

11227
29.18



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I . S . S . S . T . E .

**FARMACOVIGILANCIA Y OPTIMIZACION
DE LA CONDUCTA TERAPEUTICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

S U S T E N T A

JAIME CARRANZA MADRIGAL

ASESOR:

DR. MARIO HERNANDEZ YAÑEZ



MEXICO, D. F.

FEBRERO 1988

FALTA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FARMACOVIGILANCIA Y OPTIMIZACION DE LA CONDUCTA TERAPEUTICA

INTRODUCCION

La Farmacología es una ciencia médica básica por derecho propio, y ha hecho importantes contribuciones a la técnica de muchas disciplinas médicas, clínicas y preclínicas. Una de sus ramas, la Farmacoterapia⁽¹⁾ que se dedica al uso de las drogas en la prevención y el tratamiento de la enfermedad, en el pilar fundamental donde descansa la terapéutica médica, y su desarrollo ha provocado cambios insospechados en la historia natural de diversos padecimientos, otros inmodificables y muchas veces ineluctables. Sin embargo, a pesar de la evolución de los fármacos, no existe un medicamento totalmente inocuo, y en algunos países se han registrado tantas muertes por uso de drogas, como por accidentes automovilísticos⁽²⁾. En por esto que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha impulsado los programas de Farmacovigilancia a nivel nacional en los países afiliados a ella. Dicho organismo ha definido a la Farmacovigilancia como todo procedimiento encaminado a la deducción sistemática de la probable relación de causalidad entre determinados medicamentos y las reacciones adversas en una población dada.⁽³⁾

No obstante los esfuerzos de la OMS, hasta la década de los sesentas, los estudios sobre vigilancia farmacológica adolecían de varios defectos, sobre todo en lo que se refiere a información sobre esquemas terapéuticos, número de pacientes tratados, número de pacientes que desarrollaron reacciones adversas, y la naturaleza e incidencia de las mismas.⁽⁴⁾ En la presente década, la situación no ha mejorado, al parecer la atención de los investigadores clínicos ha sido captada por otras áreas, más o menos sofisticadas, tomando muy

de sonlayo el aspecto de las reacciones adversas a medicamentos, a pesar de que es un problema vigente y seguramente creciente, como ejemplo, basta mencionar que las publicaciones sobre Farmacovigilancia en los Servicios de Medicina Interna en los últimos 8 años son muy escasas y provienen de revistas europeas de poca difusión en México.

En nuestro país, la información al respecto es prácticamente nula, por lo que establecer programas de Farmacovigilancia se ha convertido en una necesidad imperiosa.

ANTECEDENTES

En estudios realizados en diversos hospitales de EUA, Canadá y el Reino Unido, enfocados a caracterizar las consecuencias médicas y de tipo económico que se derivan del uso y abuso de los medicamentos tanto a nivel del paciente externo, como del hospitalizado, se concluye que:

1) Con el uso terapéutico de hasta 5 medicamentos en periodos de 24 hrs, las interacciones de medicamentos tienen una frecuencia del 4.2% y que se incrementan hasta el 45% cuando se emplean 20 o más -- principios activos⁽⁵⁾

2) Del 0.41 al 30% de los pacientes hospitalizados experimentan por lo menos alguna reacción indeseable a los medicamentos. (6,7,8,9, 10,11)

3) Las diferencias se deben al tipo de población estudiada y al método de evaluación utilizado.

4) Del 13 al 34.7% de las reacciones adversas se catalogan como graves. (6,9,10)

5) La estancia hospitalaria de los pacientes con reacciones ad--

vernos a los medicamentos, se incrementa hasta en un 80% con respecto al resto de los pacientes hospitalizados.⁽⁶⁾

6) Las reacciones adversas a medicamentos incrementan el costo de la asistencia médica.⁽⁶⁾

Como un mecanismo formal se establecen programas encaminados a conocer las reacciones adversas a medicamentos a través de los reportes espontáneos por parte de los médicos, programas intensivos de farmacovigilancia o por estudios epidemiológicos. La OMS establece que una reacción adversa es todo efecto perjudicial o indeseable que aparece con dosis terapéuticas de un medicamento^(3,13); aquí se excluyen las respuestas por sobredosis.

Es necesario considerar la existencia de reacciones adversas que no presentan después del uso prolongado de medicamentos, sobre todo componentes de nueva introducción en el armamento terapéutico del médico,^(14,15,16,17,18,19,20) porque los estudios de farmacología clínica son insuficientes para detectar el tipo y la magnitud de las reacciones adversas, esto se debe a que los estudios son controlados y con población particularmente seleccionada.

JUSTIFICACION

A la fecha en nuestro país se carece de una información confiable, proporcionada por estudios prospectivos, sobre las modalidades y cualidades del uso de asociaciones medicamentosas; por ello, desconocemos la magnitud de la polifarmacia, de los tipos, frecuencia de asociaciones de medicamentos, así como el sentido de las interacciones y su consecuencia sobre la evolución de la patología en tratamiento; también ignoramos la frecuencia y severidad de reacciones adversas a

indeseables a drogas, así como las repercusiones sobre la salud y el costo asistencial. Las informaciones que al respecto se generan en el extranjero, son de gran utilidad, pero no necesariamente aplicables a nuestro medio, esto es explicable ya que las modalidades terapéuticas son diferentes y la susceptibilidad o idiosincrasia en nuestro medio también lo es; no debemos olvidar los hábitos dietéticos como otro elemento que puede explicar variantes con otras poblaciones.

