérgico cuaternario que posee mejores propiedades farmacológicas que los fármacos previos.

- a) Mecanismo de acción. Puede observarse una respuesta particularmente satisfactoria a dicho medicamento en el subgrupo de asmáticos que sufre exacerbaciones psicógenas. El subtipo de receptor colinérgico encargado de la contracción del músculo liso bronquial es el receptor muscarínico M_3 . El ipratropio y compuestos afines bloquean los cinco tipos de receptores muscarínicos, con afinidad similar, pero es probable que el solo antagonismo del receptor M_3 explique el efecto broncodilatador. La broncodilatación producida por el ipratropio en asmáticos surge con mayor lentitud, y por lo común es menos intensa que la generada por agonistas adrenérgicos. Algunos enfermos pueden mostrar una respuesta que dure incluso 6hrs. La variabilidad de la reacción de los asmáticos al ipratropio significa quizá que hay diferencias en la potencia del tono parasimpático y en el grado en que participa la actividad refleja de las vías colinérgicas para generar síntomas en enfermos individuales. Por tanto, es importante evaluar la utilidad del ipratropio en términos individuales, por medio de la prueba terapéutica. Ya se han revisado las propiedades farmacológicas y terapéuticas de este compuesto. La combinación de ipratropio y agonistas adrenérgicos β_2 ha generado broncodilatación un poco mayor y más duradera que la administración de uno y otros fármacos solos, en el asma intercrítica o basal. En la broncoconstricción aguda es más eficaz la combinación de ambos medicamentos que cualquiera por sí solo, y más apropiado que administrar simplemente una dosis mayor del agonista adrenérgico β_2 . El ipratropio se presenta en inhaladores de dosis medida y en solución para nebulizador.
- b) Farmacoterapia y variabilidad de la respuesta a los antiasmáticos. Se observa una enorme variabilidad interindividual en la respuesta de los asmáticos a la farmacoterapia. Por ejemplo, algunos se benefician impresionantemente de la administración de modificadores de leucotrienos, en tanto que muchos son esencialmente resistentes a ellos. A pesar de esas situaciones más raras, el asmático

esteroidorresistente obtiene poco beneficio de la administración de corticoides inhalados. En la actualidad resulta imposible prever quien obtendrá máximo beneficio de un tratamiento particular. Esta incapacidad de predecir la respuesta es un reflejo fiel de nuestro escaso conocimiento de los aspectos fisiopatológicos fundamentales del asma. Además, algún componente de dicha variabilidad podría explicarse por factores fármacogenéticos específicos²⁶.

3.2.8 Inmunosupresores. La terapéutica de inducción con anticuerpos policlonales y monoclonales ha sido un componente importante de la inmunosupresión que data del decenio de 1960, cuando Starzl et al. demostraron el efecto beneficioso de la globulina antilinfocítica en la profilaxia del rechazo en receptores de trasplante renal. Durante los últimos 40 años, se han utilizado varios preparados: inmunoglobulina linfocítica y globulina antitimocítica.

- a) Mecanismo de acción. La azatriopina, después de exponerse a los nucleófilos como el glutatión, se desdobra hasta la forma de 6-mercaptopurina, la cual a su vez se convierte en más metabolitos que inhiben la síntesis de novo de la purina. La 6-tio-IMP, un nucleótido fraudulento, es transformado en 6-tio-GMP (monofosfato de guanosina) y por último el en 6-tio-GTP (trifosfato de guanosina), que se incorpora en DNA. Se evita la proliferación celular y con ello se inhiben muy diversas funciones de linfocitos. Este al parecer es un inmunosupresor más potente que la propia 6-mercaptopurina, lo cual quizás exprese diferencias en la captación del fármaco o de tipo farmacocinético en los metabolitos resultantes.
- b) Biotransformación, eliminación y farmacocinética. Después de ingerida se absorbe de manera satisfactoria la azatioprina hasta alcanzar valores máximos en sangre luego de 1 a 2 h de administrada. La semivida de este fármaco es unos 10 min, y la de su metabolito 6-mercaptopurina, una hora, aproximadamente. Otros metabolitos tienen semivida incluso de 5 h. las concentraciones en sangre poseen escaso valor predictivo,

por factores como el metabolismo extenso, la notable actividad de muchos metabolitos y los valores históricos altos alcanzados. Aztioprina y mercaptopurina se unen de manera moderada a las proteínas plasmáticas y pueden extraerse en parte por diálisis. Uno y otro fármaco se eliminan con rapidez de la sangre por oxidación o metilación en hígado, eritrocitos o ambos sitios.

- c) Efectos adversos. El principal efecto es la supresión de la médula ósea, con leucopenia (frecuente), trombocitopenia (menos frecuente), anemia (poco común) o estas dos últimas complicaciones. Otros efectos adversos importantes comprenden mayor sensibilidad a infecciones (en particular por virus de varicela y herpes simple), hepatotoxicidad, alopecia, toxicidad en tubo digestivo, pancreatitis y un mayor peligro de neoplasia²⁶.

3.2.9 Anticonvulsivantes. El anticonvulsivo ideal suprime todas las convulsiones sin generar efectos adversos de ninguna clase. Los medicamentos de uso actual logran el control de la actividad convulsiva en algunos pacientes, sin causar, en muchos casos, efectos no deseados que varían en gravedad desde trastorno mínimo del sistema nervioso central hasta la muerte por anemia aplásica o insuficiencia hepática.

