



**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS Y
ARTES DE CHIAPAS**

**POSGRADO EN SALUD PÚBLICA
FACULTAD DE CIENCIAS ODONTOLÓGICAS Y SALUD
PÚBLICA**

T E S I S

**Frecuencia y características clínicas de las
reacciones adversas a medicamentos en pacientes
atendidos en un servicio de urgencias de un hospital
de segundo nivel del estado de Chiapas, México, 2014**

**QUE PARA OBTENER POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

P R E S E N T A

**JORGE DE JESÚS JONAPÁ
ESCOBAR**

**DIRECTOR
DR. FERNANDO RUÍZ BALBUENA**

Agradecimientos:

Deseo expresar de todo corazón mis más sinceros agradecimientos a todas aquellas personas que me brindaron su colaboración, sus conocimientos, su ayuda incondicional y por sobre todo su amistad durante la realización de esta investigación.

Al Dr. Fernando Ruíz Balbuena, como director de tesis, quien ha sido mi maestro y amigo durante la etapa estudiantil y profesional, y bajo su tutela ha sido posible realizar este proyecto.

A las Dra. Rosa Margarita Duran García y María Georgina Rivas Bocanegra, quienes han formado parte de la comisión revisora, sus conocimientos para aumentar la calidad profesional en este trabajo de investigación.

A las autoridades y personal correspondientes del Hospital Regional “Dr. Rafael Pascasio Gamboa” y de la Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas que me otorgaron las facilidades para la realización de este trabajo.

A mi familia Jorge Roque, María de Jesús, Eduardo y Liliana por haber confiado en mí, por todo el apoyo que siempre me han brindado y muestras de cariño que me han motivado para seguir adelante. Para ustedes.

Este es el esfuerzo de un gran equipo de trabajo, a cada uno de ellos, Gracias.

Índice

Resumen	5
CAPÍTULO 1	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
CAPÍTULO 2	
JUSTIFICACIÓN.....	12
CAPÍTULO 3	
REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	15
3.1 Antecedentes históricos.....	16
3.2 Fase de investigación de los fármacos.....	21
3.3 Factores que influyen en el desarrollo de una RAM.....	22
3.4 Clasificación de Rawlins y Thompson.....	23
3.4.1 RAM tipo A o predecibles.....	24
3.4.2 RAM tipo B o impredecibles.....	25
3.5 Clasificación de las RAM según la valoración de la causalidad, según Norma Oficial Mexicana-220-SSA1-2002 sobre la instalación y operación de la farmacovigilancia.....	30
3.6 Clasificación de RAMs según su gravedad, según Norma Oficial Mexicana-220-SSA1-2002 sobre la instalación y operación de la farmacovigilancia.....	32
3.7 Clasificación según mecanismo que conduce a la aparición de las RAM.....	33
3.7.1 Efectos colaterales.....	33
3.7.2 Efectos secundarios.....	33
3.8 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos.....	34
3.9 Signos y síntomas secundarios más frecuentes de las RAM.....	35
3.10 Importancia de la farmacovigilancia.....	39
3.11 Métodos en farmacovigilancia.....	40
3.12 PROY-NOM-013-SSA2-2014 para la prevención y control de enfermedades bucales.....	41
CAPÍTULO 4	
OBJETIVO.....	42
4.1 Objetivo general.....	43
4.2 Objetivos específicos.....	43

CAPÍTULO 5	
METODOLOGÍA.....	44
5.1 Diseño del estudio.....	45
5.2 Descripción del área de estudio.....	45
5.3 Población.....	46
5.3.1 Criterios de inclusión.....	46
5.3.2 Criterios de exclusión.....	46
5.4 Variables.....	47
5.5 Método de recolección de datos.....	48
5.6 Análisis de la información.....	48
5.6.1 Análisis descriptivo univariado.....	48
5.6.2 Análisis bivalente de los resultados.....	48
5.5 Aspectos bioéticos.....	49
CAPÍTULO 6	
RESULTADOS.....	50
6.1 Descripción de la población estudiada.....	51
CAPÍTULO 7	
DISCUSIÓN.....	63
CAPÍTULO 8	
CONCLUSIONES.....	67
CAPÍTULO 9	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
ANEXOS.....	76

Abreviaturas.

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

CDA: Células colaboradoras

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

DF: Distrito Federal

GM-CSF: Factor estimulante de monocitos y granulocitos

EPI INFO: programa estadístico

IC: Intervalo de confianza

IgE: Inmunoglobulina E

IL: Interleucina

NOM: Norma Oficial Mexicana.

OMS: Organización Mundial de la Salud

PABA: Acido paraminobenzoico

RAM: Reacción Adversa a Medicamentos

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Th2: Células colaboradoras

UNICACH: Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas

Resumen

Objetivo: Determinar la frecuencia y describir las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en pacientes que acudieron a solicitar atención médica en un servicio de urgencias de un hospital de segundo nivel. **Metodología:** El presente estudio es descriptivo, de carácter transversal. El estudio se realizó en el servicio de urgencias del hospital regional “Dr. Rafael Pascacio Gamboa” de la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas México. La población de estudio estuvo conformada por 117 pacientes que ingresaron al servicio de urgencias en el turno vespertino con sospecha de reacción adversa a medicamento, en el periodo de tiempo comprendido del primero de Junio de 2014 al 31 de Mayo de 2015. Para la recolección de la información correspondiente, se utilizaron dos instrumentos: el algoritmo de Naranjo y un cuestionario con preguntas abiertas estandarizadas. Este cuestionario contempla dos apartados: uno de ellos consideró la información general del paciente, tales como: la edad, el grupo de edad, el sexo; y el otro contempló datos clínicos: número de medicamentos, grupo farmacológico, nombre del fármaco, combinación fija, motivo de uso, personal que prescribió, síntomas, reacción adversa. Una vez recolectada la información, ésta se capturó en una base de datos creada en el programa estadístico epiinfo, versión 3.5.1. Para el análisis descriptivo cuantitativo se utilizaron estadígrafos tales como: promedio, desviación estándar, porcentajes e intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Para medir el grado de relación entre la variable resultado (reacción adversa a medicamentos) y las variables independientes cualitativas se utilizó el estadígrafo X^2 (chi cuadrada), y t de Student para las variables cuantitativas. Para todos los resultados, se consideró una significancia estadística cuando el valor p fue <0.05 . **Resultados:** Se incluyeron a 117 pacientes, 66 (56.4%) fueron mujeres y 51 (43.6%) hombres. La edad promedio de los entrevistados fue de 41.1 ± 17 años. El número de medicamentos consumidos por los pacientes entrevistados fue de 59 (50.4%; IC 95%; 41-59.8%) que consumieron un fármaco, seguido por aquellos que consumieron de 2 a 3 con 34 (29.1%; IC 95%; 21-38.8) y 24 consumieron más de 3 (20.5%; IC 95% 13.6-29.0). Los grupos farmacológicos que provocaron la mayoría de reacciones adversas fueron los antibacterianos con 24 (40.7%), seguido de los AINE con 21 (35.6%), los antihistamínicos y antiparasitarios con 4 (6.8%) en cada uno de ellos, y los antihipertensivos lo provocaron en un paciente (1.7%). La frecuencia de signos y síntomas que se manifestaron en las reacciones adversas, más frecuentes fueron las náuseas en 51 pacientes (24.8%), seguido del vómito en 31 (15%), mareos en 27 (13.1%) y el rash cutáneo en 22 (10.7%). Con respecto al

tipo de reacción adversa a medicamentos se observó que la mayoría fueron del tipo probables, 60 (51.3%) las posibles, 53 (46.2%), las definitivas 2 (1.7%) y únicamente se consideró una dudosa (0.9%). Con relación a la frecuencia de fármacos identificados a los que se les atribuyeron reacciones adversas según el personal que lo indicó, se observó que los más frecuentes fueron prescritos por el médico para los dos grupos, siendo en 36 ocasiones (61%) los fármacos identificados, mientras que los que no se lograron identificar fueron 54 (93.1%), estos resultados fueron estadísticamente significativos ($X^2= 20.4$; valor $P=0.0001$); mientras que la automedicación solo se observó en 9.4% de los casos. **Conclusiones:** Los antibacterianos fueron el grupo farmacológico que propiciaron la mayoría de las reacciones adversas, siendo el ciprofloxacino el fármaco más frecuente (11.9%). Las reacciones adversas reportadas más frecuentes fueron las probables; de estas las náuseas y los vómitos fueron los signos y síntomas más observados. Las prescripciones hechas por el médico encabezaron la lista de reacciones adversas. Conocer la frecuencia reacciones adversas a medicamentos nos permite promover el uso racional de los mismos, y fomentar lo propuesto por la NOM-220-SSA1-2002 «Instalación y Operación de la Farmacovigilancia», para un correcto manejo de los mismos.

CAPÍTULO 1

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Fármaco es, en sentido amplio, toda sustancia química medicinal, y sus combinaciones o asociaciones, capaz de interactuar con un organismo vivo para el tratamiento, la curación, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, o para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado (Morón, 2002; Flores, 1998).

Según la OMS, una reacción adversa a un medicamento, cuyo acrónimo es RAM, se describe como: “cualquier efecto o respuesta perjudicial y no intencionada que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normalmente utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de algún parámetro fisiológico”. Se entiende por reacción adversa medicamentosa a cualquier respuesta nociva, indeseable, que se presenta con las dosis normalmente usadas por el hombre, para tratamiento, profilaxis, o diagnóstico de una enfermedad. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son efectos perjudiciales o indeseados, con dosis utilizadas para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades (Coartada y cols., 2007; Morón, 2002; OMS, 1973).

Históricamente, los datos sobre incidencia de RAM varían desde el 0.7% al 35%, éstas pueden ser una causa significativa de enfermedad, ingreso hospitalario, muerte, prolongación de la hospitalización y aumento del gasto (Güemes, 1999).

La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos son de tipo A (85-90%), y se relacionan con los efectos farmacológicos conocidos del fármaco y son previsibles (Giner, 2013).

Un estudio sobre la detección y análisis de reacciones adversas a medicamentos en el servicio de urgencias de un hospital general confirmó que 52.9% de reacciones adversas fueron moderadas y el 19.6% graves. El grupo de edad más afectado fue el de los mayores de 65 años (65.1%) implicado en el 83.9% de las reacciones adversas graves. Los grupos farmacológicos más implicados fueron las insulinas (26.1%), los diuréticos (17.3%), la digoxina (10.9%) y los antidiabéticos orales (9.5%) (Sánchez y cols., 2006).

En un metaanálisis realizado en 39 hospitales norteamericanos, registró que la incidencia de reacciones adversas a fármacos fue de 6.7%, siendo de tipo inmunológico entre 6% y el 10% de estas. En España, un estudio con un grupo de niños estudiados reportó que el 4% presentaron alergia a fármacos (Giner, 2004).

Una investigación sobre reacciones adversas a medicamentos en el Área I de Asturias reportó que 98 casos (83%) se relacionaron con el uso de un fármaco; los síntomas más frecuente fueron angioedema y urticaria con 36%; y el grupo más frecuente fueron los betalactámicos con 78%, siendo la amoxicilina el más representativo de ellos con el 82.5% (Loza, 2002).

Un estudio realizado en Osasuna, el España en 2007, la incidencia de RAM fue del 15 al 30% y del 6 al 10% fueron de causa alérgica. Los fármacos más frecuentemente implicados fueron los antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos (Goienetxe y cols., 2007).

Por otra parte, un estudio realizado sobre la ocurrencia de efectos adversos entre el 20 de septiembre y el 4 de octubre de 2004 en el Centro de Atención Ambulatoria Central de la Empresa Social del

Estado Luis Carlos Sarmiento de Bogotá, Colombia determinó que la prevalencia de reacciones adversas fue de 2.8%; 75.6% fueron posibles; 95.6% fueron no serias, de las cuales 44.4% fueron de tipo A, y el 22.2% fueron prevenibles (Calderón y cols., 2004).

Un trabajo realizado en Pereira, Colombia se registró 91 RAM, las mayoría fueron provocadas por antibacterianos con 24.2%, seguido de AINEs con 17.6%; el 39.5% de pacientes consumieron un medicamento; 25.3% se automedicó; los síntomas más frecuentes fueron urticaria con 31.9%, hipoglicemia con 8.8%; según el tipo de RAM se encontró que el 13.2% fueron graves, el 54.9% predecibles, el 14.3% definitivas y el 75.8% probables. Otro estudio en Colombia determinó 101 casos de RAM, los medicamentos que presentaron un mayor índice de eventos adversos fueron los antibacterianos con 17%, seguido de los AINEs con 11% (Arbeláez, 2004; Machado y cols., 2006).

En Colombia, se tienen datos de que la incidencia de reacciones adversas varía entre 1% y 30%, siendo entre 3% y 7% las admisiones en hospitales; del 10% a 20% de RAM son graves, de las cuales de 0.5% a 0.9% causaron la muerte. Los medicamentos que más comúnmente causan reacciones adversas son los digitálicos, diuréticos, antibióticos, anticoagulantes y antiinflamatorios no esteroideos (Bates y cols., 1995).

En el hospital San Ignacio de Bogotá (Colombia), un proyecto piloto de farmacovigilancia encontró una incidencia de RAM de 1.2%; los síntomas más frecuentemente encontrados fueron exantema (27.7%), elevación de las enzimas hepáticas (16.6%), hemorragias (16.6%) y nefrotoxicidad (11.1%) (Dennis y cols., 1998).

En el Hospital Provincial Docente Clínico-quirúrgico "Saturnino Lora", en Cuba, se detectaron 65 (53.8%) RAM, 53.1% fueron de efectos colaterales (53.1 %) y 16.7% efectos secundarios, 11.5 % fueron por hipersensibilidad al fármaco (Clapé y cols., 2000).

En la Unidad de Farmacovigilancia de Médica Sur, en México, D.F. un estudio de casos registró 98 notificaciones de RAM de octubre del 2006 a agosto del 2007, con un promedio de 9.8 ± 1.7 reportes por mes. De estas 22% fueron reacciones leves, 54% reacciones moderadas y el 24% reacciones que se calificaron como graves (Zavaleta y cols., 2007).

