

71  
29.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

ESTUDIO ESTADISTICO DE LAS REACCIONES  
ADVERSAS DE LOS ANTIBIOTICOS  
AMINOGLUCOSIDOS.

**TRABAJO DE SEMINARIO**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
P R E S E N T A :  
**LAURA LUCILA SANDOVAL SANCHEZ**

ASESORES: O.F.B MA EUGENIA POSADA GALARZA.

O.F.B. RICARDO OROPEZA CORNEJO.

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

258706

1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **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 está 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN  
PRESENTE.

AT'N: ING. RAFAEL RODRIGUEZ CEBALLOS  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautilán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

"Farmacia Hospitalaria y Comunitaria.  
" Estudio Estadístico de las Reacciones Adversas de los  
Antibióticos Aminoglucosidos "

que presenta la pasante: Laura Lucila Sandoval Sánchez,  
con número de cuenta: 8857421-7 para obtener el Título de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de México, a 8 de Enero de 19 98

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
<u>1°</u>	<u>Q.F.B. Beatriz de J. Maya Monroy</u>	<u>[Firma]</u>
<u>2°</u>	<u>Q.F.B. Ricardo Oropeza Cornejo</u>	<u>[Firma]</u>
<u>4°</u>	<u>Q.F.B. Ma. Eugenia Posada Galarza</u>	<u>[Firma]</u>

## AGRADECIMIENTOS

**Doy gracias a Dios:**

Porque él ha sido la luz que ha iluminado mi camino y la mano que nunca me ha dejado. Por ser él mi mayor inspiración y mi consuelo cuando más lo he necesitado.

**A mis padres: Ana María y José Luis**

Porque siempre me han alentado y a cada momento de mi vida me han ido apoyando, por sus consejos, por el buen ejemplo que me han brindado día a día y por esta herencia que hoy me dejan como el tesoro incalculable.

**A mi hermano: Víctor Adrián**

Porque siempre ha sabido ser el compañero de mis juegos y el amigo que siempre esta dispuesto ha escucharme. Porque sin sus conocimientos y sin su apoyo yo no se que haria.

**A la Q.F.B.: Ma. Eugenia Posada Galarza**

De quien siempre he recibido un apoyo y una ayuda desmedida. Por ser mi directora de tesis y una mujer admirable que siempre esta luchando por hacer más en nombre de la profesión.

**Al Botiquín del ABC:**

En especial a Nora y a Paty por su gran amistad, así como a Moni, Vero, Tere, Isa, Alfred, José, la Sra. Aure y Héctor González que me han hecho sentir como en casa.

**A mis compañeros y amigos de toda una vida:**

A los que conocí y que hoy he dejado de ver. A todos aquellos que me alentaron para seguir adelante y que no flaqueara en el camino. En este momento quiero recordar a Elsa, Xóchitl, Vicky, Eva Ramírez, Rosa Elia, Rosa María Mejía y su esposo Mario, a Luis Antonio y a Héctor.

A Gerardo Flores Pardiño por ese gran interés que siempre me demostro.  
A todos mis compañeros de la infancia y en especial al grupo "A" de la secundaria y por supuesto al "trío de tres".

**A todos mis maestros:**

De los cuales guardo un muy bello recuerdo, porque fueron ellos los que poco a poco me fueron formando como estudiante para ahora convertirme en profesionista.

**Al Dr. De León:**

Por ser el primero en darme mi lugar como profesionista y hacerme sentir como un miembro más del equipo de salud.

## **DEDICO EL SIGUIENTE TRABAJO**

**A la memoria de mis abuelos y de mi hermano José Luis a quien solo tuve el privilegio de tener unos meses.**

**A mis padres;  
que han sido siempre mi mayor orgullo y el mejor tesoro que Dios pudo darme.**

**A mi hermano;  
quien siempre ha tratado de seguir mi ejemplo sin saber que el es mi fuente de inspiración. A mi primo Miguel Ángel , que es como un segundo hermano para mi.**

**A mis padrinos: Adrián e Inés  
quienes desde que tengo uso de razón han estado a mi lado como unos verdaderos padres,  
velando al igual que ellos, por mis sueños.**

**A mis primos Edgar, Blanca, Lulú, a todos los Jardón y a los Soto Sandoval,  
pues todo ellos siempre me han dado amor y me han hecho sentir especial. Porque  
permanezcamos siempre unidos.**

**A todos aquellos que como yo alguna vez han tenido un sueño.**

A LA 15ava. DE Q.F.B.

Recuerda que eres único.  
No existen dos seres iguales en el universos  
que tengan las mismas virtudes y defectos  
que sufran los mismos miedos y sentimientos.

Recuerda que solo llegaste al mundo  
y solo te tienes que ir,  
que a veces caminas con padres, hermanos  
y amigos pero que en tu vida sólo hay dos  
huellas, de dos pies.

Recuerda que debes luchar por ser el mejor,  
aunque nadie aplauda tu lucha debes  
saber que quien requiere aplausos se  
muestra débil e inseguro.

Debes subir esa gran montaña que es la vida,  
porque sólo así encontraras la gloria  
en el cielo.

Debes subir poco a poco porque si subes  
corriendo, puedes tropezarte y caerte, y  
si eso te sucede, vuelve a levantarte.

Define bien tus metas pero que sean  
próximas y surtidas, no una y lejana.  
El éxito es como una cadena y no  
hay cadena con un solo eslabón.

Busca siempre la perfección aunque  
debes estar consciente de que nunca  
llegarás a ella,  
porque la perfección es infinita,  
siempre existirá la superación.

Vive tus sueños, no sueñes tu vida.  
Puedes descansar en el camino, pero  
recuerda:  
no te duermas porque quizá, cuando  
despiertes, ya será muy de noche  
para empezar a subir.

M. en C. Elizabeth Toriz

## ÍNDICE

I. RESUMEN .....	1
II. INTRODUCCIÓN .....	2
DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS .....	4
EPIDEMIOLOGÍA DE LAS REACCIONES ADVERSAS .....	7
FARMACOEPIDEMIOLÓGIA .....	7
MÉTODOS DE FARMACOVIGILANCIA .....	14
INCIDENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS .....	15
METODOLOGÍA UTILIZADA EN LA FARMACOVIGILANCIA .....	17
COMUNICACIÓN VOLUNTARIA .....	17
ESTUDIOS DE COHORTE .....	18
ESTUDIOS CASO-CONTROL .....	19
FRECUENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS .....	20
FACTORES ASOCIADOS A LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS .....	21
III. GENERALIDADES.....	28
AGENTES ANTIMICROBIANOS AMINOGLUCOSIDO .....	28
MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AMINOGLUCOSIDOS .....	31
EFECTOS Y USOS TERAPÉUTICOS DE LOS AMINOGLUCOSIDOS .....	31
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	34
V. OBJETIVOS.....	35
VI. METODOLOGÍA .....	36

ALGORITMO MODIFICADO DE NARANJO .....	36
CLASIFICACIÓN SEGÚN LA OMS .....	39
VII. RESULTADOS.....	40
VIII. DISCUSIÓN.....	44
IX. CONCLUSIONES.....	46
X. REFERENCIAS.....	47



## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

ESQUEMA I.....	10
TABLA 1. ANTECEDENTES DE LOS ANTIBIÓTICOS AMINOGLUCOSIDOS .....	30
TABLA 2. FARMACOCINÉTICA DE LOS AMINOGLUCOSIDOS .....	32
TABLA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS AMINOGLUCOSIDOS .....	33
TABLA 4. ALGORITMO MODIFICADO DE NARANJO .....	38
TABLA 5. RANGO DE EDADES .....	40
TABLA 6. DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES .....	41
TABLA 7. MEDICAMENTOS MÁS USADOS DURANTE EL TRATAMIENTO .....	42
TABLA 8. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA .....	43
GRÁFICO 1. RANGO DE EDADES EN PORCENTAJE .....	40

## I. RESUMEN

El presente trabajo se realizó en el Hospital ABC. Se trata de un estudio retrospectivo en el cual se reunió la información de 262 historias clínicas de pacientes que recibieron durante su tratamiento uno o más Antibióticos Aminoglicosidos (AG). Como criterios de inclusión, fue el tomar en cuenta, solo a aquellos pacientes que hubieran recibido algún aminoglicosido como mínimo 7 días de tratamiento continuo. Solo se presentaron 55 posibles casos (20.99%) de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), de los cuales 40 fueron hombres y 15 mujeres siendo más frecuente en las personas con una edad promedio de 50.986 años. En el 20% de los casos estudiados fueron pacientes que tuvieron como diagnóstico trastornos gástricos e intestinales y el 12.72% presentaron problemas a nivel respiratorios; después de aplicar el Algoritmo Modificado de Naranjo el estudio arrojó que el 58.18% de los casos estudiados son posibles RAM y el 70.90% de ellas son reacciones leves de acuerdo con el criterio dado de RAM por la OMS. La gran mayoría de los pacientes que recibieron una terapia múltiple así que junto con algún Aminoglicosido; también se les administró durante su tratamiento uno o más de los siguientes medicamentos en conjunto como cefalosporinas, analgésicos y antipiréticos no narcóticos y antiinfecciosos diversos. Siendo capaces los dos primeros grupos de provocar un aumento en el riesgo de nefrotoxicidad si se administran con algún aminoglicosido (11). Aún cuando se reportaron casos de ototoxicidad y nefrotoxicidad, no puede asegurarse de que se haya debido exclusivamente al efecto del aminoglicosido o a la dosis del mismo debido a la terapia múltiple.