La terapéutica sintomática, es un factor que predispone al uso simultáneo de varios medicamentos, con ello se incrementa el riesgo de efectos adversos a los medicamentos; el problema se agrava ante la presencia de formas farmacéuticas con múltiples principios activos. Además, la conducta del médico ante un problema de reacción adversa implica sobre todo, cambiar el medicamento y en ocasiones, si la reacción lo amerita, administrar otros medicamentos para contrarrestarla, pero por desgracia no implica el reporte en forma sistemática, quizá debido a la falta de publicaciones nacionales interesantes en la difusión de este tipo de información.

Ante la necesidad de optimizar la asistencia médica a nivel institucional, así como de generar información de utilidad a quienes definen el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud, consideramos indispensable e impostergable, el desarrollo de un estudio que nos permita conocer la magnitud del problema y con ello, establecer los procedimientos necesarios que permitan mejorar la calidad de la asistencia médica, abatir el costo asistencial y reducir los riesgos en el enfermo.

El proyecto tiene como ventaja adicional la actualización perma-

nente de los médicos participantes en el estudio, dada la necesidad de revisar sus conocimientos de Patología así como de Farmacología, ya que nos enfrentamos en el seguimiento de los casos clínicos, a la disyuntiva de calificar ante la presencia en el paciente de nuevas manifestaciones clínicas, si éstas corresponden a la historia natural de la enfermedad o a posibles reacciones adversas por medicamentos. Este renglón es muy importante dentro de la formación de recursos humanos para la investigación clínica.

OBJETIVOS

- 1.- Caracterizar los esquemas terapéuticos; número y tipo de medicamentos, dosis, fórmulas y asociaciones de éstos y las interacciones resultantes de dichos esquemas.
- 2.- Determinar la frecuencia y severidad de las reacciones adversas a drogas y la conducta médica para su manejo.
- 3.- Implementar los esquemas de menor riesgo y mayor eficacia terapéutica en los pacientes hospitalizados.
- 4.- Estructurar un banco de información, que sirva de apoyo como referencia para la definición, revisión y actualización del Cuadro Médico de Medicamentos del Sector Salud.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población.- Se incluyeron 81 pacientes de una muestra tomada al azar de los ingresos a los diferentes Servicios pertenecientes a la División de Medicina Interna del Hospital Regional 20 de Noviembre del ISSSTE.

Diseño.- El estudio es abierto, prospectivo y longitudinal, ya que la intención es que quede establecido como un programa permanen-

te en la División de Medicina Interna, del cual el presente reporte no es sino la puesta en marcha.

Procedimiento:

A) Manejo del Enfermo:

1.- Los médicos participantes en el estudio, evaluamos a cada paciente a su ingreso y posteriormente dos veces por semana, hasta su egreso, para caracterizar:

- a) Diagnósticos, tipo y número de medicamentos, dosis, formas farmacéuticas, vía de administración, motivos de indicación o suspensión de un medicamento, estudios de laboratorio clínico y de gabinete.
- b) Curso temporal de la enfermedad.
- c) Presencia de nuevas manifestaciones clínicas, complicaciones clínicas o de reacciones adversas a medicamentos.
- d) En el caso de diagnóstico de reacción adversa a drogas, - determinar tipo, intensidad y manejo clínico y terapéutico e identificar el posible factor causal y los predisponentes.

2.- Revisión semanal con el equipo médico de los casos considerados en el estudio. Aquí los evaluadores discutieron, cuando fue necesario, con los médicos tratantes, los niveles de decisión de cada criterio registrado en el expediente de investigación, tratando así de hacer el llamado "consenso de expertos" considerado como ideal.⁽²⁾

3.- La revisión se mantuvo hasta el alta del paciente.

B) Elaboración del paquete de cómputo con tres programas:

1.- Captura de datos.

2.- Proceso de análisis.

3.- Manual o Instructivo.

Análisis de la Información.- Los procedimientos de análisis fueron básicamente por medio de Estadística Descriptiva, Análisis de Varianza, "T" de student pareada y no pareada en función de los datos en revisión.

RESULTADOS

Se registraron 81 casos, 42 mujeres (51.8%) y 39 hombres (48.1%), con un promedio de edad de 51.05 años (rango 17-88), la mayor parte entre los 31 y los 70 años (figura 1). El promedio de estancia hospitalaria fué de 8.6 días (rango 2-26) y los diagnósticos reportados fueron 126, en la tabla 1 se observan los más frecuentes.

Tabla 1. DIAGNOSTICOS (126)		
Enfermedad	No. de casos	Porcentaje
1.- Diabetes mellitus	17	(20.9%)
2.- Hipertensión Arterial	17	(20.9%)
3.- Insuf. Renal Crónica	15	(18.9%)
4.- Infección Urinaria	10	(12.3%)
5.- Cardiopatía Reumática I.	10	(12.3%)
6.- Insuficiencia Cardíaca	9	(11.1%)
7.- EPOC	8	(9.8%)
8.- Infecc. Resp. Baja	7	(8.6%)
9.- Síndrome Urémico	6	(7.4%)
10.- Doble Lesión Aórtica	6	(7.4%)
11.- Estenosis Mitral	6	(7.4%)
12.- Anemia	6	(7.4%)
13.- Angor Pectoris	5	(6.1%)
14.- Asma Bronquial	5	(6.1%)
15.- HTDA	5	(6.1%)
16.- Cardiopatía Isquémica	5	(6.1%)
17.- Glomerulonefritis Cron.	5	(6.1%)
18.- Hepatopatía Crónica	4	(4.9%)
19.- Enf. Art. Degenerativa	4	(4.9%)
20.- Faringomigdalitis	3	(3.7%)
21.- Gastritis	3	(3.7%)
22.- Hernia Umbilical	3	(3.7%)
23.- Infarto del miocardio	3	(3.7%)
24.- Obesidad	3	(3.7%)

Fig. 1

Casos por Grupos de Edad.