Otro estudio hecho en el Hospital Regional "Dr. Rafael Pascasio Gamboa" de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México, en el período Febrero a Marzo del 2011 se reportó que en 237 pacientes medicados, 41 (18%) presentaron algún tipo de reacción adversa, y los signos y síntomas más frecuentes fueron: náuseas (21.3%), cefalea (13%), tos (11%/) y pirosis 11% (Pérez y cols., 2011).

CAPÍTULO 2

JUSTIFICACIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos son un problema de salud pública debido a que afectan gravemente la salud de las personas que consumen fármacos con fines terapéuticos, diagnósticos o profilácticos, y una gran proporción de RAM ocurre en la comunidad sin ser reportados, pues en ocasiones no conducen a un ingreso hospitalario, sumado esto a que el servicio de farmacovigilancia en México opera parcialmente.

La mayor parte de las RAM son prevenibles, con adecuadas normas de Farmacovigilancia, y se deben principalmente a errores en las dosis, duplicidad terapéutica, interacciones o falta de revisión de los tratamientos durante tiempos prolongados. Algunos autores han observado que la automedicación también juega un papel importante en su aparición.

Las RAM generalmente suelen ser leves o moderadas y a menudo se confunden con la pluripatología del paciente siendo tan sólo detectadas cuando este se ve obligado a acudir al hospital. Por este motivo, muchos de los estudios llevados a cabo en este ámbito han sido realizados en los servicios de urgencias. Los servicios de urgencias de los hospitales atienden a un grupo de población amplio y heterogéneo, por lo que la detección de RAM en el mismo puede servir para predecir lo que ocurre en la población general.

Actualmente existen centros en más de 60 países para el reporte, vigilancia y seguimiento de dichas RAM, a cargo de la Organización Mundial de la Salud. En Chiapas se ha implementado la NOM-220-SSA1-2002 para llevar un control farmacológico para las RAM, sin embargo, no se le ha dado la importancia adecuada, para la disminución

de dichas reacciones, porque la capacitación que se le da al personal de salud para su detección es insuficiente.

La información que se proporcione en este estudio, podrá ser utilizada por las autoridades de salud para que estos tengan la posibilidad de reorientar, rediseñar y mejorar programas encaminados a la farmacovigilancia, y de esta manera tener un mejor control en el uso de los fármacos.

CAPÍTULO 3
REVISIÓN DE LA LITERATURA

3.1 Antecedentes históricos.

Las reacciones adversas producidas por medicamentos no son una novedad. El origen por las consecuencias del uso inadecuado de los medicamentos es algo tan antiguo como la propia existencia de los fármacos. Cualquier sustancia con actividad farmacológica potencial, puede actuar como un remedio pero también como un veneno (Laredo, 1994).

Tanto Homero (700 años antes de Cristo), algunos siglos después Hipócrates (570-460 a.C.) y posteriormente Sócrates (469-399 a.C.) describieron ampliamente en sus manuscritos las reacciones indeseables que han producido los fármacos. También autores romanos como Ovidio (43 a.C.-15 d.C.) pusieron especial atención en la existencia de medicamentos inútiles y nocivos. Avicena (980-1037 d.C.), fue el primer autor de la cultura islámica, que describió la intoxicación por Mercurio. Haly Abbas, un médico persa que murió en el año 994, hizo referencia a un enigma que aún hoy día, continúa sin resolver: ¿Cómo podemos conocer los efectos nocivos de los nuevos fármacos? Para resolverlo sugiere el previo ensayo en animales (Laredo, 1994).

Durante los siglos XVIII y XIX los trabajos y experimentos de Claude Bernard, junto con el importante desarrollo de la química en cuanto a la síntesis de sustancias puras, fueron situaciones que produjeron un importante impulso en el desarrollo de la Farmacología. Withering (1745-1799) publicó uno de sus libros más importantes (Descripción de la planta a la digital) donde se describen ciertos problemas que surgen a la hora de utilizar esta sustancia: “La digital cuando se administra a dosis altas y repetidas frecuentemente ocasiona malestar, náuseas, vómitos, diarrea, mareo, visión borrosa, expulsión de

objetos que parecen verdes o amarillos, mayor secreción de orina con movimientos frecuentes para expulsarla, pulso lento incluso tanto como 35 latidos al minuto, sudores fríos, convulsiones, síncope y muerte”. A pesar de la antigüedad de esta descripción, es importante reseñar que este problema hoy día sigue afectando a un 25% de los pacientes que reciben este fármaco (Laredo, 1994).

Fue en este período cuando se comenzaron a utilizar los primeros anestésicos generales, describiéndose los primeros casos de muerte súbita por dichas sustancias (Laredo, 1994).

A partir de mediados de los años cuarenta, la práctica médica tuvo un gran cambio con la introducción de un gran número de fármacos, siendo la penicilina el más importante en ese momento en la farmacoterapia. Se sabe que en el mundo circulan más de 100 mil productos farmacéuticos de marca, pero la OMS considera que únicamente 307 principios activos y 532 presentaciones farmacéuticas deben ser suficientes como recursos farmacoterapéuticos en la mayoría de los países. Esta tendencia, que inició a partir de la segunda guerra mundial, se conoce como Explosión Farmacológica, y aunque ha permitido grandes avances en el manejo de enfermedades que eran categorizadas como mortales o incapacitantes, también se ha acompañado de incidentes graves, como efectos nocivos no deseados o intolerancias a drogas. La preocupación por la seguridad de los medicamentos, ha contribuido al desarrollo de métodos adecuados para determinar sus beneficios y riesgos potenciales, con la evaluación de la llamada relación riesgo-beneficio (Güitron y cols., 2010).

En 1956 en Alemania se apareció en el mercado una sustancia con el nombre de CONTERGAN, fármaco antiemético y sedante. Su

rápida eficacia y la aparente ausencia de efectos secundarios hicieron que fuera utilizado de en su mayoría, por embarazadas. Tres años más tarde fueron publicados en Alemania estudios sobre los primeros casos de Focomelia pero sin reseñar de forma significativa el incremento de su incidencia ni se plantearon su etiología. McBride (Australia, 1961) comunica mediante una carta al director en una prestigiosa revista médica (The Lancet), la primera notificación de un caso de focomelia relacionado con la administración de Talidomida a la madre. Wegerle, en el año siguiente, y McBride fueron los autores que notaron un aumento significativo en los casos de Focomelia en su medio hospitalario. Pensaron en la Talidomida, pues las madres de los pacientes, tras la comercialización de esta sustancia, consumieron el fármaco previo inicio de la epidemia. La recolección de datos relacionado a los tipos y la frecuencia de las malformaciones, así como de los datos de ventas de la Talidomida, demostraron de manera convincente que la aparición como la desaparición de esta rara anomalía, coincidió con la introducción y la posterior retirada de la Talidomida del mercado farmacéutico, respectivamente. Años más tarde se reportaron aproximadamente 4000 casos en todo el mundo, reportándose el fallecimiento en el 15% de estos. Como resultado de esto, las compañías farmacéuticas junto con diferentes administraciones sanitarias de todo el mundo concluyeron que era necesario desarrollar diversos métodos que permitieran garantizar la seguridad en el uso de medicamentos (Laredo, 1994).

Entre 1960 y 1969 se identificaron 8 casos de adenocarcinoma de células claras (raro cáncer vaginal), en un hospital de Boston. Los médicos de este hospital consultaron las historias clínicas de las pacientes de obstetricia y de sus madres, de las cuales 7 de éstas refirieron el consumo de Dietiestilbestrol (derivado estrogénico sintético), el cual se utilizó para evitar amenazas de aborto (Laredo, 1994).

Entre 1960-1966 se realizaron estudios para corroborar la hipótesis de que los contraceptivos orales aumentaban el riesgo de enfermar o morir por tromboembolismo, embolia pulmonar e infarto agudo de miocardio, confirmándose su veracidad mediante diversos estudios analíticos. Sin embargo, hasta la fecha han seguido apareciendo nuevos casos de reacciones adversas a medicamentos (RAM) descubiertas bastante tiempo después de la comercialización del fármaco (Laredo, 1994).

Un ejemplo claro de esto fue la epidemia de Inglaterra, Escocia, Australia e Irlanda, donde se reportaron muertes en jóvenes adultos con asma, debido al uso excesivo de nebulizadores potentes de Isoproterenol, sin embargo en Estados Unidos y Canadá se distribuyeron grandes cantidades de estos fármacos, pero se excluyeron de esta epidemia. Tiempo después un estudio comparativo internacional sobre las ventas de estos compuestos y su tasa de mortandad por asma, demostrando que en los países donde se produjo la epidemia, se comercializó un nebulizador que administraba una dosis superior 5 veces mayor de Isoproterenol comparado con otras formas farmacéuticas existentes en los países que no sufrieron la epidemia. Sugirieron varios mecanismos para explicarlas muertes que se relacionaron aparentemente con el uso de este medicamento adrenérgico. La explicación más probable fue que potentes aerosoles liberaron dosis bastante elevadas para causar taquicardias que provocaron la muerte de niños y efectos de hipoxemia en jóvenes, principalmente los que se sometieron a tratamientos junto con fármacos cardiotónicos, como la teofilina. A finales de los 70's se identificó una segunda epidemia, aunque de menor importancia, en Nueva Zelanda provocada por el uso de un nuevo beta estimulante adrenérgico (Fenoterol), que se comercializó en dosis demasiado elevadas (comparado con otros beta estimulantes similares) asociándolo a riesgo

de muerte súbita. Este hallazgo se confirmó mediante estudios de casos y controles, realizados recientemente en Canadá, en los que se identificó un incremento del riesgo de muerte súbita asociado al uso crónico de Fenoterol (Laredo, 1994).

La Neuromielopatía subaguda es un raro trastorno neurológico, de etiología desconocida, pero investigadores japoneses relacionaron este proceso con la ingesta de hidroxiquinolinas halogenadas, que se utilizaban con frecuencia en el tratamiento y prevención de gastroenteritis inespecíficas. Estudios epidemiológicos y experimentales en un perro, relacionaron de forma concluyente la ingesta del fármaco con el proceso neurológico (Laredo, 1994).

Otras reacciones adversas relacionadas a medicamentos y que han sido estudiadas recientemente, fueron:

- Hepatotoxicidad por Ibufenac.
- Insuficiencia cardíaca por Piroxicam
- Alteraciones hematológicas por Mianserina y Cotrimoxazol en pacientes ancianos.
- Disquinesias por Metoclopramida y Haloperidol.

En marzo de 1987 la Comisión Nacional de Farmacovigilancia recomendó retirar la Cinepacida del mercado farmacéutico, debido a que su consumo tiene el riesgo de provocar agranulocitosis. La dudosa seguridad del Triazolam, benzodiazepina de acción corta ampliamente usada en el tratamiento del insomnio fue una de las reacciones de importante repercusión social debido a su promulgación en los medios de comunicación de su efecto de coma. Este hecho, junto con la angustia de los pacientes sometidos a tratamiento con Triazolam, hizo

tomar decisiones administrativas desafortunadas en algunos países. Otras reacciones cuyo mecanismo de producción aún no se aclaran, como las reacciones de distonía aguda por Clebopride, y numerosas e importantes reacciones adversas producidas por fármacos actualmente disponibles en el mercado farmacéutico, hacen necesario el desarrollo de nuevos métodos de farmacovigilancia como una de las herramientas más útiles para la detección de reacciones adversas producidas por medicamentos (Laredo, 1994).

3.2 Fase de investigación de los fármacos.

Cuando se intenta usar en terapéutica humana un principio activo nuevo, primero debe mostrarse la eficacia e inocuidad del mismo, haciendo investigaciones preclínicas y clínicas (Gil y cols., 2008).

1. Fase preclínica: La sustancia se administra a animales de experimentación, por un periodo largo, se revisan posibles daños histopatológicos, fisiológicos bioquímicas, entre otros (Gil y cols., 2008).

2. Fase clínica: Se ejecuta en humanos, comprende cuatro fases, las tres primeras fases tienen lugar antes de la comercialización y la cuarta se inicia cuando el fármaco haya sido aprobado (Gil y cols., 2008).

Fase I: el fármaco se estudia en voluntarios sanos. Objetivo, conocer datos de farmacocinética y farmacodinámica (Gil y cols., 2008).

Fase II: se aplica a un número pequeño de personas en estado terminal. Se valora la acción terapéutica y dosis óptima y efectos indeseables (Gil y cols., 2008).

Fase III: Ensayo clínico controlado. Se estudian pacientes en diversos estadios de una enfermedad. Se excluyen mujeres embarazadas, niños y ancianos (Gil y cols., 2008).

Fase IV: poscomercialización, constituyen un conjunto de métodos observacionales y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar reacciones adversas a medicamentos y ocasionalmente efectos fármaco terapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento (Gil y cols., 2008).

3.3 Factores que influyen el desarrollo de una RAM

1) Edad: las RAM son más frecuentes en ancianos, porque en ellos se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. En los recién nacidos, no han madurado los sistemas enzimáticos hepáticos, siendo importante el proceso de glucoronización, por lo que las sustancias que deberían circular conjugadas lo hacen libremente y puede desplazar a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas y causar ictericia. Además en ellos hay mayor permeabilidad en la barrera hematoencefálica, lo que hace que los medicamentos alcancen rápidamente el Sistema Nervioso Central. También se encuentra inmaduro el riñón, alterándose la excreción de los fármacos y permitiendo que estos circulen más tiempo en el cuerpo (Gambarte, 2007; Gil y cols., 2008).

2) Sexo: aunque no es un factor de riesgo que predisponga a la aparición de reacciones adversas a medicamentos, existen estadísticas que indican una tasa mayor en el sexo femenino. Ej.: las mujeres

parecen ser más susceptibles a la intoxicación con digitálicos (Gambarte, 2007; Gil y cols., 2008).

3) Patología asociada: la existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos (Gambarte, 2007; Gil y cols., 2008).

