



11227  
111

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**SEGURIDAD DE LA 4-AMINOPIRIDINA EN PACIENTES CON  
LESION CRÓNICA DE MÉDULA ESPINAL**

**TESIS QUE PRESENTA EL**

**DR. JESÚS RODRIGO RODRIGUEZ CASTELLANOS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

México D. F. Marzo del 2003.

**TESIS CON  
FALLA 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.

*[Handwritten signature]*

**DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES**  
Jefe del departamento de Enseñanza e Investigación  
Hospital de Especialidades CMN SXXI

*[Handwritten signature]*

**DR. JOSE HALABE CHEREM**  
Profesor Titular  
Curso de Medicina Interna  
Hospital de Especialidades CMN SXXI

*[Handwritten signature]*

**DR. ISRAEL GRIJALVA OTERO**  
Asesor de Tesis  
JDC HE CMN SXXI



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo académico.

NOMBRE: Jesus Palma  
Rodriguez Castellanos  
FECHA: 02/06/03  
FIRMA: [Signature]

27 MAY 2003

## INDICE

RESUMEN	2
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
HIPOTESIS	11
OBJETIVO	12
MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	33
TABLAS	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXOS	48

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **RESUMEN.**

**Introducción:** Las lesiones traumáticas de la médula espinal (LTME), merecen mención especial debido a que se presentan principalmente en gente joven con vida productiva. La incidencia actual oscila entre 13 y 40 por millón de habitantes. En nuestro país se ha reportado una incidencia de 12 por millón de habitantes. Se han propuesto diferentes tratamientos entre los que se encuentran cirugía, glucocorticoides, y Gangliósido GM1. En este estudio analizaremos la seguridad del manejo con 4-Aminopiridina (4-AP).

**Material, Pacientes y Métodos:** se incluyeron pacientes con LTME crónica del servicio de Neurocirugía del HE CMN SXX. Se diseñó un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, cruzado. El protocolo de tratamiento incluyó un periodo de lavado de 2 semanas, posteriormente recibieron durante 12 semanas 4-AP o placebo y en las segundas 12 semanas se invirtieron los grupos. Se hizo un seguimiento de fármaco vigilancia para detectar en forma oportuna los eventos adversos (EA) asociados a la administración del fármaco, que se suspendió en caso de un EA serio.

**Resultados:** se incluyeron 24 pacientes, de los que 21 presentaron 56 EA, 26 asociados a la 4-AP y 30 asociados con el placebo. Solo un paciente presentó un EA serio que requirió de suspensión del tratamiento. El resto fueron EA leves, y alteraciones de laboratorio que no contraindicaron el tratamiento. Hubo 7 EA asociados solamente al uso del placebo.

**Conclusiones:** la 4-AP es un medicamento seguro en el manejo de lesiones traumáticas crónicas de la médula espinal, bien tolerado por los pacientes, pero que requiere de vigilancia clínica y de laboratorio durante su uso.

## **ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.**

### **EPIDEMIOLOGÍA Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN LA LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL (ME) EN HUMANOS.**

Las lesiones traumáticas de la ME (LTME), merecen mención especial debido a que se presentan principalmente en gente joven con vida productiva, 59-70% entre 16 y 35 años, con un promedio de edad en los 31 años (19, 20, 22, 59) y por el alto costo que implica el tratamiento de estos pacientes (1, 34).

La incidencia anual oscila entre 13 y 40 por millón de habitantes en diferentes partes del mundo (12, 42), y su prevalencia oscila entre 11 a 112 por 100.000 habitantes (9, 59). En nuestro país se reporta en la zona metropolitana del Distrito Federal una incidencia de 12 por millón para 1991 (39). Es además, una causa de incapacidad permanente, que implica a nivel de las instituciones de seguridad social, una erogación agregada, secundaria a las pensiones por invalidez (1, 16, 22, 34).

Hasta el momento, en seres humanos, en lesiones de ME todas las estrategias ensayadas para evitar o limitar el daño no han mostrado beneficios significativos. La eficacia del tratamiento quirúrgico es dudosa (48, 79, 45). El tratamiento farmacológico en la fase aguda ha demostrado mejoría clínica limitada aunque significativa estadísticamente. La Metilprednisolona (MP) administrada dentro de las primeras 8 horas postraumatismo y el Gagliósido GM1 (G-GM1) aplicado entre 19 y 72 h postraumatismo, permitieron mejoría a un año de evolución del 6% (17% en lesiones moderadas, 9% en lesiones severas y 8% en lesiones graves) en el caso de la MP y del 15.3% en el del G-GM1 (10% en los pacientes con lesión cervical), en comparación con los controles (11, 13, 29, 54).