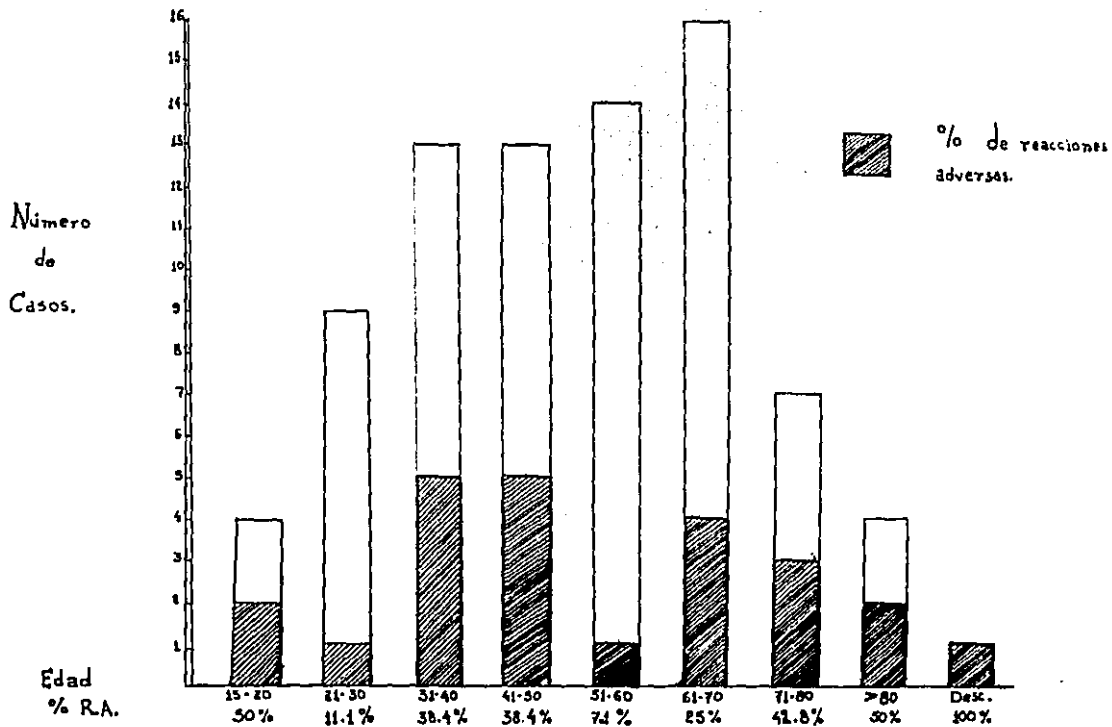


Tabla 1			
Enfermedad	DIAGNOSTICOS (126)		Porcentaje
	No. de casos		
25.- Tuberculosis Pulmonar	3		(3.7%)
26.- Fiebre de Origen Oscuro	3		(3.7%)
27.- Fiebre	3		(3.7%)

Como puede apreciarse, la diabetes, la hipertensión, la insuficiencia renal crónica -en su mayor parte consecuencia de los dos primeros- padecimientos cardiacos, neurológicos o infecciosos son los predominantes. Faltan en la lista seguramente las hepatopatías crónicas y los pacientes con problemas vasculares cerebrales, abundantes en nuestra División, esto es debido a que la mayor parte de dichos pacientes ingresan al Hospital en condiciones clínicas que no les permiten relatar experiencias subjetivas, lo cual es uno de los criterios de exclusión del presente trabajo.

En la tabla 2 se encuentran los medicamentos más utilizados, los cuales son fármacos de uso en padecimientos renales, cardiovascular-res e infecciosos, principalmente.

Tabla 2			
Medicamento	MEDICAMENTOS (116)		Porcentaje
	No. Prescripciones		
1.- Furosemide	52		(39.9%)
2.- Nifedipina	24		(29.6%)
3.- Solución Glucosada	18		(22.2%)
4.- Digoxacilina	17		(20.9%)
5.- Digoxina	15		(18.5%)
6.- Penicilina Sódica Cristalina	15		(18.5%)
7.- Hidróxido de Al y Mg (gel)	15		(18.5%)
8.- Lactato de Calcio	14		(17.2%)
9.- Prazocin	13		(16%)
10.- Isosorbide	12		(14.8%)
11.- Cloruro de Potasio (amp.)	12		(14.8%)
12.- Salbutamol	9		(11.1%)
13.- Sol. para Dálisis Peritoneal	9		(11.1%)
14.- Ampicilina	8		(9.8%)
15.- Diazepam	8		(9.8%)
16.- Trimetoprim	8		(9.8%)
17.- Sulfametoxazol	8		(9.8%)
18.- Hidróxido de Al (gel)	7		(8.6%)

MEDICAMENTOS (116)		
Medicamento	No. Prescripciones	Porcentaje
19.- Dipirona	7	(8.6%)
20.- Metoclopramida	7	(8.6%)
21.- Solución Salina	7	(8.6%)
22.- Insulina Simple	6	(7.4%)
23.- Lantidolida C	6	(7.4%)
24.- Sales de Potasio (solubles)	6	(7.4%)
25.- Propranolol	6	(7.4%)
26.- Tolbutamida	6	(7.4%)
27.- Naproxén	6	(7.4%)

Es notorio que el medicamento más usado es el furosemide lo cual concuerda con el tipo de patología encontrada. Llama la atención la baja frecuencia de uso de medicamentos meramente sintomáticos, especialmente analgésicos, a pesar de que el síntoma más frecuentemente referido por los pacientes en el estudio fue el dolor (tabla 3), quizá debido a que se están realizando tratamientos más dirigidos a modificar la fisiopatología de las enfermedades, o bien directamente a corregir la causa etiológica.