4) Estado Nutricional: Los compuestos polares se distribuyen en menos tejido adiposo que los no polares y viceversa (Morón, 2002).

5) Equilibrio ácido-básico: Algunas drogas pueden ser eliminadas adecuadamente dependen del pH urinario (Morón, 2002).

6) Predisposición genética: Algunos individuos presentan déficits enzimáticos que implican la aparición de reacciones adversas (Morón, 2002).

3.4 Clasificación de Rawlins y Thompson

Debido a que existen algunos inconvenientes que se derivan del desconocimiento de todas las propiedades que posee un fármaco administrado así como el mecanismo de producción de las reacciones adversas, Rawlins y Thompson propusieron una clasificación para este tipo de eventos, la cual es la más aceptada hasta la actualidad (Valsecchia, 2000; Gambarte, 2007; Cuéllar y cols., 2004; Sánchez y cols., 2006; Gil y cols., 2008).

3.4.1 RAM tipo A o predecibles.

Estas reacciones representan entre el 75% a 80% de las RAM, produciéndose como resultado del efecto exagerado o aumentado del fármaco, pero que se espera dentro de la acción farmacológica de la sustancia en las dosis habituales. La intensidad de estas reacciones está se relaciona de manera directa con la dosis administrada del fármaco, siendo su tratamiento el ajuste de esta. En algunas situaciones es preciso administrar también un tratamiento sintomático. Estas reacciones, que en su mayoría son previsibles, toman como base los conocimientos farmacológicos de la sustancia; son generalmente dosis-dependiente, de incidencia y morbilidad muy alta, pero de mortalidad generalmente muy baja (ejemplo: diarrea con dosis alta de sertralina). Estas comprenden:

- Efectos colaterales: Son las reacciones más comunes, es una respuesta farmacológica normal, pero no deseada. Ejemplo: somnolencia por antihistamínicos.
- Sobredosis: Son reacciones tóxicas debidas al exceso de la dosis o alteración en la excreción de la droga. Ejemplo: Hipotensión por antihipertensivos.
- Interacciones con otras drogas: al administrar dos o más fármacos se aumenta o se disminuye la respuesta de cada una, o bien, pueden originar una reacción indeseable. Ejemplo: Teofilina y macrólidos.

- Efectos secundarios: efectos indeseados, diferentes al que se busca como objetivo primario del tratamiento. Ejemplo: Candidiasis por esteroides inhalados.
- Toxicidad acumulativa: se presenta por depósito de medicamento en las células fagocíticas, en las membranas de las mucosas o por unión del fármaco a componentes de la piel.
- Toxicidad retardada: se observa mucho tiempo después de estar expuesto a determinado medicamento.
- Exacerbación de la enfermedad: solo existen en algunos medicamentos. Ejemplos: el litio agrava al acné, los betabloqueadores agravan la psoriasis, y la inducción de lupus por múltiples medicamentos como pueden ser la procainamida, la fenitoina, la hidralazina, la metildopa, etc.
- Teratogenicidad: Efectos durante la espermatogénesis o daño cromosómico producido por drogas (Valsecchia, 2000; Gambarte, 2007; Cuéllar y cols., 2004; Gil y cols., 2008; Balbuena, 2013).

3.4.2 RAM tipo B o impredecibles

Son reacciones anómalas e infrecuentes que se caracterizan por ser inesperadas, y aunque el paciente se encuentra bajo medicación a dosis habituales, no dependen de esta, son más graves, siendo en ocasiones mortal. Representan el 25% de los casos y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente siendo los más afectados los individuos predispuestos a RAM (ejemplo: sensibilidad a la primaquina por déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en sardos, y la idiosincrática

alérgica dada por fenómenos inmunes) (Valsecia, 2000; Gambarte, 2007; Cuéllar y cols., 200; Gil y cols., 2008; Ruíz, 2013).

Las RAM de tipo B se dividen en las siguientes categorías:

- **Idiosincráticas:** Es la respuesta anormal de un fármaco, de forma impredecible, que se presenta en una población genéticamente susceptible por variaciones en las vías del metabolismo, las cuales son principalmente enzimáticas, pero que en situaciones normales no se expresan, haciendo de este un efecto farmacológico cualitativamente diferente. Un ejemplo de estas alteraciones genéticas suelen presentarse en niños y adultos con un déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos, por primaquina, alterando la concentración de la glucosa y disminuyendo el glutatión reducido en estas mismas células, en el mismo instante. Ambas sustancias se necesitan para mantener en condiciones normales la membrana celular eritrocitaria (Valsecia, 2000; Gambarte, 2007; Cuéllar y cols., 200; Gil y cols., 2008).
- **Inmunoalérgicas:** También conocidas como de hipersensibilidad, se caracterizan por presentar mecanismos inmunológicos en su fisiopatogenia, presentándose como secundarias a la formación de anticuerpos por el sistema inmune resultado de la sensibilización previa a un fármaco determinado a otra sustancia de estructura semejante. Son las reacciones dosis-independientes ²⁸más frecuentes, presentándose (15-20%) y se basan en los cuatro tipos de respuesta a hipersensibilidad de Gells y Coombs: a) las reacciones a drogas dependientes de IgE; b) las reacciones a drogas mediadas por anticuerpos; c) las reacciones a drogas

dependientes de complejos inmunes; y, d) las reacciones mediadas por células. Para que una sustancia que tiene bajo peso molecular produzca una reacción alérgica se necesita que esta o alguno de sus metabolitos actúen como hapteno, uniéndose a una proteína endógena formando así un complejo antigénico. Dichos complejos inducen la formación de anticuerpos después de un período de latencia. La ulterior exposición del organismo a dicha sustancia produce la interacción antígeno-anticuerpo con lo cual se desencadenan las reacciones comunes de alergia. Incluso con pequeñas cantidades del alérgeno se pueden originar reacciones serias. Aunado a esto, la liberación de histamina, leucotrienos, prostaglandinas y otras sustancias relacionadas amplificara la reacción como consecuencia (Valsecia, 2000; Gambarte, 2007; Cuéllar y cols., 2004; Gil y cols., 2008).

- ***Tipo 1 o reacciones de hipersensibilidad inmediata:*** Esta se define como la reacción inmunológica que se desarrolla de manera rápida en la cual el alérgeno (medicamento) interacciona con los anticuerpos del tipo IgE, producidos de manera específica por linfocitos B, los cuales se encuentran en la superficie de los basófilos y mastocitos de individuos que se sensibilizaron de manera previa a este antígeno, y que fueron inducidos por citosinas del perfil Th2. Esto determina que se liberen mediadores químicos como son la histamina, leucotrinos (sustancia de reacción lenta de anafilaxia), las cininas y las prostaglandinas, produciendo vasodilatación capilar, contracción del músculo liso y edema. El primer paso de la síntesis de la IgE se lleva acabo cuando el antígeno (medicamento) interactúa con las células presentadoras del antígeno, posteriormente, después de procesar a este, lo exponen en su superficie asociándolo con moléculas

CMH II y lo presentan a los linfocitos T CD4+ con la producción subsecuente de citosinas como pueden ser la IL 3, 4 y 5 y GM-CSF, a partir de un perfil de citosinas Th2. De estas las anteriores, la IL 4 es absolutamente imprescindible para activar las células B que se encargan de producir IgE específica contra este antígeno. Una reacción tipo 1 puede limitarse a producir eritemas, pápulas cutáneas, urticaria, prurito, broncoespasmo, edema laríngeo o, por el contrario, resultar en una reacción anafiláctica sistémica que amenaza para la vida del paciente (shock y/o broncoconstricción), asma o edema angioneurótico, hipotensión o muerte. Las penicilinas son los fármacos que frecuentemente producen reacciones adversas mediadas por este tipo de hipersensibilidad, así también los AINE's, el ácido acetilsalicílico y algunos antibacterianos betalactámicos. El edema angioneurótico inducido por medicamentos, puede ocurrir después de administrar la asociación trimetoprima-sulfametoxazol, enalapril o amoxicilina (Valsecía, 2000; Gambarte, 2007; Cuéllar y cols., 2004; Gil y cols., 2008).

- **Tipo 2 o reacciones citotóxicas:** Son reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células, ejemplo de estas son: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Ciertos medicamentos que se unen a las proteínas plasmáticas de la superficie celular constituyen un antígeno completo contra el cual se forma un anticuerpo. Posteriormente, se pueden producir las reacciones antígeno-anticuerpo con fijación del complemento que conducen a la lisis de la célula involucrada, un claro ejemplo de esto es la metildopa o clorpromacina que puede provocar anemia hemolítica, la cefalotina y las sulfonamidas pueden originar agranulocitosis, y

la aspirina, la ranitidina o la difenilhidantoína pueden producir púrpura trombocitopénica (Valsecia, 2000; Gambarte, 2007; Cuéllar y cols., 2004).

- ***Tipo 3 o reacciones de complejo inmunológico tóxico:*** Estas reacciones suelen ocurrir cuando los complejos antígeno-anticuerpo se depositan en los órganos de tejidos blancos, por sistemas adaptativos como la tolerancia benzodiazepaminas o la disquinesia tardía secundaria a neurolépticos, esto activa el sistema de complemento y se produce el daño tisular a través de la liberación de enzimas lisosomales. La activación de este mecanismo puede producir glomerulonefritis, enfermedades del colágeno y vasculitis cutánea, y pueden ser provocadas por las penicilinas, sulfonamidas, eritromicina, hidralacina y nitrofurantoína (ejemplo: disquinesia tardía y tolerancia) (Valsecia, 2000; Gambarte, 2007; Cuéllar y cols., 2004; Gil y cols., 2008; Ruíz, 2013).
- **Tipo 4 o mediación celular:** Estas reacciones son el resultado de la interacción directa entre un alérgeno (el medicamento) y linfocitos sensibilizados, se trata de reacciones de latencia larga produciéndose la liberación de linfoquinas. La mayor parte de los casos de eczema y dermatitis por contacto son reacciones mediadas por células. Ejemplo de estas son las reacciones provocadas por los antihistamínicos, los derivados del Ácido Paraaminobenzoico (PABA) y los derivados mercuriales usados en forma tópica (ejemplo: focomegalia por uso de talidomida) (Valsecia, 2000; Gambarte, 2007; Cuéllar y cols., 2004; Gil y cols., 2008; Balbuena, 2013).

3.5 Clasificación de las RAM según la valoración de la causalidad, según Norma Oficial Mexicana-220-SSA1-2002 sobre la instalación y operación de la farmacovigilancia.

La NOM-220-SSA1-2002 clasifica a las sospechas de reacciones adversas se de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad, bajo las categorías probabilísticas siguientes:

- **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 (NOM-220-SSA1-2002; Valescia, 2000).
- **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 (NOM-220-SSA1-2002; Valescia, 2000; Valescia, 2000).
- **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 (NOM-220-SSA1-2002; Valescia, 2000).

- **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 (NOM-220-SSA1-2002; Valescia, 2000).

- **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 (NOM-220-SSA1-2002; Valescia, 2000).

- **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. (NOM-220-SSA-2002; Valescia, 2000).

3.6 Clasificación de RAMs según su gravedad, según Norma Oficial Mexicana-220-SSA1-2002 sobre la instalación y operación de la farmacovigilancia.

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

- **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 (NOM-220-SSA1-2002; Sánchez, 2006; Naranjo, 1992).

- **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 (NOM-220-SSA1-2002; Sánchez, 2006; Naranjo, 1992).

- **Graves:** cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:
 - Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
 - Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
 - Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
 - Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

- **Letal:** contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente (NOM-220-SSA1-2002; Sánchez, 2006; Naranjo, 1992).

3.7 Clasificación según mecanismo que conduce a su aparición

Es frecuente que los dos tipos de reacciones adversas, que a continuación se describen, se engloben en la denominación de “efectos secundarios”; sin embargo, atendiendo al mecanismo que conduce a su aparición, lo correcto es la distinción entre efectos colaterales y secundarios (De Abajo y cols., 2002).

3.7.1 Efectos Colaterales

Se producen a dosis comunes, siendo consecuencia de la multiplicidad de efectos que pueden derivarse de una acción farmacológica, o de la falta de especificidad de la misma. La OMS define como efecto colateral (*side effect*) cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico, que se produce a las dosis utilizadas en el hombre y que están relacionados con sus propiedades farmacológicas (De Abajo y cols., 2002).

3.7.2 Efectos Secundarios

Son consecuencia de la acción farmacológica primaria, también a las dosis comunes, pero no forman parte de la propia acción. Un ejemplo clásico es la aparición de diarreas por fármacos antibacterianos, como consecuencia de la acción primaria y liberación posterior de endotoxinas al producirse la destrucción masiva de gérmenes (de Abajo y cols., 2002).

3.8 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos

Las complicaciones gastrointestinales son las causas más comunes de admisión por RAM, como pueden ser el sangrado digestivo, seguidas de alteraciones en piel, sistema nervioso y aparato cardiovascular. Los medicamentos más frecuentemente asociados con ingresos por reacciones adversas a medicamentos son los AINES, seguidos de anticoagulantes, digitálicos, antiarrítmicos, antineoplásicos, antitrombóticos, antibióticos y antihipertensivos incluyendo los diuréticos (Pirmohamed y cols., 2004).

En un servicio de urgencias durante los años 2003-2006 se incluyeron como motivo de consulta algunos de los siguientes diagnósticos alertantes de reacciones adversas a medicamentos: eritema multiforme, erupción cutánea, prurito, mialgia, miopatía, ataxia, confusión, distonía, disquinesia, náuseas, intoxicación digitálica, melenas, rectorragia, hemorragia digestiva, hematemesis, pancreatitis, hiponatremia, hiperpotasemia o hipopotasemia, hipoglucemia, arritmia, trombocitopenia y shock anafiláctico (Sánchez y cols., 2006).