- a) Mecanismo de acción. Limita la actividad repetitiva de los potenciales de acción evocados por la despolarización sostenida de neuronas de la médula espinal del ratón conservadas *in vitro*. Este efecto es mediado por retraso en la velocidad de recuperación de los canales del Na⁺ activados por voltaje a partir de la inactivación, una acción que depende tanto del voltaje (mayor efecto si la membrana está despolarizada) como del uso. Estos efectos de la fenilhidantoína son evidentes dentro del margen terapéutico de concentración del fármaco en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del ser humano, valores que se correlacionan con la cifra de fenilhidantoína libre (no fija) en plasma. A estas concentraciones, los efectos en los canales de Na⁺ son selectivos, puesto que no se identifican cambios de manera iontoforética.

- b) Efectos farmacológicos. Sistema nervioso central, ejerce su actividad anticonvulsiva sin producir depresión general del SNC. a dosis tóxicas, puede originar signos excitadores y, a valores letales, cierto tipo de rigidez de descerebración. El efecto más importante de este fármaco es su propiedad para modificar el modelo de las convulsiones máximas por electrochoque. La fase tónica característica se puede abolir por completo, pero quizás intensifique y prolongue la fase convulsiva clónica residual. Esta acción modificadora de las convulsiones se observa con muchos otros anticonvulsivos que tienen eficacia contra las convulsiones tonicoclónicas generalizadas.
- c) Efectos tóxicos. Dependen de la vía de administración, el tiempo de exposición y el programa de dosificación. Cuando la fosfenilhidantoína, se da por vía intravenosa con rapidez excesiva en el tratamiento urgente del estado epiléptico, los signos tóxicos más notables son arritmias cardíacas, con hipotensión o sin ellas, depresión del SNC o diversas manifestaciones de esta clase juntas. Aunque ocurre toxicosis cardíaca con mayor frecuencia en los pacientes geriátricos y en quienes portan cardiopatía diagnosticada, se puede desarrollar también en pacientes jóvenes y sanos. Estas complicaciones se tornan mínimas al administrar la fosfenilhidantoína a una tasa de menos de 150 mg de equivalentes de fosfenilhidantoína sódica por minuto, un ritmo que por tanto no debe excederse. La sobredosificación oral aguda da por resultado signos relacionados con efectos en el cerebelo y sistema vestibular; las dosis altas se han relacionado con atrofia cerebelosa notable. Los efectos tóxicos vinculados con la medicación prolongada son también, primordialmente, efectos cerebelosos y vestibulares vinculados con la dosis, pero incluyen otras acciones en el SNC, cambios del comportamiento, incremento de la frecuencia de las convulsiones, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblástica. Los efectos adversos graves, entre ellos los de la piel, médula ósea e hígado, son quizá manifestaciones de alergia al fármaco.

Aunque poco frecuentes, requieren interrumpir la administración de este medicamento. En ocasiones, se observa incremento moderado de las concentraciones plasmáticas de enzimas a las que se recurre para valorar la función hepática; como estos cambios son transitorios y pueden resultar, al menos en parte, de inducción de la síntesis de enzimas, nos obligan a interrumpir el suministro del fármaco. Se produce hiperplasia gingival en casi 20% de todos los sujetos durante el tratamiento a largo plazo, y tal vez sea la manifestación más frecuente de intoxicación por fenilhidantoína en niños y adolescentes jóvenes; puede ser más frecuente en individuos que presentan también rasgos faciales burdos²⁶.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El impacto epidemiológico de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) se refleja, al ubicarse entre las 10 principales causas de muerte en países con sistemas de farmacovigilancia bien establecidos como España y Francia entre otros. En México solo se cuenta con datos parciales a pesar de que para el 2007, la COFEPRIS reportó un incremento de más del 35% (3055 notificaciones) con respecto al 19.42% (1977) del 2006 de ingresos hospitalarios atribuibles a RAMs, al no contar con estadísticas reales se limita su medición y por consecuencia la cuantificación del problema, que depende en parte de la notificación voluntaria del profesional de salud derivada por un lado de la deficiente información y/o capacitación del personal y por el otro de que solo se reportan las identificadas en hospitales. Impactando en la morbi-mortalidad y un dispendio de recursos sobre todo en países subdesarrollados como el nuestro.

V. JUSTIFICACION

El sub registro de RAMs producto de la no identificación/notificación en servicios de pacientes polimedicados como el de medicina interna. Justifica realizar estudios documentales exploratorios a través de la revisión de los registros médicos y de enfermería que evidencian las RAMs en hospitales de segundo nivel de atención como el hospital general “Dr. Miguel Silva” de Morelia Michoacán.

VI. OBJETIVOS

6.1 GENERAL

Identificar las reacciones adversas a fármacos en el hospital general “Dr. Miguel Silva en el servicio de medicina interna durante el periodo de Enero-abril 2012.

6.2 ESPECIFICOS

- Conocer los grupos de edad y sexo más afectados por RAM.
- Señalar los fármacos asociados con RAM.
- Mostrar la causalidad frecuentemente relacionada a RAM.

VII. HIPÓTESIS

7.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las RAM no son identificadas y/o registradas en el expediente clínico.

VIII. DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Estudio descriptivo retrospectivo transversal.

IX. MATERIAL Y MÉTODOS

9.1 UNIVERSO DE ESTUDIO.

9.1.1 POBLACIÓN.- Expedientes clínicos de pacientes atendidos en el servicio de medicina interna del hospital general “Dr. Miguel Silva”.

9.1.2 MUESTRA.- Convencional, expedientes clínicos de pacientes atendidos en los meses de Enero-Abril 2012 en el servicio de medicina interna del hospital general “Dr. Miguel Silva”.