Las reacciones adversas a medicamentos han sido poco estudiadas en México; no es hasta hace unos pocos años que se le ha dado importancia a los efectos tanto benéficos como nocivos que puede causar un medicamento aún cuando es administrado a dosis terapéuticas, tal vez es por ello que se hace necesario hacer hincapié en los efectos que pueden acarrear los fármacos durante su uso, tanto por su efecto terapéutico como tóxico.

## II. INTRODUCCIÓN

La mayoría de las sustancias nocivas han sido administradas a enfermos sobre la justificación de que se trata una enfermedad. En la actualidad se encuentra bien reconocido que inclusive los medicamentos que han sido probados meticulosamente pueden producir efectos que no son benéficos para el enfermo aunque los compuestos puedan atenuar la enfermedad (22).

Después de la administración de un fármaco, es posible observar dos tipos de acciones: el efecto deseado, esto es, la acción clínicamente conveniente y beneficiosa que busca el médico, y los efectos indeseados (que a veces aparecen con los deseados), que son fenómenos adicionales no buscados originalmente. Estas últimas alteraciones pueden ser dañinas o inocuas y si son leves reciben el nombre de reacciones adversas a los fármacos (7).

La aplicación cada vez más frecuente de reacciones adversas con fármacos se ha atribuido a la tendencia de la población en general a la automedicación empleando fármacos que se venden sin receta, la ingestión voluntaria de fármacos en cantidades excesivas y el ingreso involuntario de muchos xenobióticos ambientales mediante alimentos, agua, aire, y contacto con la piel (9) que de alguna manera contribuyen para hacer de manifiesto los efectos indeseables de los medicamentos. Aunque si bien, algunas de estas reacciones son de carácter tóxico y dependen más del fármaco en sí y de su dosis que del paciente mismo, en cambio otras, dependen más bien del paciente en sí, como las reacciones alérgicas, muchas de las cuales son inesperadas, este tipo de reacciones no son comunes y son impredecibles; debe tenerse presente que no toda reacción inesperada es de naturaleza alérgica (44).

Por regla general, la mayoría de las personas esperan que los medicamentos curen casi todas las enfermedades y el dolor que estas conllevan, sin esperar que surjan efectos peligrosos o indeseables, pero la realidad es que ningún medicamento es tan específico que origine sólo los efectos deseados y buscados, en todos los individuos. El enfermo y el médico deben reconocer y aceptar el hecho comentado. Las reacciones adversas también

pueden surgir después de administrar medicamentos equivocados al paciente mal diagnosticado y en dosis inadecuadas, por la vía impropia en el momento inoportuno en una enfermedad que no sea la que se pretende combatir.

Las reacciones adversas de los fármacos son más comunes entre los pacientes femeninos y sobre todo los que se encuentran cerca de los 60 años de edad, así como en personas que toman grandes cantidades de fármacos (muchos de los cuales son personas de edad), y entre quienes previamente han experimentado una reacción adversa con anterioridad (21). En la actualidad, sobre todo después del desastre de la talidomida, ocurrido durante los años 60's, se ha puesto un gran interés a los efectos secundarios, y en sí, a las reacciones adversas que los fármacos pueden causar, por ello día a día son más los médicos, farmacéuticos y demás personal de salud, así como investigadores del área quienes se han dado a la tarea de dedicar una parte de su tiempo a la observación y al estudio de las reacciones adversas que los fármacos pueden causar a los pacientes. Para ello, los investigadores han basado sus resultados en métodos principalmente de carácter retrospectivo, por ser más fáciles de llevar a cabo, así, como métodos de carácter prospectivo. Como quiera el estudio de las reacciones adversas esta lleno de dificultades, ya que un síntoma puede ser debido a la administración de un fármaco o bien que el paciente manifieste una enfermedad hasta el momento oculta (23).

## **DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS**

Durante los últimos años han existido muchas definiciones que tratan de explicar de forma clara y conforme al criterio del autor lo que es una reacción adversa, la definición que emplearemos en este texto será la propuesta por la OMS en 1969.

Una reacción adversa ante un medicamento se define como el efecto que no es intencional y que ocurre a las dosis normalmente usadas en el humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad (22).

La evaluación y clasificación adecuadas de las reacciones adversas a medicamentos (RAM), requiere del conocimiento de los mecanismos por los cuales se producen tales reacciones. Las RAM son el resultado de una interacción entre el medicamento administrado y algunas características inherentes o adquiridas, paciente y que determinan el patrón individual de respuesta a los medicamentos (41).

Son muchos los factores que juegan un papel importante en la etiología de las reacciones adversas, es por ello que no existe una clasificación ya establecida de la gravedad de una reacción adversa a un medicamento, ya que esta se hace de acuerdo con el sentir del autor. Teniendo en cuenta su naturaleza, su mecanismo de acción; podrían dichas reacciones agruparse en los siguientes grupos que a su vez se dividen en categorías, escogidas por ser las que engloban la mayoría de las reacciones adversas posibles, según Plutarco Naranjo:

### **I GRUPO:**

Reacciones de tipo tóxico

1. Reacciones por intoxicación
2. Reacciones idiosincrásicas

## **II GRUPO:**

Efectos colaterales y secundarios

1. Un mismo efecto producido por distintas drogas
2. Efectos producidos por el mismo grupo farmacodinámico

## **III GRUPO:**

Reacciones por distorsión del metabolismo normal

1. Por alteraciones enzimáticas
2. Por deficiencias inducidas

## **IV GRUPO:**

Reacciones por acostumbramiento

1. Hábito (dependencia psíquica)
2. Adicción (dependencia física)

## **V GRUPO:**

Reacciones por sensibilización

1. Reacciones alérgicas:
  - a) Reacciones de tipo inmediato
  - b) Reacciones de tipo tardío
2. Reacciones anafilácticas
3. Trastornos alérgicos similares por liberación de histamina

## **VI GRUPO:**

Reacciones fotoinducidas

1. Fenómenos fototóxicos
2. Fotosensibilización

## **VII GRUPO:**

Reacciones teratógenas y embriotóxicas

1. Efectos teratógenos
  
2. Toxicidad embriotrópica

### 3. Toxicidad neonatal

### 4. Toxicidad selectiva en el recién nacido

En el primer grupo de reacciones se engloban todas aquéllas dependientes, por una parte, de la acción de altas dosis de un fármaco y, por otra, de variaciones cuantitativas de la capacidad de reaccionar de los individuos. Esta variabilidad puede deberse a muchas causas. Unas son adquiridas, y por consiguiente pueden ser ocasionales y temporales, como la insuficiencia hepática que impide momentáneamente el metabolizar un fármaco, en cuyo caso, con dosis terapéuticas pueden producirse reacciones tóxicas; otras son de carácter permanente por alteraciones congénitas, por carácter racial, o por la presencia de genes atípicos.

El segundo grupo, muy rico en reacciones, abarca aquéllas dependientes de las propiedades farmacodinámicas de los fármacos, y que a veces, no están directamente relacionadas con sus propiedades terapéuticas.

El tercer grupo corresponde a ciertas reacciones inesperadas con trastornos en apariencia no vinculados a la acción del fármaco, y que se producen secundariamente a una modificación o distorsión del metabolismo normal indicado por el fármaco.

El cuarto grupo de reacciones depende del acostumbramiento y el desarrollo de *dependencia*, sea de carácter psíquico o de carácter físico.