En realidad, no existen manifestaciones clínicas patognomónicas de RAM; sin embargo, existen ciertas manifestaciones que se presentan frecuentemente asociadas a las mismas, siendo raras en otros casos. La dificultad en determinar la implicación de un fármaco en la aparición de determinadas lesiones se debe a que en la mayoría de los casos no hay estudios histopatológicos o características clínicas específicas, sin embargo, suelen usarse fármacos asociados que producen lesiones indistinguibles y similares de la enfermedad para la que se están utilizando. Las manifestaciones clínicas más comúnmente relacionadas

con RAM son las cutáneas, las que afectan al sistema nervioso central, la depresión de la médula ósea, las hemorragias, las reacciones alérgicas, algunos efectos metabólicos, cardíacos, gastrointestinales, renales, hepáticos y respiratorios (Puche y cols., 2006).

3.9 Signos y síntomas secundarios más frecuentes.

- **Cefalea:** Son muchos los fármacos en los que el mecanismo de producción es la vasodilatación: antihistamínicos, simpaticomiméticos, nitrato de amilo, ácido nicotínico, hidralazina, nifedipino, teofilina, terbutalina, bromocriptina, dopamina, antiinflamatorios no esteroideos y algunos antihistamínicos (antiH2) (cimetidina, ranitidina). También tiene el mismo mecanismo la cefalea que aparece por la suspensión del tratamiento con ergotamina, cafeína, metisergida o benzodiazepinas. En ocasiones la cefalea se produce por la hipertensión debida a la asociación de algunos fármacos como la que se observa en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa que reciben anfetaminas, imipramina, efedrina o simpaticomiméticos. Los anticonceptivos orales pueden producir crisis migrañosas. En ocasiones se produce un incremento de la presión intracraneal benigna, este pseudotumor cerebral se manifiesta con cefalea, papiledema, diplopia y alteraciones visuales, y ocurre ocasionalmente con los anticonceptivos orales, tetraciclinas, nitrofurantoína, ácido nalidíxico, ketamina, óxido nitroso, amiodarona o corticoesteroides. En este último caso también puede aparecer esta sintomatología con la suspensión brusca del tratamiento. Otros casos descritos corresponden al desarrollo de una meningitis aséptica, con cefalea, rigidez de nuca, fotofobia y fiebre, en pacientes con alguna enfermedad del

colágeno que han recibido tratamiento con antiinflamatorios o cotrimoxazol (Sádaba y cols., 2007).

- **Manifestaciones cutáneas:** Un mismo fármaco puede dar lugar a diferentes reacciones cutáneas, al igual que diferentes fármacos pueden producir reacciones idénticas o similares (erupciones morbiliformes con penicilina, fenitoína o griseofulvina). Se ha calculado que el 2.2% de los pacientes ingresados en un hospital desarrollan toxicodermias. El 60% de las mismas son causadas por penicilina o derivados, sulfamidas y derivados de la sangre. También son frecuentes las reacciones por barbitúricos, por sedantes, antiinflamatorios no esteroideos y por furosemida. Las más frecuentes son los exantemas (46%), la urticaria con o sin angioedema (23%), el exantema fijo medicamentoso (10%), el eritema multiforme (5.4%) y el síndrome de Stevens-Johnson (4%). Son más raros el síndrome de Lyell, las reacciones fototóxicas y la anafilaxia. Por lo general existe un período de latencia pero, en caso de sensibilización previa, se produce la aparición inmediata de la erupción tras la reexposición al fármaco, menos de 24 horas, incluso con dosis mínimas. En la práctica es importante reconocer los diferentes tipos de erupciones, en muchas ocasiones es necesario un examen histológico para diagnosticar el tipo de lesión, aunque esto no revela el fármaco responsable del efecto adverso. Por ello, en la mayoría de las ocasiones no es posible implicar de forma definitiva al fármaco y se define una asociación probable, posible o improbable en función de la experiencia previa. Las manifestaciones cutáneas de reacciones adversas a fármaco son raras en niños y ancianos, pero se encuentran frecuentemente en medicamentos aplicados por vía tópica, y con una mayor incidencia en pacientes con

Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (Sádaba y cols., 2007).

- ***Erupciones exantemáticas:*** También denominados rash cutáneos, son la forma más común de manifestación cutánea de un efecto adverso por fármacos. Los síntomas clínicos son variables, confluyentes o no, las lesiones pueden ser máculas, pápulas o ampulas y afectar a cualquier parte de la piel. Muchas veces se asocia a la aparición de fiebre, de forma concomitante o no. Suelen aparecer entre cinco y 15 días después del inicio del tratamiento con el fármaco responsable. Aunque casi cualquier fármaco puede producir erupciones exantemáticas, son más frecuentes las reacciones asociadas a sulfamidas, cloranfenicol, penicilinas, ácido acetilsalicílico, barbitúricos, fenazonas, fenitoína, carbamazepina, cotrimoxazol, sales de oro, alopurinol. Se han descrito lesiones agudas generalizadas con ácido acetilsalicílico, amoxapina, carbamazepina, cefalosporinas, diltiazem, doxiciclina, penicilinas, fenobarbital, fenitoína y sulfasalazina. (Sádaba y cols., 2007).
- ***Urticaria, Angioedema:*** La urticaria y el angioedema son las manifestaciones cutáneas severas más frecuentes producidas por fármacos. La urticaria se caracteriza por la presencia de pápulas eritemato-edematosas llamadas "ronchas o habones",⁴⁰ muy pruriginosas, que se pueden localizar en cualquier parte de la piel y de características evanescentes, desapareciendo en menos de 24 horas. El angioedema o edema angioneurótico es una reacción parecida a la urticaria pero el proceso inflamatorio se localiza en la dermis profunda y en el tejido celular subcutáneo, apareciendo tumefacción y edema indoloro no pruriginoso en tejidos blandos,

de horas a días de evolución. Los fármacos implicados con más frecuencia en estas manifestaciones han sido las penicilinas, sulfamidas y antiinflamatorios no esteroideos, codeína, curare, polimixina, morfina y benzoatos (Sábada y cols., 2007).

- **Exantemas fijos medicamentosos:** Son las únicas reacciones cutáneas que tienen un origen químico, por tanto sólo pueden producirse por fármacos u otros productos químicos. Es la tercera manifestación más frecuente entre las reacciones cutáneas a fármacos, descrita sobre todo con pirazolonas, barbitúricos, sulfamidas, tetraciclinas, carbamazepina, lamotrigina o AINE. Se manifiesta en forma de una placa eritematosa de cinco a diez centímetros, a veces con ampollas, y con bordes bien definidos. Puede ser pruriginosa y afectar también a mucosas. Se localiza preferente en tronco, cara y genitales. Aparece desde pocos minutos hasta horas (24 o más) tras la administración del fármaco y se resuelve en 2-3 semanas. La reexposición al fármaco implicado reproduce típicamente la lesión en el mismo lugar que apareció en la reacción anterior. Algunos pacientes con exantema fijo medicamentoso que son reiteradamente expuestos al fármaco inductor, desarrollan eritema multiforme y necrólisis epidérmica medicamentosa (Sábada y cols., 2007).
- **Fotodermatitis:** Muchos fármacos son capaces de producir reacciones cutáneas asociadas a la exposición solar mediante dos mecanismos diferentes: alérgico o tóxico, aunque clínicamente son indistinguibles y en algunas ocasiones concurrentes. La reacción fototóxica se desencadena cuando el fármaco depositado en las estructuras cutáneas absorbe la energía lumínica de los rayos UV y libera esta energía, dañando las estructuras cutáneas. Las

reacciones fotoalérgicas requieren para su aparición la transformación química del fármaco por la radiación ultravioleta, de forma que el fármaco se transforma en un hapteno que al combinarse con las proteínas de la piel forma un nuevo antígeno y desencadena la reacción por un mecanismo inmune. La reacción aparece en las áreas expuestas al sol, únicamente se disemina si el mecanismo de producción es alérgico. Se manifiesta clásicamente como lesiones máculo-palulosas enrojecidas, a veces asociadas a edema. Los fármacos implicados con mayor frecuencia son diuréticos, sulfonamidas, sulfonilureas, piroxicam, naproxeno, metotrexate, tetraciclinas, griseofulvina, antihistamínicos, fenotiazinas, amiodarona y algunas quinolonas (Sádaba y cols., 2007).

- **Otras manifestaciones:** Son típicos los eczemas producidos por la administración tópica de sales de oro o de betabloqueantes. Más rara es la aparición de púrpura con o sin trombopenia, eritema nodoso o lupus eritematoso. Un gran número de fármacos es responsable de modificaciones ungueales, incluyendo fármacos citostáticos y retinoides (Sábada y cols., 2007).

3.10 Importancia de la farmacovigilancia

La Farmacovigilancia es una rama de la Farmacología de reciente evolución cuyo objetivo es la identificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados, así como toda actividad que tienda a establecer la relación de causalidad probable entre los medicamentos y las reacciones adversas. Siendo identificada como la sexta causa de muerte entre los enfermos que ingresan en un hospital general (Lazarou y cols., 2004).

Los estudios de farmacovigilancia consisten básicamente en la identificación de las reacciones adversas, empleando técnicas de análisis poblacional con bases farmacoepidemiológicas para una evaluación permanente del riesgo-beneficio de los medicamentos consumidos por la población. Es decir, recolecta, registra y evalúa sistemáticamente la información respecto a reacciones adversas de los medicamentos, cuando son usados en la etapa postcomercialización por una población en condiciones naturales (García, 2008).

3.11 Métodos en farmacovigilancia

Las estrategias de mayor utilización para estudiar o conocer reacciones adversas medicamentos consisten en:

- Reporte de un caso: notificación espontánea de reacciones adversas y/o publicaciones
- Serie de casos: ejemplo. publicaciones en boletines y/o revistas.
- Estudios de Cohortes
- Estudios de casos y controles
- Ensayos clínicos controlados

De un fármaco se conocen los elementos farmacológico y toxicológico cuando se comercializa, pero esto no significa que su administración esté exenta de riesgos ya que se desconoce el amplio perfil de reacciones adversas que puede producir a corto, mediano o largo plazo (García, 2008).

Diversos autores han estimado que representan entre el 1-4% de las consultas en la emergencia y que la hospitalización por reacciones adversas a medicamentos se sitúa en el 2.2-7.8% de todos los

pacientes, siendo identificada como la sexta causa de muerte entre los enfermos que ingresan en un hospital general (Lazarou, 1998).

La mayor parte de las reacciones adversas son prevenibles y se deben principalmente a errores de dosis, duplicidades terapéuticas, interacciones o falta de revisión de los tratamientos durante tiempos prolongados (Boletín Informativo SEFH., 2006).

Las variaciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos entre los distintos individuos pueden ser causas farmacocinéticas que expliquen algunas reacciones adversas (Dukes y cols., 2002).

3.12 PROY-NOM-013-SSA2-2014 para la prevención y control de enfermedades bucales

9.3.6 Tratamiento, indicaciones terapéuticas y estomatológicas; en el caso de medicamentos señalar el principio activo, presentación, dosis, vía de administración, periodicidad y duración, así como posibles efectos adversos e incluir en la historia clínica.

CAPÍTULO 4

OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar la frecuencia y describir las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en pacientes que acudieron a solicitar atención médica en un servicio de urgencias de un hospital de segundo nivel.

4.2 Objetivos específicos

- a) Determinar la frecuencia de grupos farmacológicos utilizados.
- b) Determinar la frecuencia de principios activos utilizados.
- c) Determinar la frecuencia de efectos adversos a medicamentos.
- d) Clasificar los tipos de reacciones adversas más frecuentes.
- e) Describir las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos.
- f) Identificar los fármacos que frecuentemente contribuyeron a las reacciones adversas.

CAPÍTULO 5

METODOLOGÍA

5.1 Diseño del estudio

Para alcanzar los objetivos del trabajo se realizó un estudio descriptivo, de carácter transversal.

5.2 Descripción del área de estudio

El estudio se realizó en el servicio de urgencias del hospital regional “Dr. Rafael Pascacio Gamboa” el cual se encuentra ubicado en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, capital del Estado de Chiapas, México.

El Hospital Regional ofrece a la población una amplia cartera de servicios que incluye: traumatología y ortopedia, urología, neurocirugía, otorrinolaringología, oftalmología, anestesiología, coloproctología, medicina interna, endocrinología, neumología, reumatología, dermatología, neurología, cardiología, gastroenterología, hematología, pediatría, ginecología y obstetricia, oncología terapia intensiva, neonatología, urgencias, clínica del dolor, medicina preventiva, epidemiología, anatomía patológica, consulta externa, trabajo social, psicología, nutrición, estomatología, psiquiatría, laboratorio, radiología, mastografía, colposcopia, cirugía laparoscópica, quimioterapia, farmacia y endoscopia; servicios que son atendidos por 277 médicos, 12 odontólogos, 606 enfermeras, 14 radiólogos, 41 químicos, 19 nutriólogos, 31 trabajadoras sociales y 22 paramédicos.

El área de urgencias cuenta con 23 camas, 48 médicos y 36 enfermeras distribuidos en los diferentes turnos. En promedio este servicio atiende 25 pacientes por turno.

5.3 Población

La población de estudio estuvo conformada por 117 pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del hospital “Dr. Rafael Pascacio Gamboa” en el turno matutino con sospecha de reacción adversa a medicamento, en el periodo de tiempo comprendido del primero de Junio de 2014 al 31 de Mayo de 2015.

5.3.1 Criterios de inclusión.

- a) Hombres y mujeres.
- b) De 18 a 85 años.
- c) Pacientes con sospecha de reacción adversa
- d) Personas que acudieron en el periodo de tiempo ya mencionado.

5.3.2 Criterios de exclusión.

- a) Personas que no aceptaron participar voluntariamente en el estudio.
- b) Pacientes que acudieron a solicitar una consulta subsecuente.
- c) A todas las personas que por el idioma diferente al español dificultaron la comunicación.

5.4 Variables

A continuación se describen las variables que se consideraran en el presente estudio (ver tabla 1).

Tabla 5.1. Definición conceptual y operacional de variables.