9.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

9.2.1 CRITERIO DE INCLUSIÓN:

- Expedientes clínicos de pacientes que cumplieron los criterios de sospecha de reacción adversa a medicamentos RAM dentro del periodo programado para el estudio.
- Expedientes clínicos de pacientes que cumplieron los criterios de sospecha de reacción adversa a medicamentos RAM independientemente del sexo.
- Expedientes clínicos de pacientes que cumplieron los criterios de sospecha de reacción adversa a medicamentos RAM mayores de 15 años.

9.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se excluyeron los expedientes clínicos que se salieron del periodo de estudio programado, que no contaron con hojas médicas y que correspondieran a otro servicio de hospitalización

9.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Expedientes que no se encontraron en el momento del estudio

9.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

- RAM
- Edad
- Sexo

9.4 PROCEDIMIENTO DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

- Previa autorización del departamento de enseñanza del Hospital General “Dr. Miguel Silva” se revisaron los expedientes clínicos en el área de archivo clínico durante un periodo de 5 meses.
- Se revisaron las hojas de evolución médica y de enfermería para identificar posibles sospechas a reacciones adversas a los fármacos.
- La información se captó en un instrumento validado dentro del programa de Farmacovigilancia llamado “Aviso de Sospechas De Reacciones Adversas De Medicamentos” de la Secretaría de Salud donde se obtiene los datos del paciente, la descripción de la sospecha de RAM, información del medicamento sospechoso entre otros datos que complementan la información.

9.5 RECURSOS

9.5.1 RECURSOS HUMANOS

Pasante de la licenciatura de Químico Farmacobiología Sandra Olmos Mendoza, Dra. Aída Mejía Sánchez asesora de la tesis.

9.5.2 RECURSOS MATERIALES

Formatos electrónicos e impresos para las sospechas de reacciones adversas, hoja de cálculo del programa Excel.

Revistas científicas indexadas del sitio de internet Pub Medic y artículos publicados en la página oficial de la COFEPRIS, citas de libros de Farmacología Clínica de distintos autores.

- Computadora de escritorio
- Internet
- Papelería
- Memoria USB
- Impresora

9.5.3 RECURSOS FINANCIEROS

Los costos y gastos estuvieron a cargo de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo beca otorgada por la Coordinación de Investigación Científica para la realización de tesis mediante la línea de investigación Fármacos y Salud.

9.5.4 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES REALIZADAS	AGOSTO 2012	SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2012	ENERO 2013	MARZO 2013	ABRIL 2013	JULIO 2013
PLANEACION DEL PROYECTO	X					
RECOLECCION DE DATOS	X	X	X			
ELABORACION DEL PROTOCOLO		X	X			
ANALISIS ESTADISTICO				X		
ELABORACION DEL INFORME				X	X	
PRESENTACION FINAL						X

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva. Medidas de resumen y porcentuales.

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-168-SSA1-1998, DEL EXPEDIENTE CLINICO, esta Norma representa el instrumento para la regulación del expediente clínico y orienta al desarrollo de una cultura de la calidad, permitiendo los usos: médico, jurídico, de enseñanza, investigación, evaluación, administrativo y estadístico²⁸.
- NORMA OFICIAL MEXICANA 220-SSA 2002 para Garantizar la confidencialidad de la identidad de los pacientes y notificadores, verificar la seguridad de almacenamiento y transmisión de datos, especialmente los de computadora¹.

XII. PRESENTACION DE RESULTADOS

Tabla 1

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES ESTUDIADOS Y RAMS DETECTADAS

PACIENTES	No.	%
NO PRESENTARON RAMs	402	95
PRESENTARON RAMs	21	5
TOTAL	423	100

Fuente: Estudio "Reacciones Adversas a Fármacos, servicio de Medicina Interna. Enero-abril 2012, Hospital General "Dr. Miguel Silva" Morelia Michoacán".

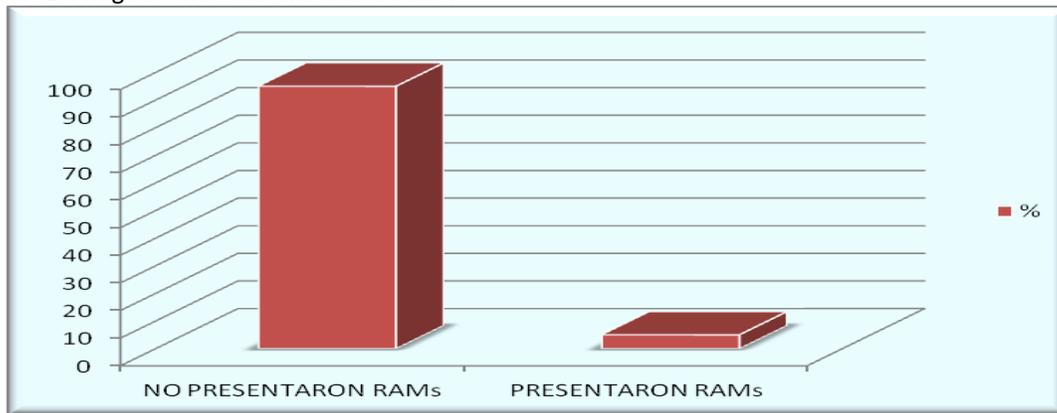


Figura 1 PACIENTES QUE PRESENTARON ALGUNA RAM EN MEDICINA INTERNA

Tabla 2

DISTRIBUCIÓN DE RAMS DE ACUERDO AL SEXO DEL PACIENTE

SEXO	NO. PACIENTES	%	No. RAMs	%
FEMENINO	182	43	11	52
MASCULINO	241	57	10	48
TOTAL	423	100	21	100

Fuente: Estudio sobre "Reacciones Adversas a Fármacos en el servicio de Medicina Interna. Enero-abril 2012, Hospital General "Dr. Miguel Silva" Morelia Michoacán".