El quinto grupo está constituido por los trastornos dependientes de variaciones cualitativas de la capacidad de reaccionar de los individuos. En esencia, es el tipo de reacción inesperada. Está condicionada a la sensibilización previa. Es la reacción violenta y a veces fatal, que desconcierta al médico, como en el caso de una inyección de penicilina que ocasiona choque y muerte. Es cierto, desde luego, que una vez que se produjo la primera reacción alérgica, las subsiguientes son previsibles y deben evitarse.

En las reacciones por sensibilización se agrupan las de naturaleza alérgica y las anafilácticas y, por extensión, se han colocado también las reacciones producidas por

simple liberación de histamina, sin que medie un proceso antigénico.

En el sexto grupo, por sus características singulares, se ha colocado en grupo aparte de las reacciones fotoinducidas. Tienen en común el que la luz, directa o indirectamente condiciona la producción de la reacción indeseable. Por su naturaleza, en cambio unas son alérgicas y otras de tipo tóxico.

Finalmente, el séptimo grupo incluye fármacos que al administrarse a la madre embarazada o al recién nacido, puede provocar una variedad de reacciones indeseables - y en extremo - como las alteraciones teratógenicas (41).

## **EPIDEMIOLOGÍA DE LAS REACCIONES ADVERSAS**

### **Farmacoepidemiología**

La epidemiología es la ciencia que se ocupa del estudio de las enfermedades y de los factores que determinan su frecuencia y distribución en la población. Los medicamentos configuran uno de los factores que influyen en esta distribución. La farmacoepidemiología denominada originalmente de los medicamentos, puede definirse como la aplicación del conocimiento, métodos y razonamiento epidemiológico al estudio de los efectos (beneficiosos y adversos) y usos de los medicamentos en las poblaciones humanas. Su objetivo es describir, explicar, controlar y predecir los efectos y usos de los tratamientos farmacológicos en un tiempo, espacio y población previamente definidos. Al proporcionar datos esenciales sobre los usos y efectos de los fármacos, sirve de apoyo para actividades fundamentales como la monitorización de la farmacoterapia, la diseminación de información sobre medicamentos y la toma de decisiones a la hora de elaborar las guías farmacoterapéuticas (11).

Actualmente la actividad más común realizada por los farmacoepidemiólogos es el seguimiento postmarketing. El seguimiento postmarketing de un medicamento se refiere a estudios realizados una vez que se empieza a comercializar éste (también se conoce



como fase IV). Es importante destacar que durante este tiempo aparece una serie de interrogantes tanto clínicas como epidemiológicas que hasta ese momento no han sido resueltas.

La epidemiología tiene tres propósitos fundamentales, como son, el describir la magnitud y distribución de los problemas de salud o enfermedad en las poblaciones humanas (epidemiología descriptiva); un segundo punto sería, el identificar los factores de riesgo (FR) en la patogénia de las enfermedades (epidemiología analítica); así como, el proporcionar datos esenciales para transformar la información en decisión y establecer así una planificación, ejecución y evaluación de los servicios de prevención, control y tratamiento de los principales centros de salud de la comunidad. En función de estos tres objetivos se acostumbra dividir a la epidemiología en, epidemiología descriptiva, epidemiología analítica y epidemiología evaluativa o de intervención.

En la practica, los estudios de farmacoepidemiología emplean diversos diseños y la información que recogen de diversas fuentes. Los diseños pueden dividirse en experimentales y observacionales.

### **Estudios experimentales**

Son aquéllos en que el investigador introduce una variable o un tratamiento para verificar alguna hipótesis en un grupo en estudio y un grupo de control, dividiéndolos en forma aleatoria. Esto se denomina experimento en condiciones controladas (randomized controlled clinical trials). Cuando la introducción de este nuevo elemento (por ejemplo, vacuna) se hace en el curso natural de un proceso de masa y se estudian los resultados obtenidos, se habla de un experimento en condiciones no controladas. Para evitar que psicológicamente los enfermos y los controles se vean afectados al saber que nos están siendo tratados y los otros no y eso reduce en la evaluación de los resultados, se ocupan las técnicas de simple, doble y triple ciego. Estos estudios son una buena herramienta no sólo para evaluar la eficacia y riesgos de un tratamiento, sino también de cualquier prueba clínica, en general.

La principal desventaja es el problema ético que significa el hecho de que al grupo de control se le estria negando una terapia efectiva.

## **Estudios observacionales**

La mayoría de los estudios farmacoepidemiológicos utilizan este tipo de diseño, y son aquéllos en que el investigador no somete a control las variables de interés. Dentro de ellos se encuentran los estudios descriptivos de utilización de medicamentos y los estudios analíticos de cohorte tanto retrospectiva como prospectivamente, y casos y controles.

Según la variable tiempo, tenemos a) estudios retrospectivos y b) estudios prospectivos.

## **Estudios retrospectivos**

Son estudios que si bien realizamos hoy, en el presente, son el resultados de un proceso que se gestó en el pasado.

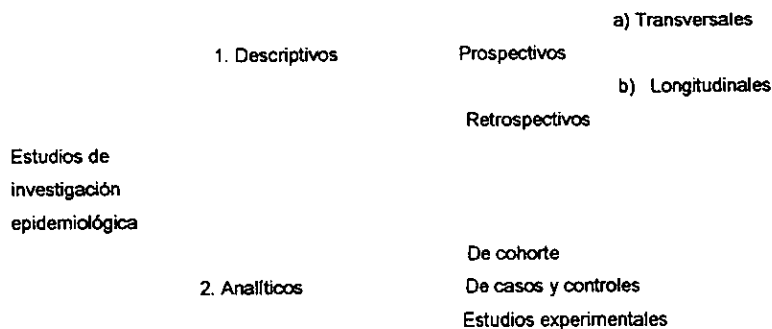
## **Estudios prospectivos**

Son estudios en que se sigue a una población en el tiempo, hacia el futuro.

El esquema I muestra los distintos diseños que existen para llevar a cabo la investigación epidemiológica. Con excepción de los estudios experimentales, todos son estudios observacionales. Este esquema considera ambas clasificaciones descritas anteriormente.

## Esquema I

### Diseños de estudios usados en la investigación epidemiológica



### Estudios descriptivos

Llamados también epidemiología descriptiva, estudian la frecuencia y distribución de una enfermedad o fenómeno epidemiológico en una población, lugar y tiempo. A pesar de que no lleguen a plantear la relación casual entre dos o más variables, la pueden sugerir y dar origen a hipótesis epidemiológicas que posteriormente se comprueban por estudios de casos y controles y hasta por estudios prospectivos (cuando ello se justifica). Aplicados a la farmacoepidemiología, dice, relación con la venta, prescripción, dispensación, administración, uso y riesgos inherentes del medicamento, en un tiempo y lugar determinado, y otros factores que pueden contribuir (por ejemplo, estudios de utilización de medicamentos).

Los estudios descriptivos se dividen en estudios transversales o de cohorte y longitudinales. Los primeros describen la realidad en el presente, en un momento dado; los estudios longitudinales realizan el seguimiento en un lapso de tiempo y pueden ser prospectivos y retrospectivos.

## **Estudios analíticos**

Estos estudios, sean retrospectivos o prospectivos, buscan comprobar hipótesis, o sea, determinar casualidad entre dos variables. Tenemos los siguientes estudios analíticos: cohorte, casos y controles, y estudios experimentales.

### **Estudios de cohorte o prospectivos**

Se realizan en un grupo de personas que comparten una característica común o la exposición a determinados factores de riesgo. Por ejemplo, un grupo expuesto a un medicamento o a varios y otro grupo no expuesto, y se siguen en el tiempo. Una cohorte general puede ser toda la población pero, como es difícil de manejar, se utiliza una muestra de ella.

Los estudios de cohorte permiten estudiar: 1) la incidencia de una enfermedad o un acontecimiento específico, 2) las hipótesis de casualidad, y 3) la historia natural y social de la enfermedad.

Lo habitual en los estudios prospectivos es seguir la evolución de una cohorte, y cuando es posible, separada en dos: cohorte expuesta y cohorte de control.

### **Estudios prospectivos históricos**

Son los mal llamados cohorte histórica y son similares a los estudios prospectivos de cohorte, a excepción de que estas cohortes son construidas retrospectivamente a partir de registros existentes. Esto sólo es posible cuando la información en la ficha clínica permite saber si el individuo estuvo expuesto al medicamento o factor de riesgo.