VARIABLE	DEFINICION		TIPO
	CONCEPTUAL	OPERACIONAL	
EDAD	Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento de un individuo	En este estudio la edad se clasifica en los siguientes grupos: 1) 18-25 años; 2) 26-35 años; 3) 36-45 años; 4) 46-55 años; 5) 56-65 años 6) 66 y más años	Variable cuantitativa discreta
SEXO	La división del género humano en dos categorías.		Variable cualitativa nominal
REACCIÓN ADVERSA	Cualquier efecto perjudicial, no deseado que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente.	Se determinaron la causalidad de la reacción adversa considerando el algoritmo de Naranjo en: 1)Definitiva; 2)Posible; 3)Probable; 4)Dudosa.	Variable cualitativa ordinal
MEDICAMENTO O FARMACO	Uno o más fármacos, integrados en una forma farmacéutica, para uso médico, y destinado para su utilización en las personas, dotado de propiedades que permitan prevenir, aliviar o mejorar enfermedades, o para modificar estados fisiológicos.	Se describió con relación a lo reportado en el expediente de los pacientes para identificar el medicamento utilizado.	Variable cualitativa nominal
GRUPO FARMACOLÓGICO	Familias a la que pertenecen los fármacos según su composición química.	En ese estudio el grupo farmacológico se reportó de la siguiente manera: 1)Antihistamínico 2)Antiparasitario 3)Antibacterianos 4)Analgésicos 5)AINE 6)Antihipertensivo 7)Antiulceroso 8)Antimicótico 9)Otros	Variable cualitativa nominal
COMBINACIÓN FIJA	Los medicamentos en dosis fija son tabletas que contienen más de un fármaco	Se determinó si el medicamento utilizado era una combinación fija.	Variable cualitativa nominal
SINTOMA	La referencia subjetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala o causada por un estado patológico o una enfermedad	Se verificaron los síntomas según la percepción de cada paciente reportado en la historia clínica	Variable cuantitativa continua

5.5 Método de recolección de datos.

Para la recolección de la información, se utilizaron dos instrumentos: el algoritmo de Naranjo y un cuestionario con preguntas abiertas estandarizadas. Este cuestionario contempló dos apartados: el primero de ellos, consideró la información general del paciente, tales como: la edad, el grupo de edad, el sexo; y el segundo contempló datos clínicos: número de medicamentos, grupo farmacológico, nombre de fármaco, combinación fija, motivo de uso, personal que prescribió, síntomas, reacción adversa.

Una vez recolectada la información, ésta se capturó en una base de datos creada en el programa estadístico epiinfo, versión 3.5.1.

5.6 Análisis de la información

Para el análisis de la información se procedió a realizar un análisis univariado y bivariado.

5.6.1 Análisis descriptivo univariado

Para el análisis descriptivo cuantitativo se utilizaron estadígrafos tales como: promedio, desviación estándar, porcentajes e intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

5.6.2 Análisis bivalente

Para medir el grado de relación entre la variable resultado (reacción adversa a medicamentos) y las variables independientes cualitativas se utilizó el estadígrafo X^2 (chi cuadrada), y t de Student para

las variables cuantitativas. Para todos los resultados, se consideró una significancia estadística cuando el valor p fue de <0.05 .

5.5 Aspectos bioéticos

Para obtener la información de los pacientes, se les invitó a participar en el estudio previa explicación de los objetivos del mismo y una vez obtenidos el consentimiento informado verbal, se procedió a la realización de las entrevistas y a la exploración física correspondiente.

CAPÍTULO 6

RESULTADOS

6.1 Descripción de la población estudiada

En el presente estudio se incluyeron a 117 pacientes que acudieron al servicio de urgencias del hospital regional “Dr. Rafael Pascacio Gamboa” de la ciudad de Tuxtla Gutiérrez. 66 (56.4%) fueron mujeres y 51 (43.6%) hombres. La edad promedio de los entrevistados fue de 41.1 ± 17 años. El grupo de edad más numeroso fue el de 26 a 35 años (34.2%) y el menos numeroso el de 56 a 65 años (5.1%); ver tabla 6.1.

Tabla 6.1 *Distribución de la población estudiada según la presentación de reacciones adversas.*

Variable	Reacciones adversas a medicamentos	
	n (%)	(IC 95%)
Sexo		
Femenino	66 (56.4)	(46.9-65.6)
Masculino	51 (43.6)	(34.4-53.1)
Total	117	100
Grupo de edad		
18-25	18 (15.4)	(9.4-23.2)
26-35	40 (34.2)	(25.7-43.5)
36-45	18 (5.4)	(9.4-23.2)
46-55	17 (14.5)	(8.7-22.2)
56-65	6 (5.1)	(1.9-10.8)
≥66	18 (15.4)	(9.4-23.2)
Total	117	100

Con respecto a los problemas de salud que motivaron la consulta de urgencia, los más frecuentes fueron: la infección de vías urinarias con 9 casos (7.7%), el dolor abdominal y la cefalea con 8 (6.8%), respectivamente, la infección de pie diabético con 7 (6%), la gastroenteritis con 5 (4.3%), mientras que el resto representaron padecimientos con un menor número de casos; ver tabla 6.2.

Tabla 6.2 Distribución de los problemas de salud que motivaron el consumo de medicamentos.

Padecimientos	n(%)	IC% (95 %)
Infección de vías urinarias	9 (7.7)	(3.6-14.1)
Dolor abdominal	8 (6.8)	(3.0-13.0)
Cefalea	8 (6.8)	(3.0-13.0)
Infección de pie diabético	7 (6)	(2.4-11.9)
Gastroenteritis	5 (4.3)	(1.4-9.7)
Otras	80 (31)	(28.7-34.6)
Total	117	100

Con relación al número de medicamentos consumidos por el pacientes entrevistados se encontró que 59 de ellos (50.4%; IC 95%; 41-59.8%) consumieron 1 fármaco, seguido por aquellos que consumieron de 2 a 3 con 34 (29.1%; IC 95%; 21-38.8) y 24 consumieron más de 3 (20.5%; IC 95% 13.6-29.0); ver figura 6.1.

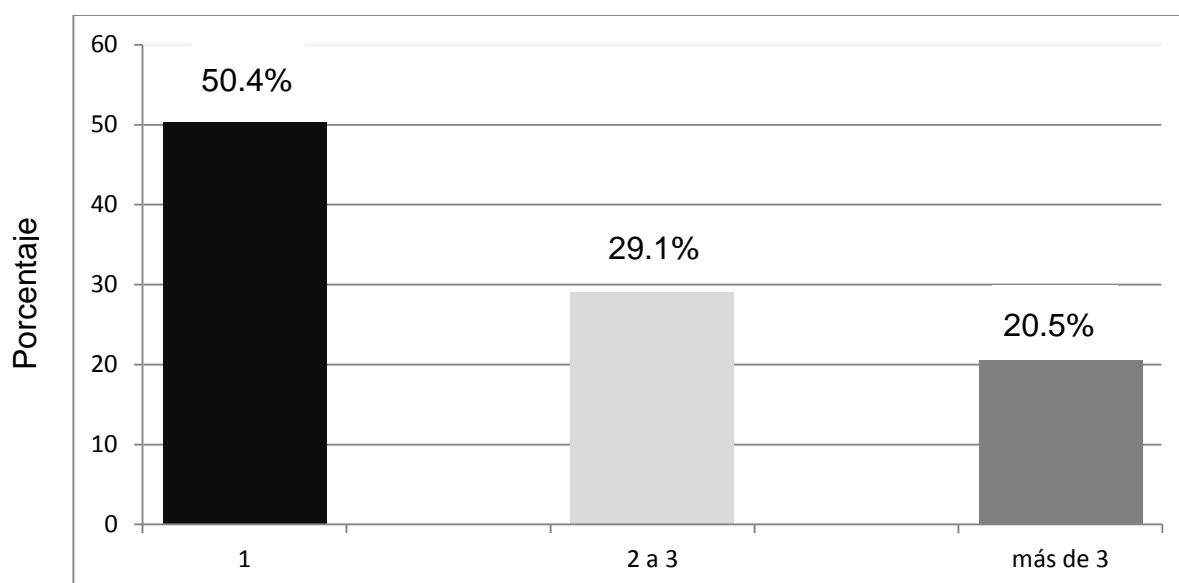


Figura 6.1 Consumo de fármacos según el número de los mismos.

Sin embargo, al analizar el número específico y preciso de fármacos consumidos por los entrevistados, se encontró que de los 117 pacientes, 59 (50.4%) consumieron únicamente 1 fármaco, seguido de

24 pacientes (20.5%) que consumieron 2, únicamente 3 pacientes consumieron 6 fármacos (2.6%); ver figura 6.2.

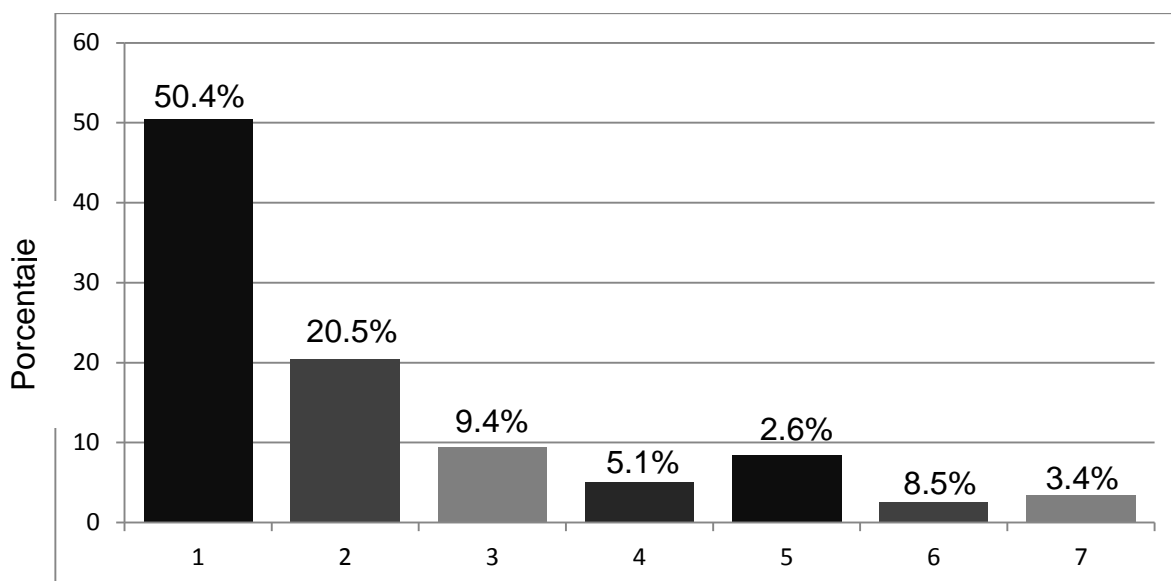


Figura 6.2 Distribución del número de medicamentos utilizados por pacientes.

Al explorar la frecuencia del consumo de fármacos, únicamente 8 pacientes (6.8%; IC 95%; 3-13) consumieron fármacos en forma de combinación fija, y el resto, 109 (93.2%), consumieron solo un principio activo, es decir, un fármaco; ver tabla 6.3.

Tabla 6.3 Distribución del consumo medicamentos según su presentación

Combinación fija	n (%)	(IC 95%)
Si	8 (6.8)	(3.0-13.0)
No	109 (93.2)	(87.0-97.0)
Total	117	100

Con relación al grupo farmacológico, se constató que los más utilizados fueron los antibacterianos, 63 (31.7%), seguido por los AINE, 50 (25.1%), mientras que los menos utilizados fueron los antiparasitarios, 4 (2%); ver figura 6.2.

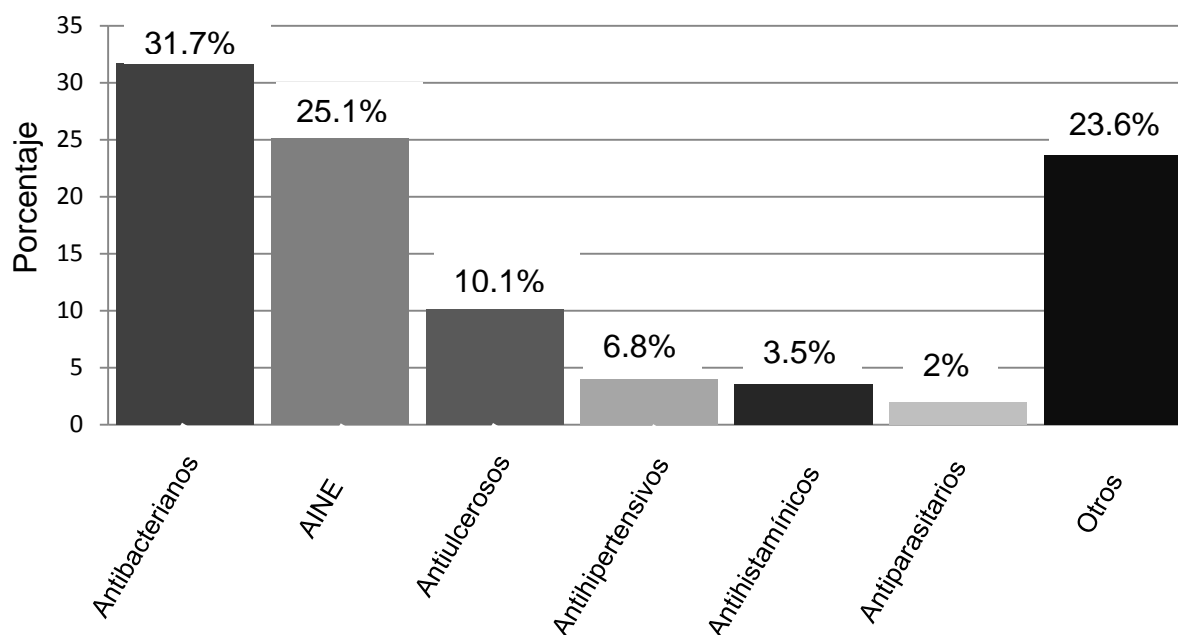


Figura 6.2 Frecuencia de grupos farmacológicos utilizados por los pacientes.