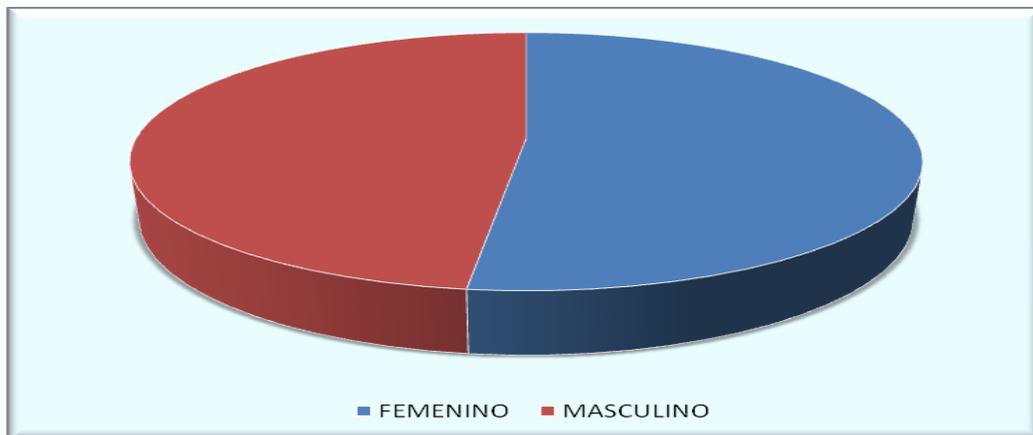


Figura 2 Grafica de incidencia de RAMs de acuerdo al sexo

La tabla 1 y 2 muestran que 423 expedientes revisados para el estudio se detectó que el 21 representando 5% de egresos de este servicio habían presentado alguna sospecha de RAM, donde el 52% son del sexo femenino y 48% del masculino

Tabla 3

DISTRIBUCIÓN DE RAMs DE ACUERDO AL SEXO Y RANGO DE EDAD DEL PACIENTE

EDAD(AÑOS)	No .RAM	% RAM
15-30	6	29
30-45	4	19
45-60	3	14
61 y más	8	38
TOTAL	21	100

Fuente: Estudio sobre “Reacciones Adversas a Fármacos en el servicio de Medicina Interna. Enero-abril 2012, Hospital General “Dr. Miguel Silva” Morelia Michoacán”.

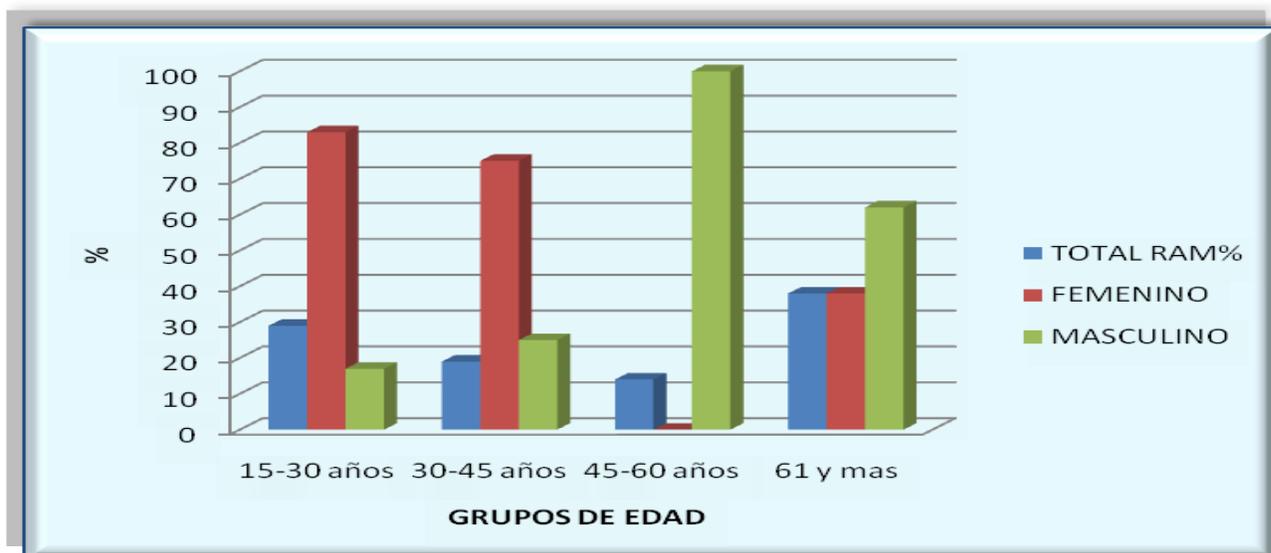


Figura 3 Grafica donde se muestra sexo y el rango de edad de los pacientes que presentaron RAM. Se observa en los grupos de edad, que los dos géneros tuvieron casi la misma incidencia a RAM.

El grupo de pacientes de 61 años y más presentó el mayor número de RAM con 38% siendo el grupo mayoritario, seguido por el grupo de 15 a 30 con 29%, le siguen el de 30-45 con 19% y el de 45-60 años con 14%.