SINTOMAS (69)		
Síntoma	Frecuencia	Porcentaje
1.- Dolor	36	(44.4%)
2.- Náusea	17	(20.9%)
3.- Diarrea	15	(18.5%)
4.- Tos	14	(17.2%)
5.- Vómito	13	(16%)
6.- Cefalea	12	(14.8%)
7.- Diarrea	11	(13.9%)
8.- Expectorcación	10	(12.5%)
9.- Constipación	7	(8.6%)
10.- Adinamia	6	(7.4%)
11.- Anorexia	6	(7.4%)
12.- Escalofrío	6	(7.4%)
13.- Fiebre	6	(7.4%)
14.- Mareo	6	(7.4%)
15.- Disforia	5	(6.1%)
16.- Palpitaciones	5	(6.1%)
17.- Polaquiuria	5	(6.1%)
18.- Prurito	5	(6.1%)
19.- Disuria	4	(4.9%)
20.- Edema	4	(4.9%)

Tabla 3		SINTOMAS (69)	
Sintoma	Frecuencia		Porcentaje
21.- Parotinitis	4		(4.9%)
22.- Pírosis	4		(4.9%)
23.- Somnolencia	4		(4.9%)
24.- Debilidad	4		(4.9%)
25.- Anitométrica	4		(4.9%)

El promedio de medicamentos por paciente fué de 5.8 (rango 1-13) es decir, una verdadera polifarmacia. Hubo un pequeño grupo de 4 pacientes (4.9%) que no recibieron medicamentos.

Los datos objetivos más frecuentemente encontrados (tabla 4) se correlacionan muy bien con los diagnósticos encontrados.

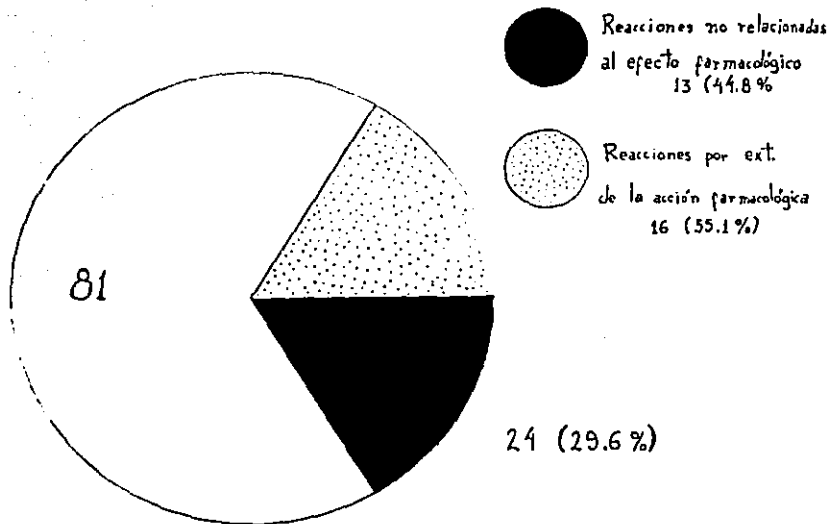
Tabla 4		SIGNOS (152)	
Signo	Frecuencia		Porcentaje
1.- Edema	22		(27.1%)
2.- Palidez	20		(24.6%)
3.- Entoroxos	17		(20.9%)
4.- Soplo Cardíaco	17		(20.9%)
5.- Ascitis	13		(16%)
6.- Taquicardia	13		(16%)
7.- Giordano	13		(16%)
8.- Anemia	12		(14.8%)
9.- Fiebre	12		(14.8%)
10.- Hepatomegalia	12		(14.8%)
11.- Dolor	9		(11.1%)
12.- Hipertensión	7		(8.6%)
13.- Ingurgitación Yugular	6		(7.4%)
14.- Red Venosa Colateral	6		(7.4%)
15.- Fibrilación Auricular	6		(7.4%)
16.- Bradicardia	5		(6.1%)
17.- Deshidratación	5		(6.1%)
18.- Dism. del murmullo vesic.	5		(6.1%)
19.- Eritema	5		(6.1%)
20.- Homiparasia	5		(6.1%)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se presentaron en 24 de los 81 pacientes (figura 2), lo que corresponde al 29.6% de los pacientes de la muestra, esta frecuencia se incrementa al 31.1% si se descartan los 4 pacientes que no recibieron medicamentos. En este grupo el proce--

Fig. 2

Reacciones Adversas



dio de edad fué de 52.1 años (rango 17-88), siendo de 57.1 para los hombres (rango 39-88) y de 49.4 para las mujeres (rango 17-91). El promedio de estancia hospitalaria fué de 10.8 días (rango 2-26) que es significativamente mayor al promedio de estancia del grupo de pacientes que no tuvieron reacciones adversas, el cual fué de 7.7 días. Siendo de 13.7 días (rango 3-9) para los hombres con reacciones adversas y de 9.5 días (rango 2-13) para las mujeres. El número promedio de medicamentos recibidos por paciente en este grupo de reacciones adversas, fué de 6.5 (rango 1-13), siendo de 6.3 (rango 1-9) para los hombres y de 6.6 (rango 2-13) para las mujeres.

La frecuencia de reacciones adversas en las mujeres fué significativamente superior a la de los hombres, siendo 16 mujeres (66.6%) y 8 hombres (33.3%), como se muestra en la figura 3. Este hecho ya ha sido señalado previamente por Meloney⁽²²⁾ y Hurwitz⁽²³⁾. En nuestro estudio no hubo diferencias en cuanto a número de diagnósticos, número de medicamentos recibidos, edad o estancia hospitalaria, sino que la única diferencia aparente fué el sexo, hecho que deberá ser motivo de estudios posteriores.