Por otra parte, al revisar el consumo de principios activos, se observó que, de los 260 fármacos utilizados, los más frecuentes fueron: la ceftriaxona en 33 pacientes (12.7%), el paracetamol en 17 (6.6%), el ketorolaco en 14 (5.4%), el ciprofloxacino, metamizol sódico y omeprazol en 13 (5%), en cada uno de ellos, la ranitidina en 11 (4.2%), y el metronidazol en 10 (3.9%); ver tabla 6.4.

Tabla 6.4 Consumo de principios activos por pacientes que acuden al servicio de urgencias.

Principio activo	n (%)	(IC 95%)
Ceftriaxona	33 (12.7)	(8.9-17.4)
Paracetamol	17 (6.6)	(3.9-10.3)
Ketorolaco	14 (5.4)	(3.0-8.9)
Ciprofloxacino	13 (5)	(2.7-8.4)
Metamizol sódico	13 (5)	(2.7-8.4)
Omeprazol	13 (5)	(2.7-8.4)
Ranitidina	11 (4.2)	(2.1-7.4)
Metronidazol	10 (3.9)	(1.9-7.0)
Otros	135 (52.3)	(50.0-56.5)
Total	260	100

De los 117 que presentaron reacciones adversas, en 59 de ellos (50.4%) fue posible identificar el fármaco causante.

Con respecto al consumo de grupos farmacológicos identificados que provocaron reacciones adversas se determinó que los más frecuentes fueron los antibacterianos con 24 (40.7%), seguido de los AINE con 21 (35.6%), los antihistamínicos y antiparasitarios con 4 (6.8%) en cada uno de ellos, y los antihipertensivos lo provocaron en un paciente (1.7%); ver figura 6.3.

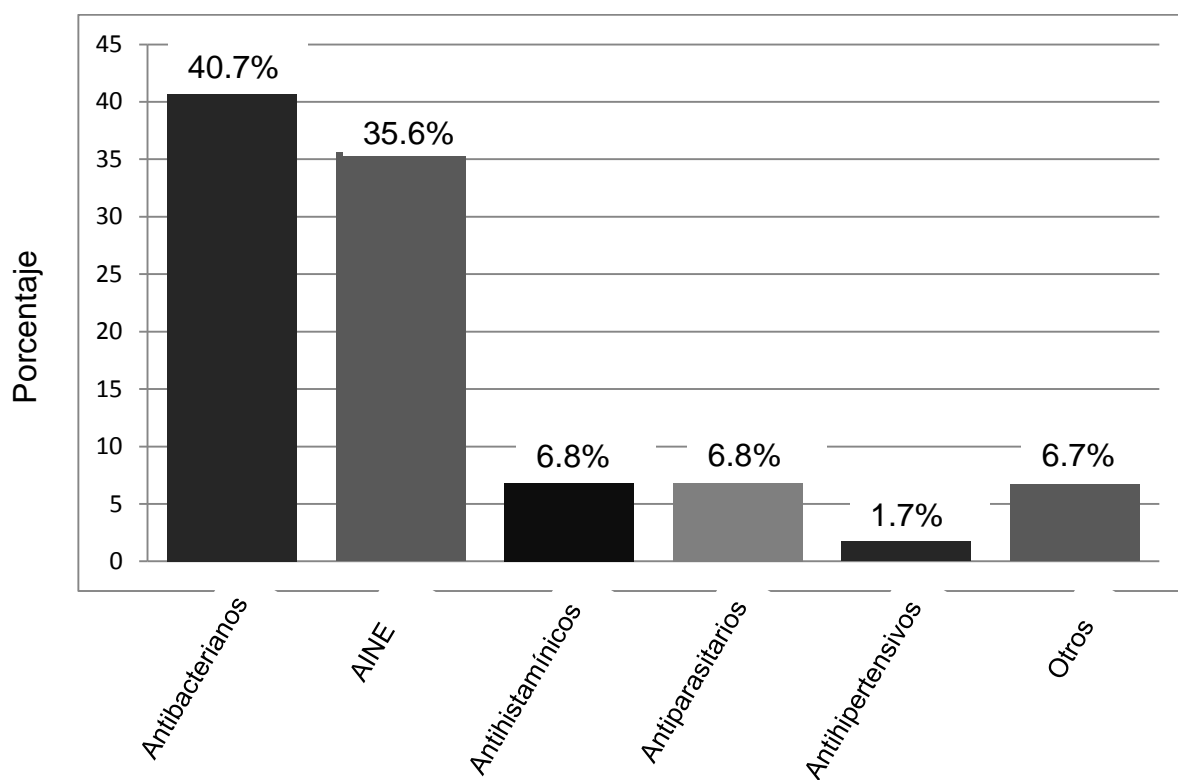


Figura 6.3 Distribución reacciones adversas a medicamentos según los grupos farmacológicos identificados.

Con relación a los fármacos identificados a los que se les atribuyó reacciones adversas, se observó aquellos que las provocaron en mayor frecuencia fueron el ciprofloxacino en 7 ocasiones (11.9%), el ácido acetilsalicílico, la ceftriaxona, el diclofenaco y el paracetamol en 6 pacientes (10.2%), la clorfenamina, la penicilina G benzatínica, el mebendazol y el trimetoprim con sulfametaxazol se prescribieron en 3

(5.1%), el ambroxol y la amoxicilina con ácido clavulánico lo hicieron con 2 (3.4%); ver figura 6.4.

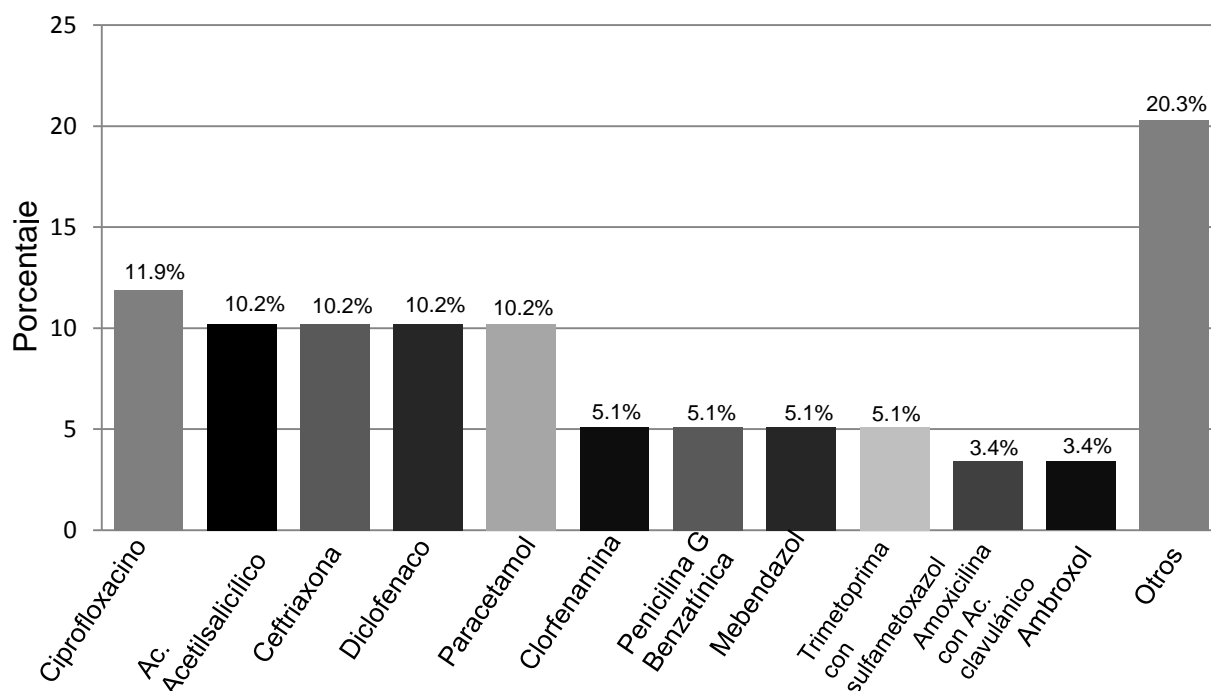


Figura 6.4 Distribución reacciones adversa según principio activo atribuido.

Con relación a la frecuencia de signos y síntomas que se manifestaron en las reacciones adversas, se constató que de los 206 observadas, las más frecuentes fueron las náuseas en 51 pacientes (24.8%), seguido del vómito en 31 (15%), mareos en 27 (13.1%) y el rash cutáneo en 22 (10.7%); ver tabla 6.5.

De los 117 pacientes que consumieron medicamentos, en 90 ocasiones (76.9%) la indicación fue hecha por el médico, seguida de la automedicación en 11 (9.4%), la medicación por parte de un familiar se realizó en 10(8.5%), y la enfermera solamente lo hizo 6 (5.1%); ver figura 6.5.

Tabla 6.5 Frecuencia de signos y síntomas según la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos.

Signos y síntomas	n (%)	(IC 95%)
Nauseas	51 (24.8)	(19.0-31.2)
Vómito	31 (15)	(10.5- 20.7)
Mareos	27 (13.1)	(8.8-18.5)
Rash cutáneo	22 (10.7)	(6.8-15.7)
Dolor estomacal	13 (6.3)	(3.4-10.5)
Cefaleas	11 (5.3)	(2.7-9.4)
Gastritis	9 (4.4)	(2.0-8.1)
Hipertensión	8 (3.9)	(1.7-7.5)
Angioedema	4 (1.9)	(0.5-4.9)
Disnea	4 (1.9)	(0.5-4.9)
Dolor abdominal	3 (1.5)	(0.3-4.2)
Hipotensión	3 (1.5)	(0.3-4.2)
Melena	3 (1.5)	(0.3-4.2)
Somnolencia	3 (1.5)	5(0.3-4.2)
Eritema pigmentado fijo	2 (1)	(0.1-3.5)
Escozor	2 (1)	(0.1-3.5)
Vértigo	2 (1)	(0.1-3.5)
Visión borrosa	2 (1)	(0.1-3.5)
Anorexia	1 (0.5)	(0.0- 2.7)
Astenia	1 (0.5)	(0.0- 2.7)
Estreñimiento	1 (0.5)	(0.0- 2.7)
Hematemesis	1 (0.5)	(0.0- 2.7)
Reflujo gástrico	1 (0.5)	(0.0- 2.7)
Xerostomía	1 (0.5)	(0.0- 2.7)
Total	206	100

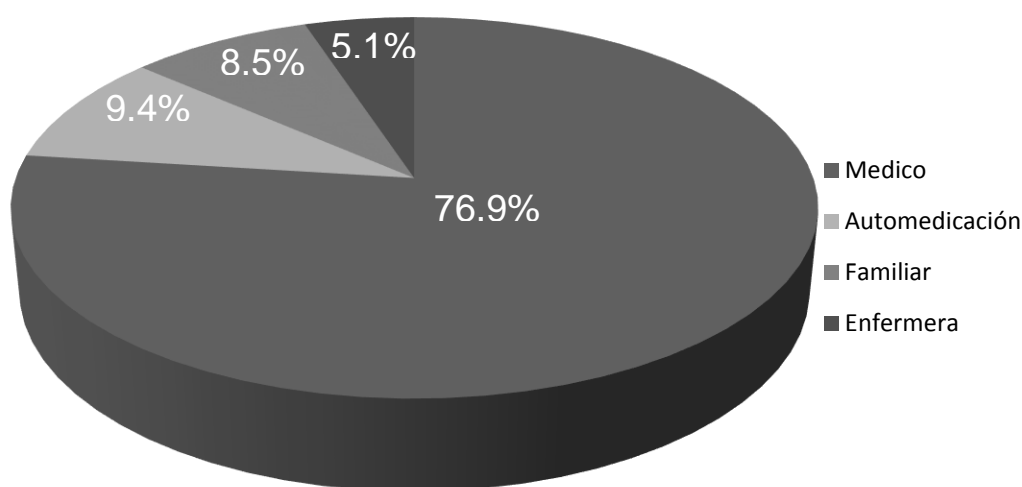


Figura 6.5 Distribución de reacciones adversas según el personal que prescribió el fármaco.

Con respecto al tipo de reacción adversa a medicamentos se observó que la mayoría fueron del tipo probable, 60 (51.3%) las posibles, 53 (46.2%), las definitivas 2 (1.7%) y únicamente se consideró una dudosa (0.9%); ver figura 6.6.

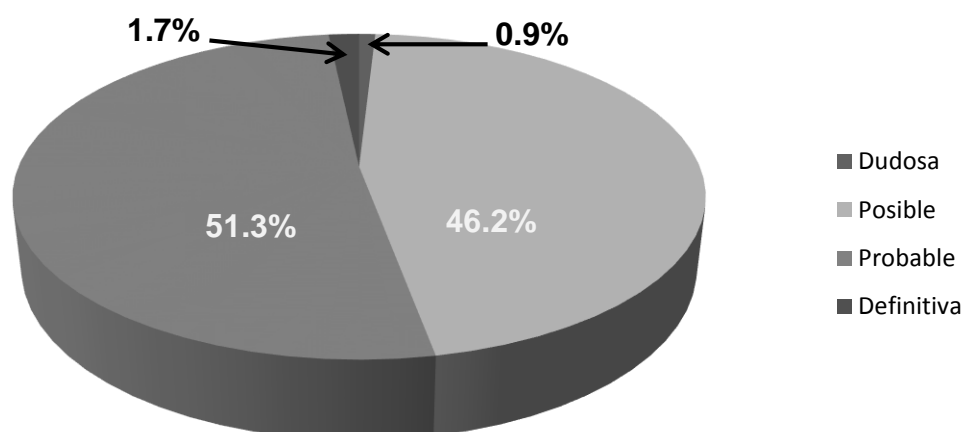


Figura 6.6 Distribución de la población según tipo de reacción adversa.

Al analizar el tipo de reacción adversa según el sexo se encontró que las probables fueron las más frecuentes con 37 (56.1%) para el sexo femenino, mientras que para el masculino fueron, en su mayoría, las de tipo posible con 26 (51%) ($X^2= 2.46$; valor $p=0.46$); ver tabla 6.6.