Tabla 4

REACCIONES ADVERSAS DE ACUERDO A CAUSALIDAD ALGORITMO KARCH Y LASAGNA MODIFICADO POR NARANJO Y COL

PUNTAJE TOTAL	FRECUENCIA	%
PROBADA (Puntaje mayor o igual a 9)	0	0
PROBABLE (Puntaje 5-8)	10	48
POSIBLE (Puntaje 1- 4)	11	52
DUDOSA (Puntaje 0)	0	0
TOTAL	21	100

Fuente: Estudio sobre “Reacciones Adversas a Fármacos en el servicio de Medicina Interna. Enero-abril 2012, Hospital General “Dr. Miguel Silva” Morelia Michoacán”.

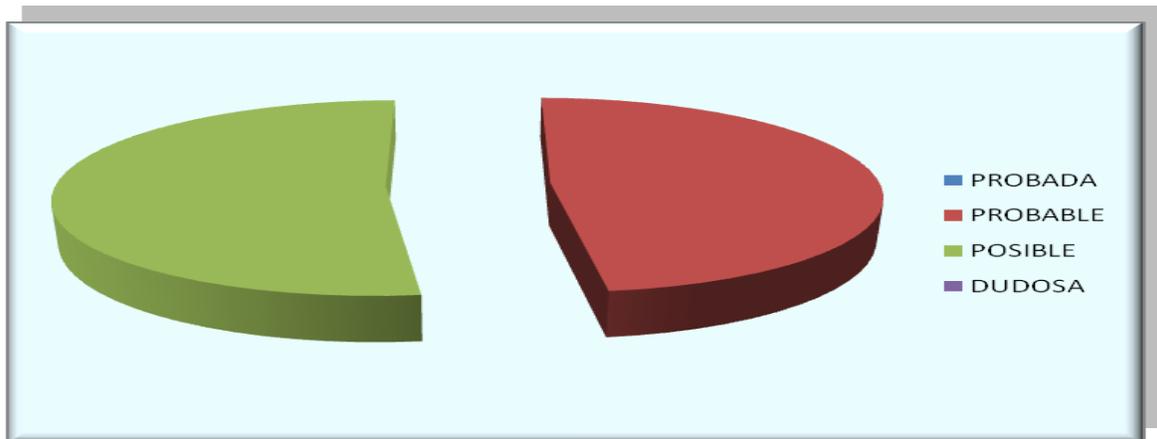


Figura 4. Causalidad según el Algoritmo Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Colaboradores

El 52% de las RAM resultaron “posibles” y el 48% “probables” por la puntuación obtenida del análisis de los formatos de RAM mediante la evaluación del Algoritmo de Karch y Lasagna.

Tabla 4.1 SIGNOS Y SINTOMAS; FARMACOS RELACIONADOS A RAM QUE DETERMINAR CAUSALIDAD

SINTOMATOLOGIA	FARMACO RELACIONADO/FRECUENCIA								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
SX STEVEN JHONSON						1			
MAREOS	2								
DIAPHORESIS	1								
ANSIEDAD	1		1						1
MELENA	6								
STDA	5								
DIARREA					1				
DESEQUILIBRIO					1				
LEUCOPENIA				1					
ASTENIA	4							1	
ADINAMIA	4							1	
SINTOMAS GASTRICOS	4	1							
TAQUICARDIA			1						
TEMBLOR			1						1
ADORMECIMIENTO									1
FIEBRE			1						
FOTOSENSIBILIDAD			1						
CAIDA DEL CABELLO			1						
SX CUSHING			1						
FALLA RENAL	1								
PERDIDA DE PESO	1								
NAUSEAS	1	2							
RUBICUNDEZ FACIAL	1	1							
SX DEL HOMBRE ROJO		1							
FATIGA	1								
PALPITACIONES								1	
HEMATEMESIS	1								
VOMITOS	1	1							
SOMNOLENCIA	1								
ELEVACION DE ENZIMAS	1	1					1		
DOLOR ABDOMINAL	1						1		
ULCERAS VARICOSAS	1								
ATROFIA DE PIEL	1								
ALUCINACIONES VISUALES	2								
HIPOREXIA								1	
DESORIENTACION								1	

FARMACO	AINES	ANTIBIOTICOS	ESTEROIDES	ANTIVIRALES	ANTIHIPERTENSIVOS	ANTIMICOTICOS	INMUNOSUPRESORES	ANTICONVULSIVANTES	BRONCODILATADORES
CLAVE	A	B	C	D	E	F	G	H	I

Tabla 5

GRUPOS DE MEDICAMENTOS RELACIONADOS CON LA INCIDENCIA DE RAM EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.

GRUPOS DE MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS DE RAM		
	FRECUENCIA	%
AINES	11	52%
ANTIBIOTICOS	2	9%
ESTEROIDE	2	9%
ANTIMICOTICOS	1	5%
ANTIHIPERTENSIVOS	1	5%
ANTIVIRAL	1	5%
BRONCODILATADOR	1	5%
INMUNOSUPRESOR	1	5%
TOTAL	21	100

Fuente: Estudio sobre “Reacciones Adversas a Fármacos en el servicio de Medicina Interna. Enero-abril 2012, Hospital General “Dr. Miguel Silva” Morelia Michoacán”.