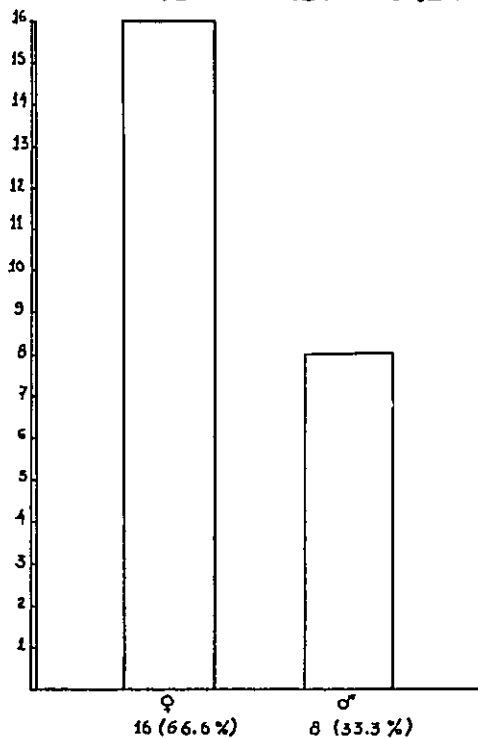
Tabla 5. DIAGNÓSTICOS DE LOS PACIENTES CON REACCIONES ADVERSAS		
Diagnóstico	No. de Casos	Porcentaje
1.- Diabetes Mellitus	7	(29.1%)
2.- Hipertensión Arterial	6	(25%)
3.- Asma Bronquial	5	(20.8%)
4.- Insuficiencia Cardíaca	4	(16.6%)
5.- Insuf. Renal Crónica	3	(12.5%)
6.- Cardiopatía Reumática I.	3	(12.5%)

En la tabla anterior se muestran los diagnósticos más frecuentes de los pacientes que experimentaron reacciones adversas, en general no hay grandes diferencias respecto a los diagnósticos del grupo to-

Fig 3.

Número
de
Casos.

Reacciones Adversas.



tal, salvo la presencia del Asma Bronquial, cuyos afectados presentan reacciones adversas en su totalidad, esto es debido al tipo de medicamentos que recibieron, y en general las reacciones adversas -- fueron debidas a efectos por extensión de la acción farmacológica de dichos medicamentos, lo que ha sido llamado por algunos autores como "efectos colaterales".

Tabla 6. MEDICAMENTOS CAUSALES DE REACCION ADVERSA		
Medicamento	No. de Prescripciones	Porcentaje
1.- Furosemide	6	(25%)
2.- Dicloxacilina	2	(8.3%)
3.- Isomorbide	2	(8.3%)
4.- Aminofilina	2	(8.3%)
5.- Sales de Potasio	2	(8.3%)
6.- Indometacina	2	(8.3%)
7.- Salbutamol	2	(8.3%)
8.- Terbutalina	2	(8.3%)
9.- Diazepam	1	(4.1%)
10.- Amitriptilina	1	(4.1%)
11.- Propranolol	1	(4.1%)
12.- Trimetoprim	1	(4.1%)
13.- Sulfametoxazol	1	(4.1%)
14.- Tolbutamida	1	(4.1%)
15.- Sol. para Diálisis	1	(4.1%)
16.- Lactosa	1	(4.1%)
17.- Solución Salina	1	(4.1%)
18.- Solución Mixta	1	(4.1%)
19.- Entropomicina	1	(4.1%)
20.- Glibenclamida	1	(4.1%)
21.- Digoxina	1	(4.1%)
22.- Epirinolactona	1	(4.1%)
23.- Penicilina Sódica Cristalina	1	(4.1%)
24.- Cloramfenicol	1	(4.1%)

Los medicamentos causantes de las reacciones adversas se anotan en la tabla 6, siendo el furosemide el principal responsable de ello, este hecho, aunque esperado por ser el medicamento más utilizado, no lo hemos encontrado en la literatura, en donde en general son los antibióticos y los fármacos de uso cardiovascular, los responsables de la mayoría de las reacciones adversas (6,8,9,10). La diferencia

no debe necesariamente al tipo de población estudiada y posiblemente al método de evaluación utilizado, ya que con el método que usamos, que es un tipo de evaluación prospectiva, continua e intencionada, se encuentran en general un mayor número de efectos adversos que cuando se usa un método retrospectivo o de reporte espontáneo, como por ejemplo, el uso de la llamada "yellow card".

Tabla 7 REACCIONES ADVERSAS (37)		
Reacción	No. de Casos	Porcentaje
1.- Náusea	3	(8.1%)
2.- Dolor Epigástrico	3	(8.1%)
3.- Vómito	2	(5.4%)
4.- Taquicardia	2	(5.4%)
5.- Bradicardia	2	(5.4%)
6.- Pletitín	2	(5.4%)
7.- Tumbler	2	(5.4%)
8.- Somnolencia	1	(2.7%)
9.- Deshidratación	1	(2.7%)
10.- Mareo	1	(2.7%)
11.- Cefalea	1	(2.7%)
12.- Piroxia	1	(2.7%)
13.- Hipoglucemia	1	(2.7%)
14.- Peritonitis	1	(2.7%)
15.- Hipocucua	1	(2.7%)
16.- Poliuria	1	(2.7%)
17.- Polaquiuria	1	(2.7%)
18.- Hipokalemia	1	(2.7%)
19.- Diarrea	1	(2.7%)
20.- Edema	1	(2.7%)
21.- Eritema	1	(2.7%)
22.- Modulación Cutánea	1	(2.7%)
23.- Dolor Radicular	1	(2.7%)
24.- Parestesias	1	(2.7%)
25.- Sequedad de Boca	1	(2.7%)
26.- Oliguria	1	(2.7%)
27.- Inquietud	1	(2.7%)
28.- Palpitaciones	1	(2.7%)