Tabla 6.6 Frecuencia del tipo de reacción adversa según el sexo.

Tipo de RAM	Sexo		X^2 ; valor p
	Femenino n (%)	Masculino n (%)	
Dudosa	0(0.0)	1 (2.0)	2.46; 0.46
Posible	28 (51.0)	23 (42.4)	
Probable	37 (56.1)	26 (45.1)	
Definitiva	1 (1.5)	1 (2.0)	
Total	66 (100)	51 (100)	

Con relación a la prescripción de medicamentos con un fármaco o en combinación fija que provocaron reacciones adversas según el personal que lo indicó, se determinó que el médico lo hizo en mayor

proporción para ambos grupos; para los que fueron combinación fija en 36 ocasiones (61%) mientras que para los que contenían un principio activo fueron 88 (80.7%); estos resultados presentaron diferencia estadística significativa ($X^2= 20.41$; valor $p=0.001$); ver tabla 6.7.

Tabla 6.7 Distribución de fármacos en combinación fija según la forma de prescripción.

Personal	Combinación fija		X^2 ; valor p
	Si n (%)	No n (%)	
Médico	2 (25)	88(80.7)	20.41; 0.001
Enfermera	0 (0.0)	6 (5.5)	
Automedicación	3 (37.5)	8 (7.3)	
Familiar	3 (37.5)	7 (6.4)	
Total	59 (100)	58 (100)	

Al revisar los fármacos identificados a los que se les atribuyeron reacciones adversas según el personal que lo indicó, se observó que los más frecuentes fueron prescritos por el médico para los dos grupos, siendo en 36 ocasiones (61%) los fármacos identificados, mientras que los que no se lograron identificar fueron 54 (93.1%), estos resultados fueron estadísticamente significativos ($X^2= 20.4$; valor $p=0.0001$); ver figuras 6.7 y 6.8.

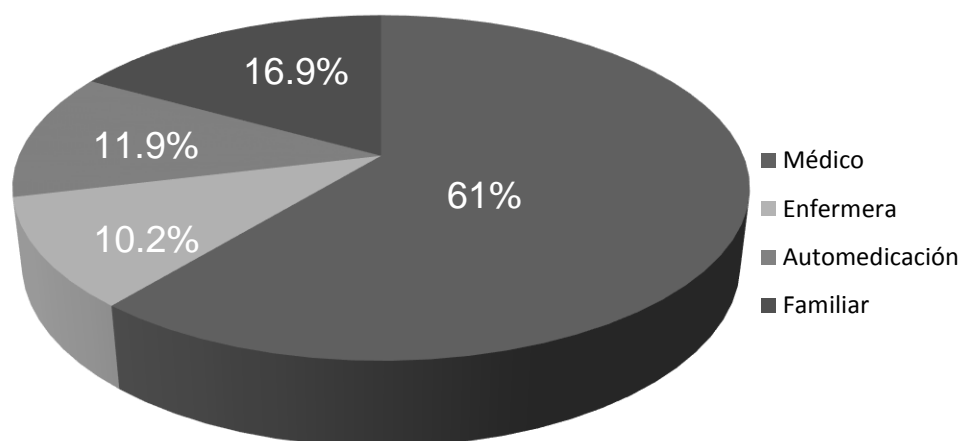


Figura 6.7 Distribución de fármacos identificados a los que se le atribuyeron reacciones adversas según forma de prescripción

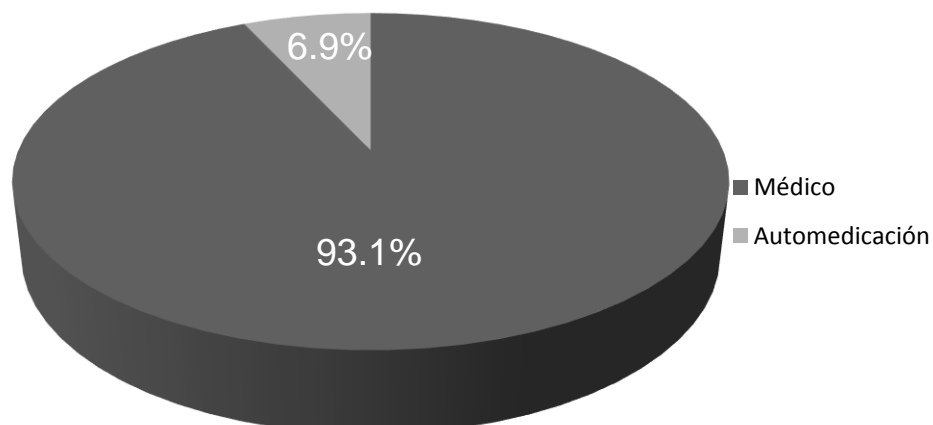
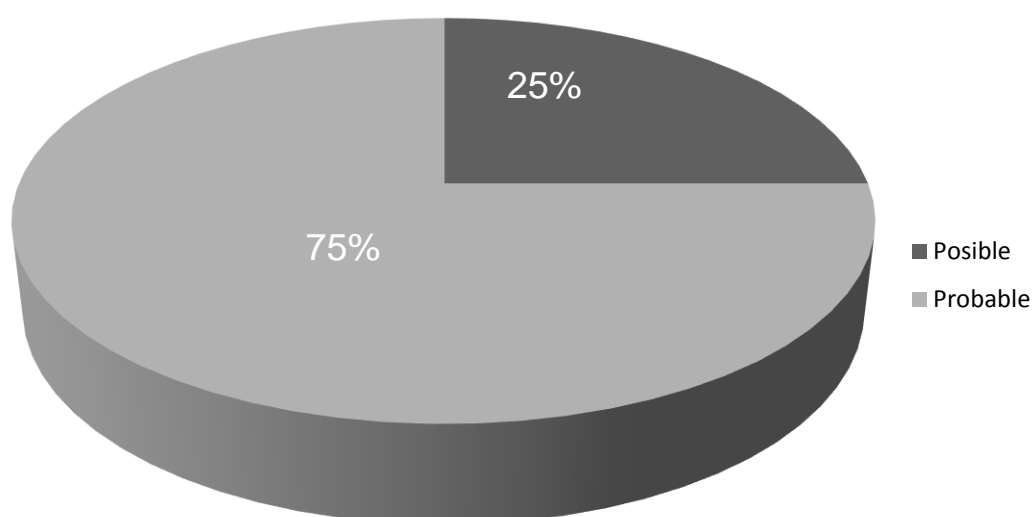
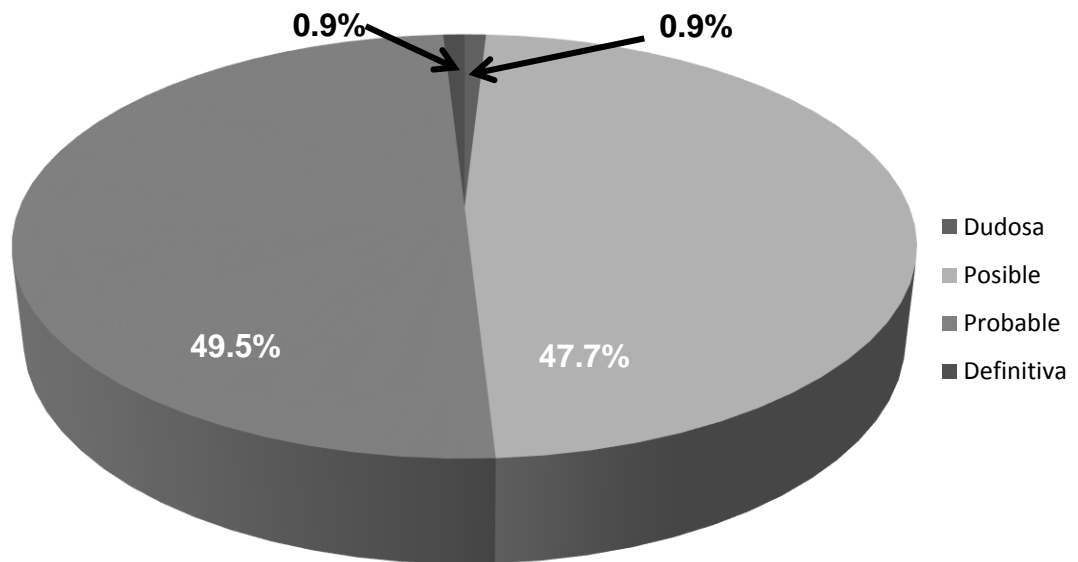


Figura 6.8 *Distribución de fármacos no identificados a los que se le atribuyeron reacciones adversas según forma de prescripción*

De las 117 reacciones adversas a medicamentos reportadas, las de tipo probable fueron las más frecuentes para las combinaciones fijas 6 pacientes (75%), mientras para los que presentaron solamente un principio activo fueron 54 (49.5%); resultados que mostraron no ser estadísticamente significativos ($X^2= 1.91$; valor $p=5.9$); ver figuras 6.9 y 6.10.

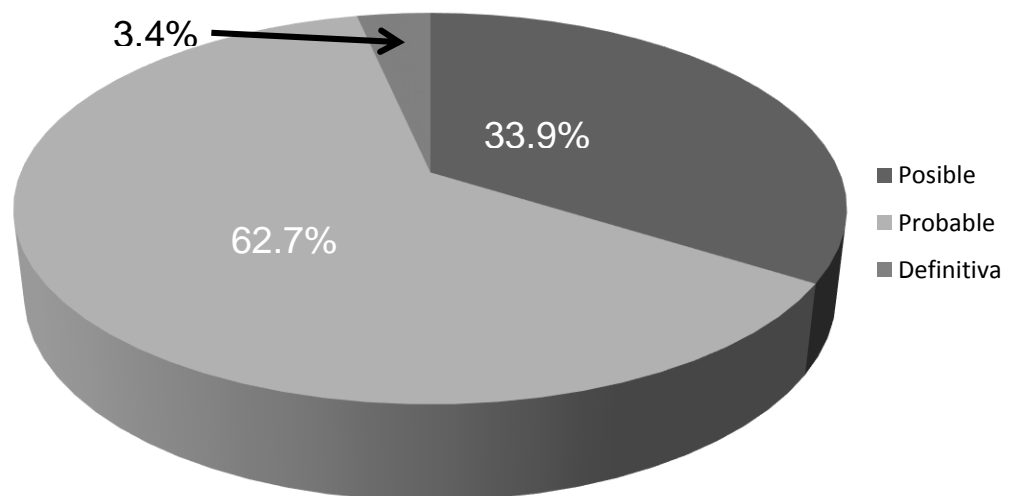


Figuras 6.9 *Distribución de los tipos de reacciones adversas según combinación fija.*

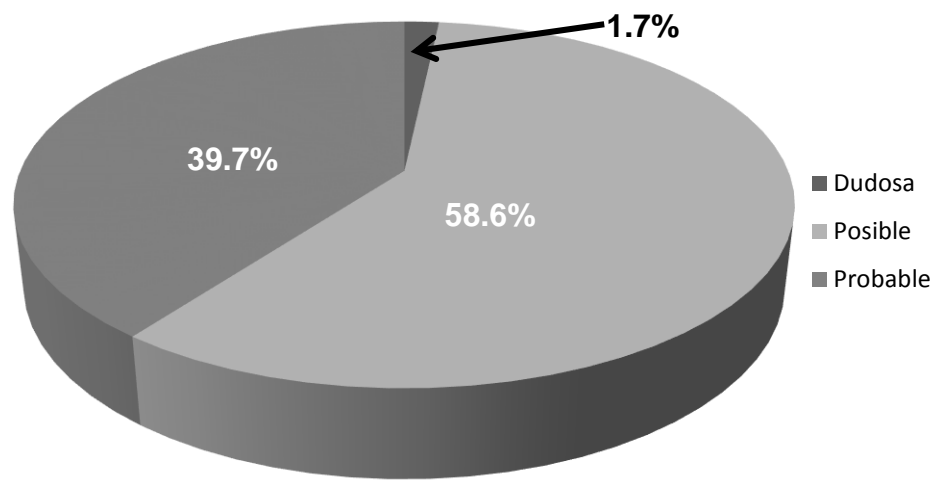


Figuras 6.10 *Distribución de los tipos de reacciones adversas según un principio activo.*

Con respecto a al tipo de reacción adversa medicamentosa según el fármaco atribuido identificado los resultados mostraron que las probables fueron las más frecuente para los identificados en 37 ocasiones (62.7%), comparado con los no identificados de los cuales el grupo mayoritario fueron las posibles con 34 (58.6%), estos resultados presentaron diferencia estadísticamente significativa ($X^2= 9.89$; valor $p=0.01$); ver figuras 6.11 y 6.12.



Figuras 6.11 *Distribución de los tipos de reacciones adversas según fármaco atribuido identificado*



Figuras 6.12. *Distribución de los tipos de reacciones adversas según fármaco atribuido no identificado*

CAPÍTULO 7

DISCUSIÓN

La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos (RAM) realizada por profesionales de la salud durante la atención cotidiana del paciente, sigue siendo la herramienta de mayor utilidad para hacer estimaciones de riesgos asociados a los medicamentos durante la fase de comercialización. Su principal objetivo es proveer señales tempranas que apoyen en la toma de decisiones para alcanzar la mayor seguridad cuando se utilizan medicamentos. En este sentido, México se unió al Programa Internacional de Monitoreo Farmacológico, propuesto por la OMS en 1968. A sí mismo, a partir de 1999 y la regulación nacional fue establecida en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 «Instalación y Operación de la Farmacovigilancia», emitida el 15 de noviembre de 2004 (Zavaleta, 2007).

El hecho de conocer las reacciones adversas a medicamentos es trascendental, porque de alguna manera promueve el uso racional de los mismos, y en México, como ya comentamos un poco más arriba, esta sentencia tiene cada día más auge. Precisamente, el presente estudio trata de dar a conocer, de alguna manera, la magnitud que este problema puede representar hoy en día.