## **Estudios de dos cohortes**

Es aquél en el que una cohorte se divide en dos grupos, uno formado por los expuestos a un medicamento o factor y otro por los no expuestos, y observados a lo largo del tiempo con qué frecuencia la enfermedad (que en nuestra hipótesis vinculamos al factor o al medicamento) aparece en uno y otro grupo.

Desde el punto de vista farmacoepidemiológico, los estudios de cohorte permiten determinar tasas de incidencia de reacciones adversas y tasas de la incidencia de la enfermedad producida por el medicamento.

Las desventajas de los estudios de cohorte son su alto costo y la dificultad para evitar los sesgos inherentes al estudio, como son la selección de los pacientes y de las opciones terapéuticas. Estos estudios no son suficientes para poder detectar reacciones adversas raras, y se requieren grandes cohortes para estudiar alguna enfermedad o reacción adversa de baja incidencia.

## **Estudios de casos y controles o retrospectivos**

Los individuos se dividen en enfermos (casos) y los que no padecen la enfermedad (controles). Después de tener ambos grupos formados, se comienza a averiguar la frecuencia con que han sido expuestos a un factor o a un medicamento que se sospecha es la causa. Se supone que el factor casual de la enfermedad debe haber estado presente con mayor frecuencia en los que son casos. Los dos grupos tienen que ser homogéneos en cuanto a edad, sexo y nivel socioeconómico.

### **Ventajas**

- \* Son adecuados para enfermedades o reacciones adversas raras.
- \* Son adecuados para enfermedades o reacciones adversas largas latencia.
- \* Son menos costosos.

- \* Requieren pocos sujetos.
- \* Permiten estudiar multicausalidad en las enfermedades.

### Desventajas

- \* Toda la información es recogida de las historias clínicas de los que estuvieron expuestos en el pasado.
- \* No se pueden estimar tasas de enfermedad en los expuestos y los no expuestos.
- \* Es difícil medir el sesgo y elegir el grupo control.

En los estudios de casos y controles los pacientes son seleccionados de acuerdo con ciertos criterios previamente establecidos, y son comparados con el grupo control (aquellos que no padecen la enfermedad en estudio). Por entrevista a los pacientes y/o revisión de fichas clínicas se determina en ambos grupos la exposición en el pasado al factor de riesgo (por ejemplo, uso de un medicamento). Es importante determinar si las diferencias encontradas en la exposición al fármaco se pueden deber al fármaco o al factor de riesgo.

### Estudios experimentales

La metodología experimental supone que el investigador plantea una situación para verificar alguna hipótesis o factor de riesgo entre un grupo de estudio y un grupo control, dividiéndolos de una forma aleatoria. Al grupo de estudio se le asigna, por ejemplo, un tratamiento, vacuna, etcétera, y al del control un placebo.

Plantea tres hechos: 1) cuánto beneficiará a la comunidad, y su aceptación; 2) cuánto riesgo supondrá para los sujetos, y 3) relación costo/eficacia.

Estos estudios se utilizan en a) estudios piloto, b) ensayos clínicos y terapéuticos, c) ensayos preventivos y d) evaluación de programas y decisiones administrativas.

Uno de los problemas inherentes a cualquier estudio epidemiológico y al que el investigador se ve enfrentado son los sesgos, los que podemos dividir en tres categorías:

1. Sesgos de selección
2. Sesgos de información
3. Factores de confusión

Los estudios epidemiológicos suelen resultar costosos, por lo que es necesario controlar al máximo los sesgos y los errores. Para ello existen dos formas de hacerlo: el control experimental y control estadístico (23).

## **MÉTODOS DE FARMACOVIGILANCIA**

La farmacovigilancia es la aplicación de los conocimientos y métodos epidemiológicos al estudio de los efectos nocivos de los medicamentos en la población humana. La farmacovigilancia recolecta, registra y evalúa sistemáticamente la información concerniente a las reacciones adversas a los medicamentos (RAM). Esta información se recolecta con el objeto de permitir la detección precoz de reacciones adversas graves, el estudio de la posible asociación casual entre el medicamento y la reacción adversa, y la identificación de los factores que predisponen a su desarrollo (38).

La estimación de la frecuencia de las reacciones adversas depende de la identificación confiable del número de pacientes que presentan la reacción (numerador) y de una estimación adecuada del número de pacientes expuestos al medicamento (denominador). La determinación de estos dos valores es en general difícil porque con frecuencia el denominador no está disponible, y el numerador puede ser sobre o subestimado. Se expone a continuación algunos de los objetivos de la farmacovigilancia o seguimiento de efectos adversos.

- \* Estudiar la frecuencia relativa de las reacciones adversas.
- \* Identificar los medicamentos con que mayor frecuencia causan reacciones adversas.
- \* Determinar las características de las reacciones adversas
- \* Determinar las características principales de los pacientes que las sufren.
- \* Determinar la relación casual entre el medicamento y la reacción adversa.
- \* Identificar los factores que pueden predisponer al desarrollo de un evento adverso

### **Incidencia de reacciones adversas**

La incidencia o frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos encontrada en los diferentes estudios varía en una amplia gama. Esta disparidad ocurre por causas diversas, a saber: 1) se utilizan diferentes metodologías para detectar las reacciones adversas a medicamentos, 2) las poblaciones estudiadas son diferentes, 3) se incluyen o excluyen reacciones adversas de carácter leve y 4) existen diferentes estilos de prescripción en los distintos países donde se han realizado estos estudios.

En el cálculo de la incidencia de una reacción adversa a medicamentos es necesario conocer el número de pacientes que presentan la reacción y, además, el número total de pacientes expuestos al medicamento. Generalmente estos valores son difíciles de conocer, especialmente el número de individuos expuestos.

Para evaluar adecuadamente una reacción adversa es necesario conocer el mecanismo participante en el desarrollo de la misma. Desde el punto de vista del mecanismo involucrado se conocen dos tipos de reacciones:

- 1 Reacciones dosis-dependientes (tipo I o A)
- 2 Reacciones dosis-independientes (tipo II o B)

En general, las reacciones dosis-dependientes son las más comunes, y pueden reproducirse mediante estudios en animales de experimentación lo que hace posible su detección durante la etapa previa a la comercialización del medicamento. Debido a que la



frecuencia y gravedad dependen de la dosis administrada, estas reacciones se pueden evitar ajustando la dosis para cada paciente en particular.

Las reacciones dosis-independientes son menos comunes y no están relacionadas con la dosis administrada. En la mayor parte de los casos, sólo pueden detectarse una vez que el medicamento ha sido utilizado por una alta proporción de individuos, lo que ocurre generalmente en el período postmarketing. Una manera de prevenir su aparición es el evitar el uso del medicamento en el paciente que presenta la reacción; para ello se requiere conocer la historia de exposiciones previas al mismo medicamento que tiene el paciente.

Una problemática de particular interés es la identificación de los factores asociados o que predisponen a las reacciones adversas. Los estudios realizados han logrado identificar algunos de estos factores, los cuales pueden ser edad, sexo, polifarmacia, antecedentes de alergia y función renal o hepática, o ambas, alteradas.

Se requiere mayor cantidad de estudios bien diseñados, que permitan determinar claramente los factores que predisponen a las reacciones adversas, para identificar las poblaciones de riesgo que podrían sufrir efectos adversos (40).

## **Metodologías utilizadas en farmacovigilancia**

Existen una serie de métodos utilizados para recolectar información sobre reacciones adversas a medicamentos. Entre los más utilizados se incluyen los que a continuación describiremos brevemente.

### **Comunicación voluntaria o espontánea a los centros de farmacovigilancia**

Después del desastre ocurrido como consecuencia del uso de la talidomida en los años sesenta, varios países establecieron centros nacionales de farmacovigilancia para recolectar información sobre las reacciones adversas a los medicamentos. Estas agencias

estimulan a los médicos y otro personal de la salud a informar cualquier evento clínico sospechoso de ser una reacción adversa a un medicamento. Los centros de farmacovigilancia más activos están ubicados en el Reino Unido y en Suecia, y se caracterizan por informar periódicamente de sus hallazgos. Este sistema de farmacovigilancia se encarga principalmente de recolectar información con relación al número de casos de reacción adversas; pero no está diseñado para prever información con relación al número de prescripciones de los diferentes medicamentos. Las desventajas de este método de farmacovigilancia es que la recolección de información depende de la motivación de los médicos para comunicar casos de estos eventos. El hecho reciente de la implantación de estudios nacionales sobre la implantación de medicamentos genera datos para el denominador. Por lo tanto, es común que el número de informes sea menor que los eventos ocurridos. Sin embargo estos sistemas han contribuido a la detección precoz de reacciones adversas graves, y por lo tanto, continúan funcionando activamente en muchos países.