Tabla 8 REACCIONES POR EXTENSION DEL EFECTO FARMACOLOGICO	
Reacción	Medicamentos Responsables
1.- Taquicardia	Aminofilina-Salbutamol
2.- Bradicardia	Propranolol-Digoxina
3.- Somnolencia	Diazepam
4.- Deshidratación	Furosemide
5.- Mareo	Inosorbido

Tabla 8 REACCIONES POR EXTENSION DEL EFECTO FARMACOLOGICO	
Reacción	Medicamentos Responsables
6.- Sequedad de Boca	Amiripilina
7.- Cefalea	Isocorbide
8.- Temblor	Aminofilina-Terbutalina
9.- Hipoglucemia	Tolbutamida
10.- Poliuria	Furosemide
11.- Polaquiuria	Furosemide
12.- Hipokalemia	Furosemide
13.- Diarrea	Lactosa
14.- Dolor Epigástrico	Indometacina
15.- Inquietud	Salbutamol
16.- Palpitaciones	Terbutalina

Tabla 9 REACCIONES NO RELACIONADAS A EFECTO FARMACOLOGICO	
Reacción	Medicamentos Responsables
1.- Dolor Epigástrico	Dicloxacilina-Sales de K-Furosemide-Espironolactona
2.- Vómito	Furosemide-Trimetoprim-Sulfametoxazol-Ami nofilina
3.- Náusea	Aminofilina-Dicloxacilina-Indometacina
4.- Edema	Solución Mixta-Solución Salina
5.- Flebitis	Penicilina Sódica Cristalina-Cloramfenicol
6.- Pírcosis	Dicloxacilina
7.- Peritonitis	Solución para Diálisis
8.- Hipocalemia	Furosemide
9.- Modulación cutánea	Terbutalina
10.- Eritema	Terbutalina
11.- Dolor Radicular	Estreptomicina
12.- Parostenias	Estreptomicina
13.- Oliguria	Gilbencamida

En la tabla 7 se registran las 37 reacciones adversas encontradas, y en las tablas 8 y 9 se muestran otras reacciones divididas en reacciones adversas por extensión del efecto farmacológico (55.1%) y reacciones adversas no relacionadas al efecto farmacológico (44.8%). En la lista se incluyen efectos tales como poliuria y polaquiuria -- por furosemide y diarrea por lactosa, por citar dos ejemplos de efectos farmacológicos que generalmente se buscan intencionalmente, no obstante en estos casos específicamente se consideraron como reacciones adversas después de evaluar su indicación, la intensidad del efecto y la necesidad en algunos casos del médico tratante de suspen-

der los medicamentos responsable y/o de tomar medidas antagónicas al efecto indeseable. También se incluyó en la lista un caso de peritonitis post-dilísis peritoneal, a pesar de que si bien la solución para dilísis cumple con los lineamientos de la OMS para ser considerada como medicamento,⁽³⁾ en realidad la peritonitis seguramente fué debida a un error en la ejecución del procedimiento dialítico, aunque queda la posibilidad de que la solución ya estuviese previamente contaminada.

Tabla 10	REACCIONES PROVOCADAS POR CADA MEDICAMENTO
- Furosemido:	Deshidratación, Vómito, Hipotensión, Poliuria, Polaquiuria, Hipokalemia, Dolor Epigástrico.
- Aminofilina:	Taquicardia, Temblor, Náusea, Vómito.
- Terbutalina:	Modulación cutánea, Eritema, Palpitaciones, Temblor.
- Dicloxacilina:	Pirrosis, Náusea, Dolor Epigástrico.
- Isonorbido:	Mareo, Cefalea.
- Indometacina:	Náusea, Dolor Epigástrico.
- Salbutamol:	Taquicardia, Inquietud.
- Entrepentomicina:	Dolor Radicular, Parestenias.
- Trimetoprim:	Vómito.
- Sulfametoxazol:	Vómito.
- Solución para Dilísis:	Peritonitis.
- Solución Salina:	Edema.
- Solución Mixta:	Edema.
- Digoxina:	Bradicardia.
- Epirovalactona:	Dolor Epigástrico.
- Diazepam:	Somnolencia.
- Lactosa:	Diarrea.
- Penicilina Sódica Cristalina:	Flebitis.
- Sales de Potasio:	Dolor Epigástrico.
- Amitriptilina:	Sequedad de Boca.
- Propranolol:	Bradicardia.
- Tolbutamida:	Hipoglucemia.
- Hibencilamida:	Oliguria.
- Cloramfenicol:	Flebitis.

En la tabla 10 se describen las reacciones adversas provocadas por cada medicamento y en la tabla 11 se detallan las proporciones de reacciones adversas en relación al número de prescripciones de cada medicamento, en esta tabla quizá solo tengan algún valor estadísti

co los datos de los medicamentos más usados, no así en otros en los que la frecuencia de utilización es tan poca que los efectos mencionados no tienen ningún valor como estadística para cada medicamento en particular.