Por ejemplo, Se constató que el grupo de edad más afectado por las reacciones adversas, fue el de 26 a 35 años (34.2%), resultado que no es congruente con el registrado por Sánchez y colaboradores (2006) que señalan que los más afectados son aquellos pacientes de 65 y más años (65.1%).

En general, en el presente estudio se reportó que la frecuencia de RAM fue mayor en aquellos pacientes que consumieron un solo fármaco (50.4%) resultado que concuerda con los registrados en otros trabajos (Loza, 2002; Machado y colaboradores, 2006) que constataron que la

mayor parte de reacciones adversas se debieron al uso de un solo fármaco.

Con relación al cuadro clínico, se observó que el síntoma más frecuente fue las náuseas (24.8%), resultado similar a los resultados arrojado en el trabajo de Pérez y colaboradores (2011) que mencionan a este síntoma (21.3%) como el más representativo. Sin embargo, nuestro resultado contrasta con los registrados por otros autores. Por ejemplo Loza (2002) registró al angioedema y urticaria como los datos clínicos más frecuentes (36%), Dennis y colaboradores (1998) al exantema (27.7%) y Machado y cols., a la urticaria (31.9%).

Por otro lado, el grupo farmacológico que más utilizaron los pacientes incluidos en el estudio, fueron los antibacterianos (40.7%), resultado que concuerda con los arrojados por otros estudios; por ejemplo, Loza y colaboradores (2006) reportan el uso de antibacterianos hasta en un 78% de los pacientes y Machado y colaboradores (2006) registró un porcentaje de 24.2%.

Con respecto al fármaco que provocó más reacciones adversas, fue el ciprofloxacino (11.9%), resultados que no es congruente con el estudio de Loza y colaboradores (2002) que registraron a la amoxicilina (82.5%), como el fármaco que más reacciones adversas presentó.

Con relación a los tipos de reacciones adversas más frecuentes, se observó que las probables se presentaron en el 51.3% de los pacientes, seguida de las posibles con 46.2%, resultados que muestran un patrón parecido al reportado por Machado y colaboradores (2006) que reportaron 75.8% para las probables y Calderón y colaboradores (2004) que registraron un 75,6% para las posibles.

La utilización de fármacos representa al menos un riesgo mínimo de presentar efectos adversos. Algunos de ellos son inevitables, aun cuando el producto sea usado apropiadamente; por ejemplo, las náuseas asociadas a la quimioterapia. Sin embargo, otros pueden ser minimizados e incluso evitados, optimizando el empleo y realizando una cuidadosa elección del producto a utilizar en cada paciente.

Se estima que aproximadamente el 50% de las reacciones adversas son evitables y que el 6.7% de los pacientes hospitalizados presentan reacciones adversas calificadas como graves, por lo tanto es necesario construir propuestas de mejora que faciliten la prescripción apropiada y optimicen la dispensación y administración de medicamentos basado en la evidencia de los reporte de reacciones adversas que propone la COFEPRIS.

En relación al sexo de los participantes, a los padecimientos que motivaron el consumo de medicamentos, a las combinaciones fijas, a la identificación del fármaco al que se le atribuye la reacción adversa y la forma de prescripción del fármaco no fueron posible contrastar nuestros resultados con otros estudios, ya que en la bibliografía revisada no se encontró información en relación a estas variables.

CAPÍTULO 8

CONCLUSIONES

Al analizar los resultados obtenidos en el presente estudio, sobre la frecuencia y características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos, en pacientes atendidos en un servicio de urgencias de un hospital de segundo nivel, se concluyó lo siguiente:

- 1)** Poco más el 50% de los pacientes que reportan reacciones adversas fueron provocadas por el consumo de un solo fármaco.
- 2)** En un poco más del 50% de los pacientes se logró la identificación del fármaco al que se le atribuyeron reacciones adversas.
- 4)** Los antibacterianos y los antiinflamatorios no esteroideos fueron los grupos que propiciaron la mayoría de las reacciones adversas (40.7% y 35.6% respectivamente).
- 5)** El ciprofloxacino es el fármaco identificado al que se le atribuyeron la mayor frecuencia de reacciones adversas (11.9%).
- 6)** Los signos y síntomas que se observaron con mayor frecuencia fueron las náuseas y el vómito.
- 7)** La mayoría de las reacciones adversas fueron provocadas por medicamentos prescritos por el médico (76.9%), mientras que para la automedicación solamente se reportaron en 9.4% de los pacientes.

8) Los tipos de reacciones adversas más frecuentes fueron las probables en 51.3% de los pacientes, mientras que las posibles con se observaron en 46.2% de estos.

9) El 75% de las combinaciones fijas provocaron reacciones adversas de tipo posible.

CAPÍTULO 9

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arbeláez, C. Fallo terapéutico. Grupo de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos (INVIMA). Boletín 1. Año 1. Enero 2004.

Ariza G., S. y cols. Reacciones adversas cutáneas durante la terapia con medicamentos antirreumáticos. Revista colombiana de reumatología Vol. 9 no. 2. Junio 2002. pp. 148-155.

Bates D. y cols. Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Reaction. JAMA. Julio 1995. Vol. 274. No 1.

Boletín Informativo SEFH. Tomo XXVII, 104, abril-junio 2003. Detección y análisis de RAM en el servicio de urgencias de un Hospital General M. Sánchez Cuervo. Vol. 30 n.2 2006.

Clapé L., O. y cols. Reacciones adversas e interacciones medicamentosas en el tratamiento de las enfermedades respiratorias agudas. Hospital Provincial Docente Clínico-quirúrgico "Saturnino Lora". Santiago de Cuba. Revista Cubana Farm. 2000; 34(3):164-9.

Calderón, C. L. Ocurrencia de efectos adversos a medicamentos entre el 20 de septiembre y el 2 de octubre de 2004 en el Centro de Atención Ambulatoria Central de la ESE Luis Carlos Sarmiento de Bogotá, Colombia. Revista de los estudiantes de medicina de la Universidad Industrial de Santander. Colombia. 2004. 22:127-36.

De abajo, F.J. y cols. (eds.).Madrid, 2002.) Reacciones adversa a medicamentos. Berta Lasheras Aldaz. Río de Janeiro 2002. (La farmacovigilancia en España. Instituto de Salud Carlos III.

Dennis R. y cols. Creación de un programa piloto de farmacovigilancia en el hospital universitario de San Ignacio. Acta Médica Colombiana. Volumen 23. No 1. Enero-febrero 1998.

Dukes, M., N.G. y cols. Side Effects of Drugs. Elsevier. Amsterdam, 2002.

Flores., J. Farmacología Humana. Masson S. A. Barcelona, España. 3a Edición. 1998.

Gambarte, F. Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). 1º Jornadas Nacionales de Alergia en Pediatría. Córdoba, Argentina. Mayo 2007.

García F., D. y cols. La Farmacovigilancia en el Sistema Nacional de Salud de Cuba. La Habana: ccdfv; 2002) revista cubana de medicina militar v.37 n.4 CD. Habana oct-dic. 2008.

Gil G., P. A. y cols. La farmacovigilancia: aspectos generales y metodológicos. Facultad de Salud Pública. Medellín, Colombia. 2008.

Giner M., T. Actitud a seguir ante una sospecha de alergia a fármacos. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Asociación Española de Pediatría. España. 2004. pp. 11-21

Giner M., T. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. Programa de formación continuada en pediatría extrahospitalaria. Barcelona, España. Volumen XVIII. Número 9. Noviembre 2013. pp. 638-651.

Goienetxe F., E. y cols. Reacción adversa a medicamentos. Servicio Navarro de Salud Osasuna. España. 2007. pp. 1.

Gutiérrez S. y cols. Episodios adversos a medicamentos detectados en dos servicios de internación pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Clínicas Pediátricas “A” y “B” y Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina. Archivo Pediátrico. Uruguay. 2004. 75(4): 307-315.

Güemes A., M. Reacciones adversas y problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencias. Revista Española de Salud Pública. Vol.73 Num.4 Madrid Jul/Ago. 1999.

Güitron R., M. C. y cols. Reacciones adversas a medicamentos en la boca del adulto mayor. Revista ADM. Julio -agosto 2010 / vol. LXVII. Número 4 . Pp.163 -70

Laredo V., L. M. Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos cardiovasculares en el medio hospitalario. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. 1994.

Lazarou J. y cols. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients—a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279:1200-5
RAM en los servicios de emergencia hospitalarios de la cd. Corrientes. Unne. 2004.

Loza C., L. Reacciones adversas a medicamentos en el Área I de Asturias. Servicio de Pediatría. Unidad de Alergia. Hospital Comarcal de Jarrio. Coaña - Asturias. 2002.

Machado A., J. y cols. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que consultaron a instituciones prestadoras de servicios en Pereira, Colombia. Revista de Salud Pública Universidad Nacional de Colombia. Colombia. Julio 2006. Volumen 8. Número 002. pp. 200-208.

Morón R., F. J. y cols. Farmacología General. Centro Nacional de Ciencias Médicas. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, Cuba. 2002.

Naranjo. Métodos en farmacología clínica OPS/OMS. Métodos en farmacología clínica. Programa regional de medicamentos esenciales, enero 1992.

NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Chronicle. 1973, 27:476-480.

Pérez M., Y. y cols. Estudio de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acuden a un servicio de urgencias. Escuela de Medicina de Tuxtla Gutiérrez, del Instituto Superiores de Chiapas. Coordinación de Investigación del Hospital General “Dr. Rafael Pascacio Gamboa”. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México. Febrero-Marzo 2011.

Pirmohamed M. y cols. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients[paper]. BMJ 2004; 329:15–19.) RAM en los servicios de emergencia hospitalarios de la cd. Corrientes. Unne 2004.

Puche E. y cols. Reacción adversa a medicamento; una revista actualizada del problema en España- Revista. Clínica española 2006; 206:336.

PROY-NOM-013-SSA2-2014 para el control y prevención de enfermedades bucales.

Ruíz B., F. Aspectos relevantes en el abordaje de la terapéutica farmacológica del adulto mayor. Salud en Chiapas. Año I. No.2, abril - junio de 2013.

Sádaba B., y cols. Servicio de Farmacología Clínica - Clínica Universitaria de Navarra - Pamplona. Atención Primaria. Centro de Salud de Iturrama. Pamplona.2007.

Sánchez C., L. Detección y análisis de reacciones adversas a medicamentos en el servicio de urgencias de un hospital general. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España. Vol. 30. N.º 2, pp. 78-84, 2006.

Valescia, M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina. Argentina. 2000.

Zavaleta B. M. Reacciones adversas a medicamentos (RAM) en el Hospital Médica Sur. Avances y dirección de nuestros logros. Medigraphic Artemisa en línea. Octubre 2006 y agosto 2007. México.

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos



**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS Y ARTES DE
CHIAPAS
MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA SALUD PUBLICA**



Instrucciones: Lea cuidadosamente las preguntas y conteste con la mayor veracidad posible.

FECHA:

EDAD:

GRUPO DE EDAD:

- | | | |
|-----------|-----------|--------------|
| 1.- 18-25 | 2.- 26-35 | 3.- 36-45 |
| 4.- 46-55 | 5.- 56-65 | 6.- 65 y mas |

SEXO: F M

MEDICAMENTOS QUE UTILIZA: _____

COMBINACION FIJA: SI NO

NUMERO DE MEDICAMENTOS: _____

GRUPO FARMACOLOGICO:

- | | | |
|---------------------|---------------------|-------------------------------|
| 1. ANTIHISTAMÍNICOS | 2. ANTIPARASITARIOS | 3. ANTIMICROBIANOS |
| 4. ANALGÉSICOS | 5. AINE | 6. ANTIHIPERTENSIVO |
| 7. ANTIULCEROSO | 8. ANTIMICOTICO | 9. OTRO.
ESPECIFIQUE _____ |

MOTIVO DE USO: _____

DOSIS: _____

PRESCRITO POR: _____

PRESENTA REACCION ADVERSA: SI NO

SIGNOS Y SINTOMAS DE LA RAM: _____

SE LOGRO IDENTIFICAR EL FARMACO ATRIBUIDO: SI NO

NOMBRE DEL FARMACO ATRIBUIDO: _____

GRUPO FARMACOLOGICO DEL FARMACO ATRIBUIDO

- | | | |
|---------------------|---------------------|----------------------------|
| 1. ANTIHISTAMÍNICOS | 2. ANTIPARASITARIOS | 3. ANTIMICROBIANOS |
| 4. ANALGÉSICOS | 5. AINE | 6. ANTIHIPERTENSIVO |
| 7. ANTIULCEROSO | 8. ANTIMICOTICO | 9. OTRO. ESPECIFIQUE _____ |

NUMERO DE MEDICAMENTOS:

- 1) 1 2) 1-3 3) MAS DE 3

ALGORITMO DE NARANJO

CUESTIONES	SI	NO	NO SE SABE	PUNTAJE
1. ¿Existen estudios previos acerca de ésta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	+ 2	- 1	0	
3. ¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?	+ 1	0	0	
4. ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	+ 2	- 1	0	
5. ¿Existen causas alternativas(distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción?	- 1	+ 2	0	
6. ¿Aparece la reacción de nuevo al administrar un placebo?	- 1	+ 1	0	
7. ¿Se detectó el medicamento en sangre(u otros fluidos) en concentraciones conocidas como tóxicas?	+ 1	0	0	
8. ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis, o menos severa cuando la dosis disminuyó?	+ 1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+ 1	0	0	
10. ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+ 1	0	0	
TOTAL				

RAM	PUNTUACIÓN
Definitiva	≥ 9
Probable	5-8
Posible	1-4
Dudosa	≤ 0

Anexo 2. Cronograma de actividades

Año	2014																								2015																											
Meses	Junio				Julio				Agosto				Sept.				Octubre				Nov.				Dic.				Enero				Feb.				Marzo				Abril				Mayo							
Semanas	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
Actividad																																																				
Planteamiento del problema	■				■				■																																											
Justificación									■																																											
Objetivos									■																																											
Diseño metodológico													■																																							
Recolección de la información																													■																							
Base de datos																																	■																			
Análisis del resultado																																	■																			
Discusión y conclusiones.																																									■											