### **Estudio de cohorte**

Otro procedimiento que se usa frecuentemente ha sido la recolección sistemática de información prospectiva sobre los tratamientos farmacológicos y las reacciones adversas que ocurren en pacientes con características particulares (sistema orientado al paciente) o en pacientes que reciben determinados medicamentos (sistema orientado al medicamento). Estos estudios permiten la recolección de información relacionada con el número de sujetos que han presentado las reacciones adversas y con el número de sujetos que están recibiendo el medicamento. Este procedimiento se ha aplicado principalmente en pacientes hospitalizados. En éste y otros programas similares, la información demográfica y clínica de los pacientes, los medicamentos que se les administra, y los eventos sospechosos de ser reacciones adversas a medicamentos se recolectan por enfermeras o farmacéuticos entrenados. Posteriormente, se analizan los datos para establecer los medicamentos que causan con mayor frecuencia reacciones adversas, la frecuencia de las diferentes reacciones y los factores que predisponen a ellas. El método ha sido usado también para determinar la toxicidad clínica de

medicamentos en sujetos con características especiales; por ejemplo, en pacientes con disfunción hepática o renal. Sin embargo, los datos obtenidos tienen algunas limitaciones, la más importante de todas es el haber sido recolectados en pacientes hospitalizados, haciendo difícil la extrapolación de los resultados a otras poblaciones.

Más recientemente, han ganado popularidad los estudios de cohortes de pacientes que reciben el medicamento después que éste se introduce en el mercado. En estos estudios se evalúa estrictamente los efectos del medicamento por meses o años, haciendo posible que el uso amplio del medicamento pueda resultar en el descubrimiento de efectos colaterales raros y/o interacciones medicamentosas previamente desconocidas. Estos estudios son caros y difíciles de ejecutar debido a que se deben estudiar poblaciones grandes si se quiere determinar la frecuencia de reacciones adversas raras pero graves (13, 23).

### **Estudios caso-control**

Estos estudios, si bien retrospectivos, son útiles porque sugieren hipótesis sobre una posible relación causa-efecto entre un medicamento y una reacción adversa. El uso relativo del medicamento en cuestión se compara con los casos sospechosos de presentar una reacción adversa con un grupo control de sujetos, adecuadamente pareados, que no presentan dicha reacción adversa. Si la reacción adversa está realmente asociada con el medicamento, se detectará en aquellos individuos que sufren de la reacción adversa, una mayor exposición al medicamento sospechoso. Este procedimiento fue el que se empleó para descubrir la conexión entre la talidomida y focomelia.

Este método es muy eficiente cuando el efecto indeseable es clínicamente típico. Sin embargo cuando una reacción adversa es semejante a una enfermedad común como la ictericia, la úlcera péptica o la depresión, se hace difícil sospechar que se trata de una reacción adversa a un medicamento y puede ser atribuida a causas diferentes. Esta es la razón por la que tantas reacciones adversas (como el caso de sangramiento digestivo

inducido por aspirina), permanecieron sin ser reconocidas como tales por largo tiempo. La limitación más obvia de este procedimiento es que se trata de un método retrospectivo lo que hace difícil, por tanto, la corroboración de la validez de la historia de exposición al medicamento. A pesar de este problema, es un método muy útil en la generación de hipótesis con relación a las enfermedades inducidas por medicamentos. Estas hipótesis pueden estudiarse posteriormente con métodos más refinados.

Durante las últimas décadas se han propuesto algunos métodos de tipo retrospectivo basados por diversos autores basados en una serie de preguntas que permitan evaluar la probabilidad con que ocurren las reacciones adversas a los medicamentos, así en 1977 Karch y Lasagna, basándose en la idea de Moore (37), desarrollan una tabla que nos permita tomar una decisión y dar un diagnóstico para las reacciones adversas a los medicamentos, dependiendo de un criterio que gira entorno a una alternativa etiológica, así como a experiencias previas con el fármaco, el tiempo de exposición al fármaco también es importante (24, 29).

## **FRECUENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS**

La incidencia a las reacciones adversas a los medicamentos varía entre el 1 y el 30 por ciento. Esta disparidad es una reflexión de las diferentes metodologías empleadas para detectar y evaluar las reacciones adversas a los medicamentos, las diferentes poblaciones estudiadas, los estilos diferentes de prescripción de los medicamentos en los distintos países y la inclusión o exclusión de las reacciones leves. La gran mayoría de los estudios prospectivos muestran que la incidencia de reacciones adversas a los medicamentos en los pacientes hospitalizados (excluyendo a los pacientes con reacciones leves) es entre el 10 y el 20 por ciento. La admisión de pacientes a los hospitales a causa de reacciones adversas a medicamentos es relativamente común. Varios estudios han mostrado que entre el 1.5 por ciento al 5 por ciento de los ingresos en los hospitales son admitidos debido a reacciones adversas (por ejemplo intoxicación digitalica). Al rededor del 3 a 20 por ciento de los pacientes son admitidos a los hospitales debido a reacciones adversas; se sabe que 5 a 40 por ciento de las personas hospitalizadas sufren una reacción adversa a los fármacos. Al rededor del 15 al 30 por

ciento de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados son graves. También 30 por ciento de las personas que se hospitalizan para ser atendidas por una reacción a medicamentos, sufren una nueva reacción mientras están dentro del hospital, y la permanencia promedio en el nosocomio se duplica en sujetos que la sufren. Las muertes inducidas por medicamentos son raras y ocurren en el 0.5 y el 0.9 por ciento de los pacientes hospitalizados.

Los medicamentos señalados como los causantes de reacciones adversas varía en los diferentes estudios. Esto refleja diferencias en las poblaciones estudiadas y en los métodos empleados para recolectar la información (7, 9, 34).

Por otro lado, según, Crip (41), aproximadamente un 10 por ciento de la población sufre de reacciones adversas atribuidas a alergias de las llamadas "mayores", de tipo atípico, como: asma, eccema, urticaria; mientras un 30 a 50 por ciento puede presentar, ocasionalmente, alguna manifestación de alergia "menor", de tipo adquirido.

## **Factores asociados a las reacciones adversas a los medicamentos**

Existen muy pocos estudios bien ejecutados en los que se identifiquen los factores que predisponen a las reacciones adversas. Sin embargo, estudios epidemiológicos en pacientes hospitalizados, han identificado algunos de los factores.

### **Edad**

La mayoría de los estudios muestran que los ancianos (mayores de los 60 años) son más susceptibles de presentar reacciones adversas. Por ejemplo, se ha demostrado consistentemente que, en comparación con sujetos más jóvenes, los ancianos son más susceptibles a sangrar durante la terapia con heparina; son más sensibles a los

analgésicos potentes; tienen un riesgo mayor de padecer toxicidad digitálica; y es más probable que desarrollen hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos. Se ha propuesto que el mecanismo más probable responsable por este incremento en susceptibilidad, sea una alteración en la eliminación de los medicamentos y/o un incremento en la sensibilidad de los receptores a las acciones de los medicamentos. Aún más, los pacientes ancianos padecen, usualmente, enfermedades concurrentes y reciben más fármacos que los pacientes más jóvenes; ambos factores están asociados con una mayor incidencia de reacciones adversas. El recién nacido, en particular el prematuro, es también más susceptible de las reacciones adversas, probablemente como consecuencia de un desarrollo incompleto de las enzimas responsables de la biotransformación de los medicamentos, así como también por su posible inmadurez de las funciones de absorción, metabolismo y excreción a los medicamentos, que pueden originar signos tóxicos inesperados. El incremento en la toxicidad de cloranfenicol en el recién nacido se puede explicar por este mecanismo (9, 38).

## Sexo

Varios estudios han demostrado que la mujer tiene una probabilidad mayor que el hombre para desarrollar reacciones adversas, especialmente síntomas gastrointestinales inducidos por medicamentos; también párese ser que es más susceptible a los efectos tóxicos de la digoxina. En pacientes mayores de 60 años la mujer tiene mayor probabilidad que el hombre de desarrollar sangramiento inducido por heparina (38). Hanzlik (41) demostró hace más de 50 años una diferente susceptibilidad a los salicilatos entre el sexo masculino y el femenino al estudiar a 489 pacientes, la dosis tóxica media en la mujer es, aproximadamente, un 25 por ciento menor que en el hombre y, con dosis tan bajas como 4 g., pueden observarse fenómenos tóxicos agudos, en el 6 por ciento de las mujeres.