Las consecuencias secundarias de la LTME, además de la pérdida de la función sensitiva, motora y del control voluntario de los esfínteres anal y vesical, incluye la desconexión de los centros autonómicos de la ME del cerebro originando entre otras alteraciones, disfunción cardiovascular, gastrointestinal, endócrina y del sistema inmune (31). Algunas de estas alteraciones vegetativas pueden mejorar con el paso del tiempo, sin embargo diferentes proporciones de pacientes refieren continuar con algunos de estos problemas en la fase crónica de la LTME (21). Los pacientes con lesión cervical presentan problemas respiratorios persistentes (2, 26, 65). Estos mismos pacientes presentan usualmente hipotensión arterial (50). Un 30% de los pacientes, incluyendo todos los niveles de lesión tienen problemas gastrointestinales, relacionados con el tránsito intestinal prolongado y vaciamiento gástrico lento (61, 64). Se ha reportado también la disminución de algunas hormonas como la T3 y T4, norepinefrina, LH y FSH (14, 41).

#### **SUBSTRATO ANATÓMICO DE LA LESIÓN TRAUMÁTICA DE MÉDULA ESPINAL Y ACTIVIDAD TERAPÉUTICA DE LA 4-AMINOPIRIDINA.**

La desmielinización focal con remielinización parcial de axones medulares residuales localizados en el epicentro de una LTME, se reconoce como una parte fundamental de la patología de lesiones medulares tanto experimentales como en humanos (7, 15, 16, 64). La desmielinización lleva a alteraciones en la conducción de los impulsos nerviosos, lo cual contribuye al déficit motor, pérdida sensorial y disfunción autonómica que se presentan en pacientes con secuelas de LTME. La posibilidad de disminuir farmacológicamente el déficit de la conducción central, constituye una estrategia novedosa y viable para el manejo de diferentes alteraciones neurológicas en pacientes con LTME crónica (38, 77).

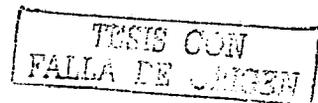
La 4-AP es un compuesto bloqueador de los canales de potasio, que ha demostrado su utilidad para revertir alteraciones en la conducción nerviosa debidas a desmielinización en

varias preparaciones de nervio y en modelos de LTME (4, 5, 6, 8, 10, 67). Parece que actúa prolongando la corriente de acción y de esta manera incrementando el factor de seguridad para la conducción (la relación entre la corriente de acción generada por un impulso y la cantidad mínima de corriente de acción necesaria para mantener la conducción) (71). La 4-AP también favorece la transmisión sináptica tanto entre neuronas, como a nivel neuromuscular (38, 40, 46, 47). Por estas propiedades se han realizado con buenos resultados estudios en modelos de LTME y estudios piloto en pacientes con esclerosis múltiple y LTME (2, 18, 27, 55, 74).

#### **ESTUDIOS DE 4-AP EN LESIÓN TRAUMÁTICA DE LA MEDULA ESPINAL.**

Estudios en modelos experimentales.

El primer estudio sobre el efecto de la 4-AP en un modelo de LTME se realizó en 1987 con gatos con parálisis por contusión medular crónica (4). Se reportó mejoría en diferentes parámetros electromiográficos en músculos de las patas, después de aplicar una dosis intravenosa de 1mg/kg de 4-AP. En 1991 se reportó el primer estudio preclínico, realizado en perros con paraplejía postraumática o secundaria a enfermedad degenerativa de discos intervertebrales. Se les administró una dosis parenteral de 0.5 y 1 mg/kg, con lo que se logró una mejoría 15-45min después de la administración con una duración de horas. La dosis más alta les produjo efectos indeseables como aumento de la temperatura, ansiedad y en algunos casos convulsiones (5, 6). En un estudio reciente en ratas con LTME crónica, producida por compresión, se estudió la modificación de potenciales evocados motores mioeléctricos después de la administración de 4-AP (30). Los resultados han permitido conocer con mayor precisión los mecanismos de acción del compuesto, demostrando que la 4-AP actúa mejorando la conducción axonal como la eficacia sináptica.



Mediante estudios in vitro de los axones residuales presentes en la zona de lesión medular ha sido posible evaluar las concentraciones de 4-AP que se requieren para revertir el bloqueo de conducción axonal, que son hasta 10 veces mayores en lesiones agudas, lo que explica que la 4-AP no produzca mejoría en la conducción axonal en estudios in vivo en pacientes con lesión aguda de la médula espinal.