Medicamento	Proporción	Porcentaje
1.- Furosemide	6 de 32	(18.7%)
2.- Dicloxacilina	2 de 17	(11.7%)
3.- Isonorbide	2 de 12	(16.6%)
4.- Aminofilina	2 de 5	(40%)
5.- Sales de Potasio	2 de 6	(33.3%)
6.- Indometacina	2 de 3	(66.6%)
7.- Diazepam	1 de 8	(12.5%)
8.- Amtriptilina	1 de 2	(50%)
9.- Propranolol	1 de 6	(16.6%)
10.- Trimetoprim	1 de 8	(12.5%)
11.- Sulfamoxazol	1 de 8	(12.5%)
12.- Tolbutamida	1 de 6	(16.6%)
13.- Solución para Diálisis	1 de 9	(11.1%)
14.- Lactosa	1 de 2	(50%)
15.- Salbutamol	2 de 9	(22.2%)
16.- Solución Salina	1 de 7	(14.2%)
17.- Solución Mixta	1 de 5	(20%)
18.- Terbutalina	2 de 2	(100%)
19.- Entroptomicina	1 de 1	(100%)
20.- Digoxina	1 de 15	(6.6%)
21.- Glibenclamida	1 de 5	(20%)
22.- Espironolactona	1 de 2	(50%)
23.- Penicilina Sódica Crist.	1 de 15	(6.6%)
24.- Cloramfenicol	1 de 1	(100%)

En cuanto al número de reacciones adversas por paciente, se encontró una estancia hospitalaria significativamente mayor en los casos con dos o más reacciones adversas; a este respecto conviene mencionar que este hecho no es como consecuencia de las mismas reacciones adversas, ya que la hospitalización se prolongó por causa de las reacciones adversas en solo 2 de los 9 pacientes con 2 o más reacciones adversas (tablas 12 y 13). No hubo diferencias significativas en cuanto a número de diagnósticos ni número de medicamentos.

Tabla 12 CASOS CON UNA SOLA REACCION ADVERSA			
Caso No.	Diagnósticos	Estancia	No. Medicamentos
18	5	5	7
21	5	13	7
27	1	2	3
29	2	11	6
35	4	10	7
41	5	13	6
42	2	12	6
44	5	9	8
47	4	5	4
53	4	10	8
58	3	6	2
67	5	10	9
70	5	20	8
73	5	13	13
77	3	9	3
Promedio:	3.8	9	6.4

Tabla 13 CASOS CON DOS O MAS REACCIONES ADVERSAS			
Caso No.	Diagnósticos	Estancia	No. Medicamentos
5	3	-	9
13	4	23	9
15	4	8	3
26	6	5	11
35	5	23	3
38	3	3	5
62	2	5	5
66	2	26	5
78	3	8	10
Promedio:	3.5	12.6	6.6

Tabla 14 SITIO DE LAS REACCIONES ADVERSAS		
Sitio	Número	Porcentaje
1.- Gastrointestinales	11	(29.7%)
2.- Cardiovasculares	8	(21.6%)
3.- Sistema Nervioso Central	5	(13.5%)
4.- Renales	4	(10.8%)
5.- Otros: Sist. Nervioso Periférico, oído, peritoneo	4	(10.8%)
6.- Piel	3	(8.1%)
7.- Generalizada	1	(2.7%)
8.- Metabólica	1	(2.7%)

En lo que se refiere a la severidad de las reacciones adversas, estas se dividieron en: a) Leves, cuando no influyeron en la evolución clínica del paciente y no fueron referidas espontáneamente o de

detectadas por él, b) Moderadas, cuando fueron referidas espontáneamente o detectadas por el paciente, pero no influyeron en su evolución clínica, y c) Severas, cuando influyeron en la evolución clínica del enfermo, fueran o no referidas espontáneamente o detectadas por él.- De acuerdo a esto hubo 9 reacciones leves (24.3%), 23 reacciones moderadas (62.1%) y 5 reacciones severas (13.6%).

Tabla 15 CASOS CON REACCIONES SEVERAS			
Caso No.	Diagnósticos	Estancia	No. Medicamentos
26	6	5	11
29	2	11	6
33	4	10	7
44	5	9	8
70	5	20	8
5	3	-	9
Promedio :	<u>4.1</u>	<u>11</u>	<u>8.1</u>

Tabla 16 CASOS CON REACCIONES MODERADAS			
Caso No.	Diagnósticos	Estancia	No. Medicamentos
13	4	25	9
18	5	5	7
27	1	2	3
35	5	25	3
38	3	3	5
41	5	13	6
47	4	5	4
55	4	10	8
62	2	5	5
66	2	26	5
77	3	9	3
78	3	8	10
Promedio :	<u>3.4</u>	<u>11</u>	<u>5.6</u>

Tabla 17 CASOS CON REACCIONES LEVES			
Caso No.	Diagnósticos	Estancia	No. Medicamentos
13	4	25	9
15	4	8	3
21	5	13	7
42	2	12	6
58	3	6	2
67	5	10	9
73	5	13	13
Promedio :	<u>4</u>	<u>12.1</u>	<u>7</u>

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 19 -

Como causa de las 37 reacciones adversas, se encontró que 20 --- (54%) fueron efectos por extensión de la acción farmacológica o "efectos colaterales", en 7 (18.9%) hubo intolerancia, en 6 hubo un efecto colateral no relacionado con la farmacodinamia del medicamento (16.2%), hubo un caso de contaminación, uno de infiltración de soluciones, uno de interacción de drogas entre glibenclamida y furosemido y finalmente un caso en el que no se logró definir la causa de la reacción adversa.

Ningún paciente tenía antecedentes de reacción adversa a medicamentos, no creemos que realmente no los hayan tenido, sino que tal vez los médicos no hemos tenido la acuciosidad de detectarlas o bien de informarlas, y mucho menos de hacer un reporte formal. Solo 6 --- (16.2%) de las reacciones adversas recibieron tratamiento por parte de los médicos tratantes, esto fué porque la mayoría de las reacciones no lo ameritaron, pero desgraciadamente, en algunos casos fué debido a que no fueron detectadas por lo médicos responsables de la atención del enfermo. Solo 5 reacciones (13.5%) causaron que se prolongara la estancia de los pacientes en el Hospital.