## Otros factores

### Idiosincrasia

El término idiosincrasia es usado primordialmente para cubrir lo inusual, lo inesperado o lo raro del efecto de un fármaco. La idiosincrasia o hiper-reactividad se debe a muchas causas; unas son conocidas y fácilmente comprensibles (41), en tanto que otras escapan a una explicación clara y convincente.

La sensibilidad de los individuos a un fármaco puede variar de forma considerable; un individuo único puede responder del modo distinto al mismo fármaco en tiempos distintos durante el tratamiento. Los individuos muestran una respuesta extraña o idiosincrática a un fármaco. Por lo general, las respuestas idiosincráticas están causadas por diferencias genéticas en el metabolismo del fármaco o por mecanismos inmunológicos, incluso reacciones alérgicas (28), esto es que pueden ser, adquirido y de carácter ocasional o de naturaleza genética y de carácter permanente.

También incluidos en este tipo de reacciones están muchos de los fármacos que producen anomalías principalmente en el feto, tal es el desarrollo de la focomelia en vástagos de madres expuestas a la talidomida. Aunque la talidomida fue única, su potencial teratogénico, si tuvo efecto durante el periodo inicial de gestación de las madres cuando las extremidades del feto comienzan a formarse, el mecanismo por el cual se presenta esta alteración durante el desarrollo es aún desconocido. Un cambio presumible de la estructura a nivel molecular ocurre en el desarrollo óseo fetal y tejido neurológico, pero la naturaleza de estos cambios es desconocida (30).

Las reacciones idiosincráticas adquiridas son reacciones indeseables no imputables directamente al fármaco, sino a condiciones circunstanciales del paciente. Los efectos de un fármaco dependen no sólo de la dosis en sí, sino en relación a varios factores biológicos e individuales donde juega un papel importante la eliminación y metabolismo del fármaco (41).

La sensibilidad depende fundamentalmente del espectro enzimático del individuo que interviene en la metabolización y excreción de los fármacos, es condicionado fundamentalmente por factores genéticos. La mayor diferencia de sensibilidad a los fármacos se encuentra entre individuos de diferentes especies.

Dentro de una especie la dotación, enzimática que cada individuo recibe, depende naturalmente de los progenitores. Por ello la idiosincrasia a los fármacos es una característica hereditaria. Entra en el cuadro de idiosincrasias patológicas cuando la variante da lugar a reacciones totalmente anormales a los fármacos. En general se trata de la ausencia hereditaria de uno o varios genes. Las idiosincrasias patológicas llamadas, enfermedades genéticas y errores metabólicos, condicionan la sensibilidad a los fármacos. Un ejemplo es la falta de la enzima glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa, que condiciona una reacción hemolítica grave frente a muchos fármacos e incluso algunos productos alimenticios.

La idiosincrasia a los fármacos no sólo está condicionados por factores genéticos. La dotación enzimática varía con la edad, el sexo e incluso la alimentación. El recién nacido es muy sensible a muchos fármacos al igual que la mujer, sobre todo de edad madura. Idiosincrasias adquiridas, son alteraciones enzimáticas de un individuo causadas por intoxicaciones crónicas o por fenómenos patológicos, un ejemplo de ello es el enfermo tratado con inhibidores de la MAO aparece idiosincrasia a las aminas adrenérgicas (15).

### **Reacciones alérgicas**

Son un grupo de reacciones producidas en el organismo ante la presencia o la acción de ciertos fármacos que implican cambios cualitativos en el organismo, llamadas reacciones por sensibilización o simplemente hipersensibilidad. El término denota una sensibilidad específica y exagerada a sustancias que normalmente son inocuas para la generalidad de individuos (41).

Los fenómenos de hipersensibilidad, se producen sólo en determinados pacientes, en la mayoría de los cuales hay una predisposición hereditaria. No se trata de un



problema cuantitativo, sino una cualidad específica de los individuos; mientras mayor es la dosis desencadenante del fármaco al que se ha vuelto hipersensible, mayor es también la reacción.

En este fenómeno de hipersensibilidad se encuentra un mecanismo antigénico, el fármaco puede dar lugar a la formación de anticuerpos, con los cuales reacciona en la fase llamada desencadenante y como consecuencia se producen en el organismo trastornos, que a veces son graves y, en ocasiones mortales. El alérgeno (antígeno productor de la alergia) entra en contacto con la alergina (anticuerpo específico). Al producirse la reacción, con intervención de un complemento tisular y el ión  $Ca^{++}$ , se activa una enzima la cual pone en libertad grandes cantidades de *histamina* que se hallaba en forma ligada o conjugada en los mastocitos y las otras células. También se liberan otras sustancias como la 5-hidroxitriptamina o serotonina, la bradiquinina, la sustancia de reacción lenta; estas sustancias actúan sobre diferentes tejidos y sistemas y ocasionan algunos de los trastornos que caracterizan a las manifestaciones alérgicas. Este es un esquema bastante simplificado, pues los síndromes alérgicos y anafilácticos no dependen sólo del mecanismo histamínico y por consiguiente tampoco ceden o se previenen con sólo los histamínicos.

Los antígenos son, de naturaleza proteica. En cambio, los fármacos de uso terapéutico no son proteínas y, en muchos casos, ni siquiera se trata de compuestos cuaternarios.

La mayoría de los fármacos no proteicos y que producen reacciones alérgicas, no actúan por sí mismas como antígenos sino como haptenos. Ciertas sustancias químicas como el 2-4-dinitroclorobenceno se ligan fuertemente a proteínas y se convierten en antígenos.

Las reacciones alérgicas no son comunes y, es por eso impredecible saber cuando van a ocurrir, un ejemplo es el tratamiento de enfermedades que son tratadas con ampicilina, aproximadamente el 10 por ciento de los pacientes tratados con dicho medicamento presentan anafilaxia y aun menos de ellos llegan a la muerte después de la exposición al fármaco (30).

Un paciente con una enfermedad alérgica tiene una mayor predisposición a las reacciones adversas incluyendo reacciones que no son de naturaleza alérgica. La predisposición a reacciones de hipersensibilidad puede ser hereditaria, y familiares cercanos pueden tener un incremento en el riesgo (por ejemplo reacciones idiosincráticas a sulfamidas). Se ha demostrado también que pacientes que han presentado previamente una reacción adversa tienen una probabilidad mayor de presentar una nueva reacción (39).

### **Terapia múltiple**

Un hallazgo consistente ha sido que pacientes que reciben una terapia con múltiples medicamentos tienen una probabilidad incrementada de desarrollar reacciones adversas. Esto puede deberse al riesgo adicional asociado con el hecho de recibir varios medicamentos o la posible interacción medicamentosa (38). Un ejemplo frecuente, son las interacciones dadas entre los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y otros fármacos, como los antibióticos, primero porque el uso de los AINES es muy frecuente aun como profilácticos y segundo porque se uso en combinación con los antibióticos también es frecuente sobre todo en pacientes que sufren de infecciones severas localizadas. Los AINES inducen la nefrotoxicidad de algunos fármacos como la Gentamicina, ya que afectan su farmacocinética, por ende, aumentan su acumulación y subsecuentemente su nefrotoxicidad (47).

### **Enfermedad**

La enfermedad que padece un paciente puede afectar la susceptibilidad a las reacciones adversas. Por ejemplo, una función renal alterada, predispone al paciente a reacciones adversas secundarias a medicamentos que se excretan principalmente por vía

renal. La alteración de la función hepática tiene efecto similar en el caso de medicamentos que son inactivados fundamentalmente por el metabolismo hepático. Sin embargo, pocos estudios de farmacovigilancia han documentado apropiadamente estas relaciones (38).

### **Reacciones de tipo tóxico**

Son aquellas provocadas por dosis relativamente grandes de un fármaco y consisten en cambios bioquímicos o tisulares que interfieren en el funcionamiento normal de un tejido, órgano o sistema, o del organismo en su conjunto.

Cualquier fármaco puede causar fenómenos tóxicos si se administra la dosis apropiada para producirlos. No existen fármacos atóxicos. Los hay poco o muy tóxicos. Por ejemplo, la morfina es mucho más tóxica que la atropina, pues mientras la primera es mortal a una dosis a penas 15 veces mayor que la dosis terapéutica, la segunda lo es a una dosis 10 veces mayor.