#### **ENSAYOS CLÍNICOS DE 4-AP EN PACIENTES CON LTME.**

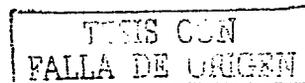
Antes de iniciar los estudios clínicos, tomando en cuenta que la 4-AP era capaz de mejorar la conducción en axones desmielinizados, pero producía efectos indeseables con una terapia a largo plazo, se consideró como un compuesto útil para identificar pacientes quienes pudieran beneficiarse con una terapia remielinizadora subsecuente (51).

La mayor parte de estudios en humanos han limitado a dosis únicas e intravenosas, aunque recientemente se han reportado los resultados de tratamiento crónico por vía oral.

El primer estudio de 4-AP en personas con LTME se realizó en 6 pacientes con lesión de 1 a 6 años de antigüedad, quienes recibieron 24 mg (dosis total) intravenosa a 2 mg/20min (35). Lo más relevante desde el punto de vista clínico de este estudio fue la mejoría en el reclutamiento voluntario de unidades motoras (estudiado mediante EMG) en los tres sujetos con lesión incompleta. Varias horas después de administrada la dosis, se perdió lo ganado.

En un estudio placebo controlado, doble ciego, aleatorizado y cruzado (n= 8) se probaron dosis escalonadas de 18 a 33.5 mg por vía intravenosa a mayor velocidad que en el estudio previo (en el curso de 2h). La administración del compuesto se asoció con una mejoría neurológica transitoria significativa en cinco de los seis pacientes con lesión incompleta.

Ninguno de los dos pacientes con tetraplejía completa mostró beneficios. La mejoría en el estado neurológico incluyó incremento en el control motor y sensibilidad por abajo del nivel de la lesión, así como reducción en dolor y espasticidad. El efecto persistió durante



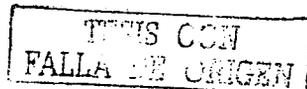
48 h y retornó a valores pretratamiento a los tres días. La mejoría neurológica se acompañó de signos vitales estables y efectos secundarios indeseables moderados (33). Otro estudio contemporáneo, reportó resultados similares (36).

En un estudio subsecuente, a seis pacientes con LTME crónica, que mantenían sensibilidad a la temperatura por abajo del nivel de la lesión, se les trató con una aplicación intravenosa de 25 mg de 4-AP (6 mg/h o 15 mg/h). Para obtener evidencias electrofisiológicas se evaluaron con potenciales evocados motores y somatosensoriales.

Los resultados demostraron que la 4-AP favorece la conducción central tanto ascendente cómo descendente, en los dos tipos de potenciales se observó mayor amplitud y menor latencia. En algunos casos mejoró la actividad muscular voluntaria, aumentó la sensibilidad, y disminuyó la espasticidad y el dolor. Un paciente con cuadriplejia clase Frankel B de 14 años de evolución recuperó movilidad voluntaria de músculos de cadera y abdomen, sensibilidad de tórax y control voluntario de esfínter anal. Estos beneficios revirtieron 24 y 48 horas después de administrar la 4-AP. Tres meses después se volvió administrar 25 mg IV a 15 mg /h y tuvo mejoría idéntica (38).

El primer reporte de la administración de 4-AP por vía oral en pacientes con secuelas de LTME se hizo en 1997 (60), en 19 pacientes que tenían déficit neurológico estable. Les administraron una dosis única de 10 mg y los monitorizaron con potenciales evocados motores y con varios parámetros de electromiografía. Se demostró mejoría en la conducción motora central por un periodo sostenido de 4 h después de administrar el compuesto.

En un estudio reciente, a 3 pacientes con tetraplejia incompleta (ASIA C y D) se les administró durante cuatro meses una dosis diaria de 10 mg de 4-AP vía oral. Durante el periodo de medicación se observaron diferentes beneficios clínicos incluyendo:



disminución de la espasticidad, mayor fuerza muscular, mejor sensibilidad, mejoría en el control de esfínteres y la función sexual. También mejoró la función de manos y los traslados. No hubo evidencia de toxicidad hepática o renal por el uso prolongado del compuesto (56).

En un estudio subsecuente aleatorizado, doble ciego, cruzado, se estudiaron 26 pacientes con lesión incompleta de más de dos años de evolución. Se les administró 4-AP vía oral 12.5 mg la primera semana y 17.5 mg la segunda semana, nada después y dos semanas después placebo en un grupo y el esquema invertido en otro grupo. Se obtuvo beneficio en los que tomaron el compuesto con los de placebo en diferentes parámetros incluyendo la satisfacción del paciente (prueba de McNemars), escala de calidad de vida y pruebas sensitivas. Hubo también disminución significativa de la espasticidad e incremento en la fuerza muscular (únicamente en los segmentos paréticos). Los efectos indeseables (mareo ligero y náusea) fueron transitorios y triviales con relación a la eficacia (57).