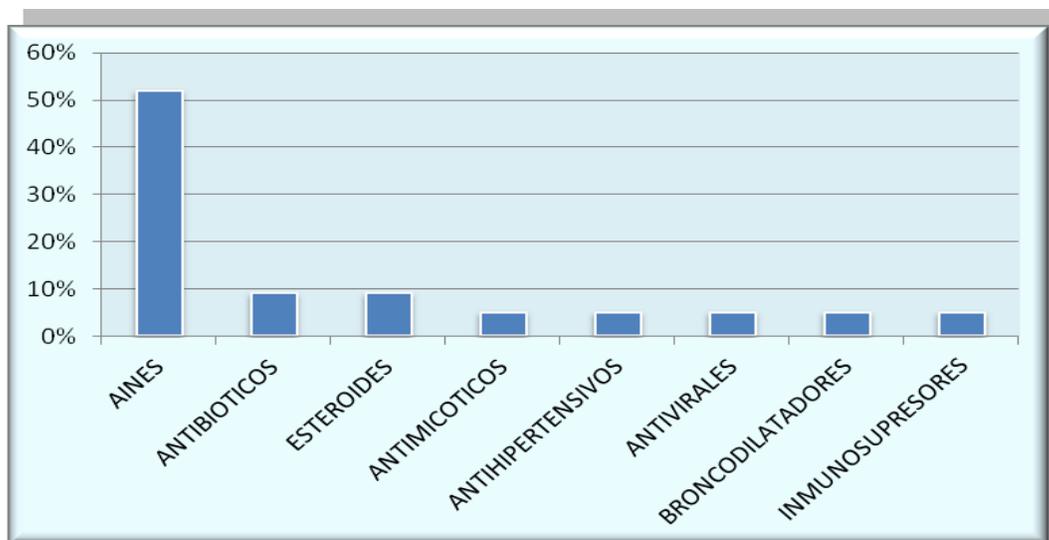


Figura 5. Grafica donde se muestran los medicamentos frecuentemente implicados en RAM.

El grupo de medicamentos sospechoso relacionado con más RAM fue el de los AINEs con 52%, seguido por los esteroides y antibióticos con 9% y con 5% para los antimicóticos, antihipertensivos, antivirales, broncodilatadores e inmunosupresores para cada uno, dando un total de 9 grupos de medicamentos encontrados.

XIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Los resultados son el reflejo de las notificaciones no identificadas durante el trabajo médico rutinario, nos permiten evaluar aunque sea en forma parcial la posible frecuencia de presentación del número de reacciones adversas. Algunos autores han demostrado que para que aumente la notificación de RAM es necesario que aumente la educación y la distribución de información acerca de la seguridad de los medicamentos¹⁵. El 5% de la población estudiada presentó al menos una RAM donde se encontró que la mayoría de los pacientes fueron mujeres, lo que coincide con la bibliografía donde los porcentajes oscilan alrededor del 50%; el que la incidencia sea ligeramente mayor en el sexo femenino puede deberse como lo mencionan algunos autores a factores como la diferencia de fármacos que se administran a cada sexo y que generalmente es mayor en las mujeres así como la dosis y aspectos farmacocinéticos, sin embargo el género no suele ser factor determinante para presentar un RAM⁴.

El grupo de pacientes de 61 años y más presentó un mayor número de RAMs, sin embargo cabe mencionar que un estudio realizado en 2009 por Andreea Farcas en hogares de ancianos en los Estados Unidos relacionó el riesgo de las RAMs con el riesgo en la prescripción en población de edad avanzada, demostrando que el 26% de medicamentos fueron utilizados incorrectamente y 44,5% de las RAM que se detectaron estaba implicado al menos un medicamento mal empleado, por otro lado la OMS en su boletín de farmacovigilancia indica que al aumentar la edad, aumenta el riesgo de presentar RAM^{7,17}.

En relación a los grupos de fármacos, los resultados mostraron que el grupo de los AINES predominó con 52%, siendo el Ácido Acetil Salicílico y el diclofenaco, seguido por los antibióticos y esteroides con un 9% y con 5% para los antimicóticos, antihipertensivos, antivirales, broncodilatadores e inmunosupresores cada uno.

La COFEPRIS en 2010 reportó que el grupo terapéutico que más RAMs presentó fue el de los antibióticos con 11.70% seguido por anticonceptivos 10.9% y los antihipertensivos con el 9% del total de las reacciones notificadas¹⁹.

De acuerdo a los criterios de causalidad que son de importancia fundamental para la evaluación de RAMs^{26, 10}, el algoritmo de Naranjo y cols. solo se encontraron dos criterios en este estudio, donde 52% de las RAM fueron clasificados como posibles, mientras que 48% como probables.

XIV. CONCLUSIONES

- De 423 expedientes revisados considerados como completos, se identificaron el 5% de RAMs que no habían sido catalogadas ni registradas por el personal médico y/o de enfermería.
- De acuerdo al criterio de clasificación de RAM basado en el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Colaboradores, del total de RAMs 52% quedaron clasificados como posibles, y 48% como probables.
- En relación a la edad se presentó el mayor número de casos de RAMs en personas de la tercera edad con un 38%.
- Presentando una incidencia casi igual para el género masculino como en el femenino.
- El grupo de medicamentos asociados a las RAMs fueron los AINES (antiinflamatorios no esteroides) representado por 52%, siendo los fármacos sobresalientes: el Ácido Acetil Salicílico y el diclofenaco.

XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación Y Operación De La Farmacovigilancia.
- 2) Izhar Wallach, Navdeep Jaitly, Ryan Lilien, A Structure-Based Approach For Mapping Adverse Drug Reactions To The Perturbation Of Underlying Biological Pathways, Plos One | www.Plosone.Org 01 De agosto 2010 | Volumen 5 | Número 8 | E12063
- 3) Farcas Andreea, Marius Bojita, Adverse Drug Reactions In Clinical Practice: A Causality Assessment Of A Case Of Drug-Induced Pancreatitis, Pnii Partnership In Priority Issues 12-102 / 2008.
- 4) M. Rodenburg Eline,1,2 Bruno H. Ch. Stricker1,2,3 & Loes E. Visser1,4, Sex-Related Differences In Hospital Admissions Attributed To Adverse Drug Reactions In The Netherlands, British Journal Of Clinical Pharmacology, Doi:10.1111/J.1365-2125.2010.03811.X
- 5) M. Handler Steven, MD, MS, Joseph T. Hanlon, PharmD, et al., Assessing the Performance Characteristics of Signals Used by a Clinical Event Monitor to Detect Adverse Drug Reactions in the Nursing Home, AMIA 2008 Symposium Proceedings Page – 278.
- 6) Zhang Min, Senior Research Fellow, C D'arcy J Holman, Professor Of Public Health, Sylvie D Price, Research Associate, Frank M Sanfilippo, Research Fellow, David B Preen, Senior Research Fellow, Max K Bulsara, Associate Professor Of Biostatistics, Comorbidity And Repeat Admission To Hospital For Adverse Drug Reactions In Older Adults: Retrospective Cohort Study, Bmj 2008;337:A2752 Doi:10.1136/Bmj.A2752.
- 7) Sima Halevy Md And Nili Grossman Phd, Multiple Drug Allergy In Patients With Cutaneous Adverse Drug Reactions Diagnosed By In Vitro Drug-Induced Interferon-Gamma Release, • Vol 10 • December 2008.
- 8) S Fosnes Gunvor, Stian Lydersen, Per G Farup, Constipation and Diarrhoea - Common Adverse Drug Reactions? A Cross Sectional Study in the General Population, Fosnes Et Al. BMC Clinical Pharmacology 2011, 11:2 <http://www.Biomedcentral.Com/1472-6904/11/2>.

- 9) Karin Wester, Anna K. Jönsson, Olav Spigset, Henrik Druid & Staffan Hägg, Incidence Of Fatal Adverse Drug Reactions: A Population Based Study, Doi:10.1111/J.1365-2125.2007.03064.X
- 10) Dr. Malgor Luis Alberto, Dra. Valsecia Mabel Elsa, Farmacologia Medica Volumen 5 Pag 135,136.
- 11) Joseph T. Hanlon, Richard J. Sloane, Carl F. Pieper, Kenneth E. Schmader, and Research Letters Doi: 10.1093/Ageing/Afq158 Published Electronically 21 December 2010.
- 12) J. M. Ritter, Editor-In-Chief British Journal Of Clinical Pharmacology, Department Of Clinical Pharmacology, Minimising Harm: Human Variation And Adverse Drug Reactions (Adrs), British Journal of Clinical Pharmacology Doi:10.1111/J.1365-2125.2008.03170.X
- 13) Comisión Federal Para La Protección Contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS, 4to Boletín Informativo, www.cofepris.gob.mx
- 14) Grupo De Trabajo En Farmacovigilancia, Buenas Prácticas De Farmacovigilancia Para Las Américas, Red Parf Documento Técnico No. 5, Red Panamericana De Armonización De La Reglamentación Farmacéutica, Washington, Dc Diciembre Del 2010.
- 15) Van Hunsel Florence & Van Der Welle Christine & Passier Anneke & Van Puijenbroek Eugène & Van Grootheest Kees, Motives For Reporting Adverse Drug Reactions By Patient-Reporters In The Netherlands, Eur J Clin Pharmacol (2010) 66:1143–1150 Doi 10.1007/S00228-010-0865-7.
- 16) C. Davies Emma, Green Christopher F., Mottram David R., H. Rowe Philip & Munir Pirmohamed, Emergency Re-Admissions To Hospital Due To Adverse Drug Reactions Within 1 Year Of The Index Admission, British Journal Of Clinical Pharmacology, Doi:10.1111/J.1365-2125.2010.03751.X © 2010.
- 17) © Organización Mundial De La Salud 2004. Todos Los Derechos Reservados. Las Publicaciones De La Organización Mundial De La Salud Pueden Obtenerse De Comercialización Y Difusión, Organización Mundial De La Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (Tel: +41 22 791 2476; Fax: +41 22 791 4857; Correo Electrónico: Bookorders@Who.Int).