La intoxicación puede ser aguda o crónica. La primera depende de la administración de una dosis alta del fármaco. Los efectos son violentos y puede producirse la muerte. La intoxicación crónica depende de la administración prolongada, de pequeñas pero frecuentes dosis de una sustancia y los trastornos pueden ser de leve intensidad, pero de tipo progresivo. Algunas de las intoxicaciones crónicas entran en la categoría de enfermedades profesionales.

Las reacciones por intoxicación deben considerarse, por consiguiente como fenómenos naturales y previsibles, pero producidas ya por dosis varias veces más altas que las terapéuticas o por administración crónica de pequeñas dosis. Sin embargo, las reacciones de tipo tóxico pueden ser producidas también y en forma aguda por dosis terapéuticas, cayendo así dentro de la categoría de reacciones inesperadas e indeseables. Esto se debería a una excesiva susceptibilidad de ciertos individuos. Por esta razón, algunos autores distinguen la intoxicación verdadera o en sentido estricto, la provocada por dosis superiores a las terapéuticas, de las otras reacciones de tipo tóxico, como las idiosincráticas, producidas por dosis terapéuticas o subterapéuticas (41).

### III. GENERALIDADES

#### AGENTES ANTIMICROBIANOS AMINOGLUCOSIDOS

Los antibióticos aminoglucósidos, se dividen en cuatro grupos, el grupo I integrado por amikacina, estreptomina, gentamicina, neomicina, netilmicina y tobramicina; el grupo II, integrado por aminosidina, dibekacina, kanamicina, paromomicina, ribostamicina y sisomicina; el grupo III, integrado por espectomicina, y el grupo IV, integrado por la isepacina, el más reciente de los aminoglucosido. Los miembros de este grupo de antibióticos son típicos por la presencia de uniones glucosídicas de amino azúcares, de ahí que reciben el nombre de aminoglucósidos o aminociclitoles. Su empleo actual sea limitado a determinados fármacos (grupo I) aunque se describen todavía otros (grupo II) que la practica profesional a utilizado en años anteriores. Se incluye también a la espectomicina (grupo III), de estructura similar a los aminoglucósidos, aunque no idéntica porque no posee aminoazúcar ni la unión glucosídica. Actualmente se ha introducido el mercado la isepamicina, un derivado de la 1-N-S-alfa-hidroxi-beta-aminopropionil de la gentamicina y que es estructuralmente similar a la amikacina (25, 29, 34).

El grupo de los antibióticos aminoglucósidos incluye un gran número de compuestos estructuralmente relacionados todos derivados de diferentes especies de *Streptomyces*. La estreptomina fue el primero del grupo en ser descubierto (1943). Subsecuentemente la neomicina (1949), kanamicina (1957), gentamicina (1964), la tobramicina (1971) y la isepamicina (1978) fueron descubiertos respectivamente. Los derivados semisintéticos de estos agentes, incluyen a la amikacina (1975) y netilmicina (1976), fueron producidos (26).

Son policationes y su polaridad explica propiedades farmacocinéticas compartidas por todos los miembros del grupo. Por ejemplo, ninguno se absorbe bien después de administración por la boca, ninguno penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo, y todos son eliminados en forma relativamente rápida por el riñón normal.

Los aminoglucósidos se utilizan casi exclusivamente para tratar infecciones causadas por bacterias gramnegativas. Actúan inhibiendo la síntesis de proteínas en organismos susceptibles; el mecanismo de acción se conoce mejor para la estreptomycin. Mutaciones que afectan proteínas del ribosoma bacteriano, el blanco de estos fármacos, pueden brindar una resistencia intensa y rápida a su acción. La resistencia también puede depender de la adquisición de un plásmide, y esto se asocia con la elaboración de enzimas que metabolizan fármacos. Las bacterias que adquieren resistencia para un aminoglucósido pueden presentar resistencia para los demás.

La toxicidad intensa es una limitación importante de la utilidad de estos aminoglucósidos, y el mismo espectro de toxicidad lo comparten todos los miembros del grupo. La más notable es la ototoxicidad, que puede afectar las funciones cocleares y vestibulares del octavo par craneal. La nefrotoxicidad plantea un importante problema adicional (15, 42).

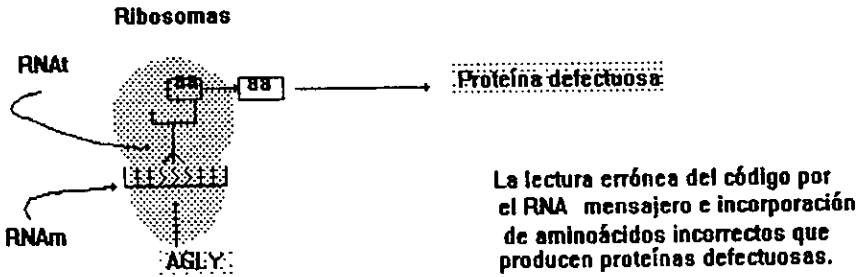
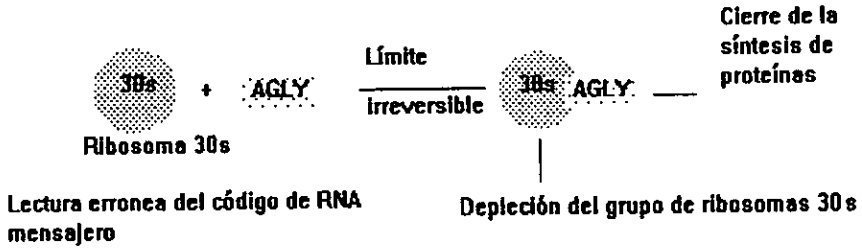
En la tabla siguientes se presenta una breve historia del origen de algunos de los aminoglucósidos, así como sus características generales, además se describe su mecanismo de acción y su farmacocinética. También es importante mencionar de forma concisa los efectos secundarios e interacciones farmacológicas que estos puedan presentar.

**TABLA 1**  
**Antecedentes de los Antibióticos Aminoglicosidos**

NOMBRE	HISTORIA Y ORIGEN	QUIMICA
<p>AMIKACINA ESTREPTOMICINA</p>	<p>De origen sintético derivado de la kanamicina 1939-1943; Waksman y col. Estudian por primera vez actimicetos del suelo. En 1943; se aísla la cepa de Streptomyces griseus. En 1944, Schatz, Bugle y Waksman demuestran la utilización de la Streptomicina. En 1949; primera valoración clínica a escala nacional de un medicamento.</p>	<p>Base orgánica de gran polaridad con numerosos grupos hidrofílicos y funcionales. El med. Esta formado por tre componentes: la estreptomicina, estreptose y N-metil-L-glucosamina.</p>
GENTAMICINA	<p>Obtenida del actinomiceto Micromonospora purpurea, en 1963 por Weinstein y col. En 1964, Rosselot y col. Aíslan y purifican el m.o.</p>	<p>Formada por tres componentes relacionados entre sí: la Gentamicina C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> y C<sub>1A</sub></p>
ISEPAMICINA	<p>AG semisintético producido por Naganusran y col. En 1978; es el derivado 1-N-S-alfa-hidroxil-beta-aminopropionil de la gentamicina B y es estructuralmente similar a la amikacina.</p>	<p>Microscópicamente es un polyp fino, amorfo, blanco, muy soluble en soluciones acuosas, en las que su pH fludua entre 5.0 y 7.0. Varios grupos amino e hidroxilo en la molécula son esenciales para su funcionamiento.</p>
KANAMICINA	<p>Es producido por el Streptomyces kanamyceticus. En 1957, es aislada por Umezawa y col. en el instituto de Sanidad del Japón; se demostro su actividad contra diversos germenés.</p>	<p>Sustancia polibásica hidrosoluble. Contiene dos aminoazúcares enlazadas en forma glucosídica con la 2-desoxistreptamina. Los preparados comerciales contienen dos sustancias (A y B), la B solo hace el 5% de sustancia total.</p>
NEOMICINA	<p>En 1949, Waksman y Lechevalier hallan el Streptomyces fradiae, un m.o. que cuando se utiliza en su forma bruta (fradicina) es antimicótico y la sustancia antibacteriana es llamada "neomicina". Al purificarse se obtienen tres compuestos A, B y C con propiedades distintas. Los preparados comerciales contienen neomicina B.</p>	<p>Sustancia polibásica hidrosoluble y termoestable que forma sales fácilmente con ácidos. La neomicina A es la neomina (desoxistreptamina enlazada con 2,6-diamino-2,6-dideoxi-D-glucosa). Las neomicinas B y C son isoméricas; cada una contiene neomina y una neobiosamina (D-ribosa unida con una diaminohexosa).</p>
TOBRAMICINA	<p>Producido por el m.o. del suelo Streptomyces tenebrarius.</p>	<p>AG básico soluble en agua. Es uno de los menos tóxicos de estos compuestos y muy activo contra</p>

# MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AMINOGLUCOSIDOS

Inhibición de la síntesis de proteínas  
Inhibición de la formación del complejo ribosomal del RNA 30s



## EFFECTOS Y USOS TERAPÉUTICOS DE LOS AMINOGLUCOSIDOS

- Amikacina, sulfato
- Estreptomina, sulfato
- Gentamicina, sulfato
- Kanamicina, sulfato
- Neomicina, sulfato
- Netilmicina, sulfato
- Tobramicina, sulfato

**TABLA 2**  
**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS AMINOGLUCOSIDOS**

EFECTOS SECUNDARIOS	INTERACCIONES	INDICACIONES
SNC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anestésicos generales, bloqueadores neuromusculares: pueden potenciar el bloqueo neuromuscular.</li> </ul>	<p>Para infecciones importantes de cepas sensibles de: <i>Pseudomonas aeruginosas, E. coli, Proteus, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Acinebacter, Citrobacter</i> y <i>Staphylococcus</i></p>
OONG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalotonina: incrementa la nefotoxicidad.</li> </ul>	
GU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimenhidrato: puede enmascarar síntomas de ototoxicidad.</li> <li>• Penicilinas parenterales (por ejemplo, carbenicilina y ticarcilina): inactivan a los AG <i>in vitro</i>.</li> </ul>	
GI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoagulantes orales: la neomicina oral inhibe a las bacterias que producen vitamina K y pueden potenciar el efecto anticoagulante.</li> </ul>	
Dermatológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otros AG, anfotericina B, cisplatino, metoxiflurazo: aumento de la nefrotoxicidad.</li> </ul>	
Otros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diuréticos de asa IV (por ejemplo, furosemida): aumenta la ototoxicidad</li> </ul>	



**TABLA 3  
FARMACOCINÉTICA DE LOS AMINOLUCOSIDOS**

NOMBRE	ABSORCION	DISTRIBUCION	EXCRECION
Amikacina	Se absorbe rápidamente después de ser aplicada por vía IM. Una dosis de 500mg (7.5mg/kg) en adultos produce niveles séricos máximos de 21mcg/ml una hora después de su administración. Se une a proteínas en un 10%.	A las dosis recomendadas, se obtienen niveles terapéuticos en huesos, corazón, vesícula, pulmones; así como concentraciones significativas en orina, bilis, esputo, secreciones bronquiales, líquido intersticial, pleural y sinovial.	Se excreta por orina, sin sufrir biodegradación, principalmente por filtración glomerular. Aproximadamente el 94 por ciento del AG se excreta a las 24hrs de su administración.
Estreptoicina	Se absorbe poco en tubo digestivo por ser un polícatión, pero rápidamente por vía intramuscular, subcutánea e instilación intrapleural.	Casi toda la estreptoicina en sangre se encuentra en plasma. Se difunde rápidamente hacia todos los líquidos extracelulares. En el plasma aproximadamente 1/3 de la estreptoicina esta ligada a proteínas.	El 50 al 60 por ciento de la dosis administrada por vía parenteral se excreta inalterada en la orina las primeras 24hrs y la mayor cantidad aparece en las primeras 12hrs. El medicamento no es inactivado en el intestino y se elimina casi cuantitativamente en las heces.
Gentamicina	Es un AG polar, se absorbe mal por el tubo digestivo; debe administrarse por vía parenteral, o bien, ocasionalmente en forma tópica. Se absorbe lento si se emplea en forma de pomada y rápidamente si se utiliza en crema.	Después de la inyección IM se alcanzan concentraciones máximas en el plasma en un plazo de 60 a 90min.; los valores alcanzados son proporcionales a la dosis y aproximadamente de 4mcg/ml cuando se administra 1mg/kg de peso corporal. En ausencia de inflamación, penetra muy poco en el líquido cefalorraquídeo e incluso en presencia de meningitis.	Se elimina con la orina por filtración glomerular. Aproximadamente del 80 al 90 por ciento de la gentamicina desaparece de la circulación, durante 12hrs de hemodiálisis; la diálisis peritoneal parece ser menos eficaz.
Isepamicina	Es una molécula de alta polaridad, se absorbe poco por vía gastrointestinal; después de la administración IM o IV, se absorbe rápidamente en forma completa y rápida (30min). Después de la administración IV y alrededor de 90min. Después de su administración IM, lo que permite una biodisponibilidad del 100 por ciento.	Desde la primera dosis se alcanzan concentraciones estables del fármaco; después de una infusión de 30min de una dosis de 15g/kg la concentración plasmática varía entre 48 y 115mg/ml.; no se une de forma importante con proteínas plasmáticas (< 8%), lo que implica que no existe interacción con otros medicamentos que si se unen a dichas proteínas.	Su excreción urinaria depende totalmente de la función renal; es rápida y muy elevada (del 71 al 96 por ciento en 24hrs después de una administración tanto IM como IV).
Kanamicina	Se absorbe en el tubo digestivo y casi la totalidad de una dosis se elimina por las heces. En algunas personas se encuentran unas concentraciones muy bajas después de la administración bucal.	La semidigestión del fármaco en lactantes prematuros de menos de dos días de vida es de 18hrs. Se producen concentraciones excesivas en pacientes con insuficiencia renal. El AG no se fija a las proteínas plasmáticas.	Se elimina principalmente por el riñón, casi siempre por filtración glomerular, aunque solo es secretada por los túbulos. Después del tratamiento parenteral las heces tienen muy poca kanamicina; no ocurren alteraciones de la flora intestinal cuando se administra el medicamento por esta vía.
Neomicina	Se absorbe mal en el tubo digestivo, pero se absorbe bien después de la inyección IM y se distribuye ampliamente por los líquidos y tejidos del cuerpo.	La administración de 1g por vía parenteral, produce una concentración plasmática de 20mcg/ml aproximadamente.	El producto es eliminado rápidamente por el riñón, del 30 al 50 por ciento de una dosis parenteral puede descubrirse en la orina. Debe administrarse con mucho cuidado en enfermos con insuficiencia renal, tiende a acumularse en la circulación cantidad tóxica.
Tobramicina	Se absorbe fácilmente después de la inyección IM y no es absorbida por el tubo digestivo.	Las concentraciones séricas máximas se encuentran entre los 30 a 90min. Posteriores a su administración. Cuando se administra cada 8hrs a pacientes con función renal normal, excepto recién nacidos, el medicamento se acumula en suero. el AG es más alta y persiste más.	Se elimina con la orina por filtración glomerular. De 60 a 90 por ciento del fármaco aparecen en la orina en plazo de 24hrs después de inyectar una sola dosis. El 70 por ciento de la tobramicina desaparece por hemodiálisis en 12hrs.

#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El fármaco selectivo, que sólo produce un efecto terapéutico sin otra manifestación, no existe. De hecho, cualquier medicamento produce un efecto benéfico y varios efectos colaterales. La identificación de los efectos adversos poco frecuentes se hace cuando el medicamento ha sido introducido a la terapéutica y se ha administrado a varios cientos de miles de pacientes. En estos casos, el papel de un programa de Farmacovigilancia implementado por los médicos, las autoridades sanitarias, los farmacólogos, los farmacéuticos y la industria farmacéutica tiene una importancia capital para la identificación de las reacciones adversas a los medicamentos. En un país como México, en el que prácticamente todos los fármacos originales son descubiertos y desarrollados en otros países, la Farmacovigilancia debería desempeñar un papel predominante, pues la población que ha sido sometida a los nuevos fármacos es generalmente distinta de nuestra población, y bien podría darse el caso de que por idiosincrasia (diferencia genética) o por tener hábitos alimenticios diferentes, los efectos y/o las reacciones adversas podrían divergir de lo reportado previamente en la literatura científica. El momento en el cual se decide realizar este estudio, resulta de importancia ya que por una parte hay pocos esfuerzos dedicados a la identificación de las reacciones adversas y por otra parte, los deseos importantes de modernización y de crecimiento de las actividades científicas y tecnológicas de la época actual nos hacen pensar que la Farmacovigilancia necesita instalarse en México sin retardo alguno y con la participación de todos los sectores para lograr medicamentos cada vez más efectivos y seguros. Espero que la obra presente ayude a tal propósito (13).