No hubo diferencias significativas entre los casos de reacciones leves, moderadas y severas en lo que se refiere a número de diagnósticos, estancia hospitalaria ni número de medicamentos recibidos (tablas 15, 16 y 17).

CONCLUSIONES

En el presente estudio, una tercera parte de los pacientes presentaron por lo menos una reacción adversa a los medicamentos. Las reacciones adversas graves, o definitivamente fatales, existen en el

Hospital pero no cayeron dentro de la muestra.

Aunque se han considerado a la edad mayor de 60 años, la polifarmacia y el sexo femenino, como factores predisponentes para reacciones adversas a medicamentos⁽²³⁾ en el presente trabajo solo se encontraron diferencias en relación al sexo y a la estancia hospitalaria, esta última significativamente mayor en los casos con reacciones adversas y en aquellos con 2 o más reacciones, sin que ellas hayan sido la causa de la prolongación de la hospitalización. También se observaron diferencias en cuanto a los medicamentos causales de las reacciones adversas y obviamente en los esquemas terapéuticos, en relación a reportes previos de la literatura. Por todo lo anterior, es evidente la necesidad de que se establezcan y permanezcan vigentes, programas de este tipo, que permitan al caracterizar los esquemas terapéuticos, detectar los principales problemas de la farmacoterapia, sus riesgos y posteriormente la seguridad y eficacia de los esquemas más utilizados en cada Centro Hospitalario. Todo esto redundará en el mejoramiento de la calidad de la asistencia médica, abatirá su costo, permitirá a quienes elaboran el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud, tener un banco de datos con valor científico en el cual basarse y, finalmente se mantendrá constante la autoeducación de los médicos en el manejo adecuado de los fármacos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mayer S., Holmon K., Gilman A. Introducción; dinámica de la absorción, distribución y eliminación de las drogas, en Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Panamericana. 1ª. Ed. 1982; 17-43.
- 2.- Martin E. Pitfalls of Medication or Hazards of Medication. Lippincott. 1971; 1-16.

- 3.- OMS. Vigilancia Farmacológica. Series de Informes Clínicos. No.- 498, 1972.
- 4.- Venulet y cols. How good are articles on adverse drug reactions? Brit. Med. J. 284, Jun 1982; 252-4.
- 5.- Morrell and Melmon. Drug Interactions on Clinical Pharmacology.- Ed. MacMillan. 2a. Ed. 1978; 982-1007.
- 6.- Melmon and Morrell. Drug Reactions on Clinical Pharmacology. Ed. MacMillan. 2a. Ed. 1978; 951-81.
- 7.- Registry of Adverse Drug Reactions. Report of the Drug Reaction-Registry Subcommittee of the Greater Philadelphia Committee for Medical-Pharmaceutical Sciences. JAMA 205(1), Jan 1968; 31-4.
- 8.- Hoddinott y cols. Drug Reactions and Errors in Administration on a Medical Ward. Canad. Med. Ass. J. 97, Oct 1967; 1001-6.
- 9.- Ogilvie y cols. Adverse Drug Reaction During Hospitalization. Canad. Med. Ass. J. 97, Dec 1967; 1450-7.
- 10.- Hurwitz and Wade. Intensive Hospital Monitoring of Adverse Reactions to Drugs. Brit. Med. J. 1, March. 1969; 531-6.
- 11.- Simmons y cols. Adverse Drug Reactions During Hospitalization - (letter). Canad. Med. Ass. J. 98, Jan. 1968; 175.
- 12.- Erill S. Avances en las técnicas de detección de reacciones adversas a los medicamentos en Avances en Terapéutica. Vol. 5. Ed. J. Laporte y J.A. Salvat. Salvat Editores S.A. 1974.
- 13.- Kurch and Lagagna. Adverse Drug Reactions. JAMA. 234(12), Dec.- 1975; 1256-41.
- 14.- Rawlins M. Postmarketing surveillance of adverse reactions to - drugs. Brit. Med. J. 288(6471), March. 1984; 879-80.
- 15.- Lawson and Henry. Monitoring adverse reactions to new drugs; -- "restricted release" or "monitored release"? Brit. Med. J. 1, - March. 1977; 691-4.
- 16.- Dallery and Rawlins. Monitoring adverse reactions to drugs. --- Brit. Med. J. 1, Jan 1977; 96-7.
- 17.- Stone y cols. Drug Evaluation After Marketing. Ann. Int. Med. - 90, 1979; 257-61.
- 18.- Rosal y cols. Discovery on New Adverse Drug Reactions. JAMA 252 (8), Aug. 1984; 808-9.

- 19.- Wilson. Post-marketing surveillance of adverse reactions to new drugs. Brit. Med. J. II, 1977; 1001-3.
- 20.- Soffer. The Practitioner's Role in Detection of Adverse Drug --- Reactions. Chest 86(6), Dec. 1984; 808-9.
- 21.- Lovik y cols. A study of adverse reaction algorithms in a drug-surveillance program. Clin. Pharmacol. Ther. 38. 1985; 185-7.
- 22.- Martin. Adverse Drug Reactions on Hazards of Medication. Lippin colt. 1971; 321-377.
- 23.- Hurwitz. Predisposing Factors in Adverse Reactions to Drugs. -- Brit. Med. J. 1. 1969; 536-9.
- 24.- Schmitt y cols. Comparison of 63 months' drug monitoring between an internal medicine department and the entire university hospi tal. Therapie 38(5). 1983; 449-52.