- 18) M. Hakkarainen Katja, Khadidjahedna, Max Petzold, Staffanha" Gg, Percentage of Patients with Preventable Adverse Drug Reactions And Preventability Of Adverse Drug Reactions – A Meta-Analysis, Plos One | Wwww.Plosone.Org, March 2012 | Volume 7 | Issue 3 | E33236.
- 19) Johansson Marie-Louise, M Wallerstedt Staffanhägg and Susanna, Impact of Information Letters on the Reporting Rate of Adverse Drug Reactions and the Quality of the Reports: A Randomized Controlled Study, Johansson Et Al. Bmc Clinical Pharmacology 2011, 11:14 <http://www.Biomedcentral.Com/1472-6904/11/14>.
- 20) Skvrce Mirošević Et Al: Adverse Drug Reactions Caused By Drug-Drug Interactions Reported To Croatian Agency For Medicinal Products and Medical Devices: A Retrospective Observational Study, Croat Med J. 2011; 52: 604-14.
- 21) H Khalili, N Mohebbi, N Hendoiee, Et Al. Improvement Of Knowledge, Attitude And Perception Of Healthcare Workers About ADR, A Pre- And Post-Clinical Pharmacists' Interventional Study. Bmj Open 2012; 2: E000367. Doi: 10.1136/Bmjopen-2011-000367.
- 22) Aj Avery, C Anderson, Cm Bond, H Fortnum, A Gifford, Pc Hannaford, L Hazell, J Krska, Aj Lee, Dj Mclernon, E Murphy, S Shakir And Mc Watson, Evaluation Of Patient Reporting Of Adverse Drug Reactions To The Uk 'Yellow Card Scheme': Literature Review, Descriptive And Qualitative Analyses, And Questionnaire Surveys, Health Technology Assessment 2011; Vol. 15: No. 20 Issn 1366-5278, May 2011.
- 23) Cox R. Anthony, Anton Christopher, McDowell E. Sarah, Marriott F. John Marriott & Ferner E. Robin, Correlates Of Spontaneous Reporting Of Adverse Drug Reactions Within Primary Care: The Paradox Of Low Prescribers Who Are High Reporters, British Journal Of Clinical Pharmacology, Doi:10.1111/J.1365-2125.2010.03637.X
- 24) Koh Yvonne, Chun Wei Yap, Shu-Chuen Li, Development Of A Combined System For Identification And Classification Of Adverse Drug Reactions: Alerts Based On ADR Causality And Severity (Abacus), J Am Med Inform Assoc 2010;17:720e722.Doi:10.1136/Jamia.2010.006882.

- 25) Goodman & Gilman. Pdf, Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, Undécima Edición, Traducción: Dr. José Rafael Blengio Pinto, Dr. Jorge Orizaga Samperio, Dra. Ana María Pérez- Tamayo Ruiz 510-1229.
- 26) Bertram G. Katzung, Md, Phd, Farmacología Básica Y Clínica, Editorial El Manual Moderno S.A De C.V México Df 1991, Pág.: 487-493.
- 27) Cedric M. Smith, M.D, Alan M. Reynard, Ph.D, Farmacologia Smith/Reynard, Editorial Médica Panamericana S.A De C.V, P: 853-854.
- 28) Norma Oficial Mexicana Nom-168-SSA1-1998, Del Expediente Clínico, Secretaría De Salud.

XVI. ANEXOS

16.1 Formato para la recolección de sospechas de RAMs



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS

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

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

AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS:		
Nº 1 LOCALIZACIÓN (de acuerdo a origen)	No. DE NOTIFICACIÓN (general)	No DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)

DATOS DEL PACIENTE:								
2	INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO			EDAD	SEXO	ESTATURA (cm)	PESO (kg)
		AÑO	MES	DÍA	AÑOS	MESES	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	

DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:		
3 FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN _____ <small>DÍA MES AÑO</small>	DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)	
CONSECUENCIAS DEL EVENTO <input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SEQUELA <input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA <input type="checkbox"/> NO SE SABE <input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SEQUELA <input type="checkbox"/> MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO <input type="checkbox"/> NO RECUPERADO <input type="checkbox"/> MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO		

INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:		
NOMBRE GENERICO	DENOMINACION DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR
NUMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSIS
4 VÍA DE ADMINISTRACIÓN _____	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN <small>INICIO TÉRMINO</small> <small>_____ _____</small> <small>DÍA MES AÑO DÍA MES AÑO</small>	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
¿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? ¿CUÁNTO? _____	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA? ¿CUÁL? _____	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
¿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

FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:							
MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS				MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO		TÉRMINO		
			DÍA	MES	AÑO	DÍA	
5							

6**DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA:**

Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio

PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN:**7**

DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL).

TELÉFONO

Fecha de recepción en el laboratorio (a)

Día _____ Mes _____ Año _____

¿Informado en el periodo estipulado? (a)

 SÍ NO

¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b)

 SÍ NO**ORIGEN Y TIPO DEL INFORME****LABORATORIO PRODUCTOR**TIPO DE INFORME: INICIAL SEGUIMIENTO ESTUDIOORIGEN:

PROFESIONAL DE LA SALUD

PACIENTE

ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA

HOSPITAL

PROFESIONALTIPO DE INFORME: INICIAL SEGUIMIENTOORIGEN:

HOSPITAL

ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA

NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.

(a) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA AL LÁBORATORIO PRODUCTOR.

(b) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA UN PRÓFESIONAL.

LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL ¿ESTÁ DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS?

SÍ

NO

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL CENTRO DE CONTACTO CIUDADANO (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-386-24-66 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2393, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.

16.2 Evaluación para determinar la causalidad mediante el Algoritmo Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Cols.

	Si	No	No se sabe	Puntaje
1. Hay informes previos concluyentes sobre la RAM	+1	0	0	
2. El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso	+2	-1	0	
3. La RAM mejoró al suspender o al administrar un antagonista específico	+1	0	0	
4. La RAM reapareció al readministrar el medicamento	+2	-1	0	
5. Existen causas alternativas que pueden causar esta reacción	-1	+2	0	
6. Ocurrió la RAM después de administrar placebo	-1	+1	0	
7. Se detectó la droga en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas	+1	0	0	
8. La RAM fue más severa con más dosis o menos severa al disminuir la dosis	+1	0	0	
9. Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado	+1	0	0	
10. La RAM fue confirmada mediante alguna evidencia objetiva	+1	0	0	
Puntaje total				

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

PROBADA Puntaje 9 (mayor o igual a)

PROBABLE Puntaje 5- 8

POSIBLE Puntaje = 1- 4

DUDOSA Puntaje 0