Con los estudios previos se demostró que la 4-AP puede ser útil para mejorar algunas funciones neurológicas en pacientes con secuelas de LTME. Aún no quedan claro el o los mecanismos de acción de la 4-AP en los pacientes estudiados. La mejoría en la conducción de axones centrales desmielinizados, por el bloqueo de canales de potasio es solo una posibilidad.

En los diferentes estudios clínicos se ha observado de manera consistente la disminución de dolor y espasticidad después de la aplicación de la 4-AP. La disminución del dolor y de la espasticidad por sí mismos puede llevar a una mayor coordinación e incremento de la fuerza muscular, posiblemente al desenmascarar inervación supraespinal oculta. Sin embargo no se ha aclarado si la mejoría de la función motora es consecuencia directa del

efecto de la 4-AP sobre el sistema motor, o resulta de un efecto indirecto por la reducción en el dolor y/o la espasticidad.

### **EFFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD DE LA 4-AP.**

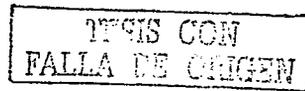
Las personas que han recibido 4-AP han reportado diferentes efectos colaterales. El tipo y magnitud de tales efectos colaterales están relacionados con la vía de administración (oral o intravenosa) y con la dosis.

En estudios controlados, con la dosis a niveles terapéuticos, la administración de tabletas orales sin capa entérica (de liberación inmediata) produjo alteraciones gástricas en sujetos adultos normales (73), aunque estos problemas no se presentaron cuando la 4-AP se administró en cápsulas de gelatina (18, 70).

La administración oral de tabletas con capa entérica, con fines terapéuticos, ha inducido vértigo moderado, mareo ligero, parestesias, náusea y agitación moderada cuando se administra a dosis menores a 50 mg/d (18, 70). Con dosis mayores se han observado efectos colaterales más serios, incluyendo estados de confusión, desorientación, agitación, ansiedad, alteraciones respiratorias, disnea, hiperventilación, problemas locomotores y de equilibrio (43) y convulsiones epileptiformes (18, 55, 69).

La administración de 4-AP a dosis bajas por vía intravenosa puede producir efectos colaterales de moderada intensidad, similares a los descritos para la vía oral, excepto molestias gástricas y náusea (33, 36, 37). Adicionalmente, se ha reportado malestar y dolor en los sitios de inserción de la venoclisis (36, 69).

En los estudios clínicos de pacientes con LTME tratados con 4-AP intravenosa los efectos colaterales se reportan como triviales y no problemáticos. En tales estudios se han usado dosis más bajas, y a menor velocidad de administración en comparación con estudios más



antiguos en los que se presentaron consecuencias más serias. La administración de 4-AP por vía oral a largo plazo no ha producido efectos tóxicos importantes en pacientes con esclerosis múltiple (55, 70), con enfermedad de Alzheimer (78) o con síndrome de Eaton-Lambert (49). Existe el reporte de un paciente con miastenia congénita que desarrolló tolerancia, requiriendo dosis progresivamente mayores, que lo llevaron a una evolución adversa (49).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿La 4-Aminopiridina es un medicamento seguro al ser administrado en pacientes con lesión crónica de la médula espinal?

## **HIPÓTESIS**

La 4-Aminopiridina administrada a pacientes con lesión crónica de la médula espinal no produce efectos adversos serios y los efectos secundarios menores son tolerados por los pacientes y desaparecen al transcurrir el tratamiento.

## **OBJETIVO.**

Determinar la seguridad de la 4-Aminopiridina en el tratamiento de pacientes con lesión crónica de la médula espinal y, la magnitud y duración de los efectos adversos que la 4-aminopiridina desencadena en pacientes con lesión crónica de la médula espinal.

## **MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.**

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego. En primera fase será cruzado y controlado con placebo, mientras que la segunda será con grupos paralelos, con diferentes dosis del fármaco.

**POBLACIÓN OBJETIVO:** pacientes con lesión traumática de la médula espinal.

**MUESTRA:** pacientes con lesión crónica de médula espinal cervical que acuden a la consulta de la clínica de Médula Espinal en la UIMEN del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:** la primera fase se consideró prueba piloto, en donde se incluyó a 36 pacientes. En la segunda fase se calculará el tamaño de la muestra de acuerdo a los resultados de la fase previa.

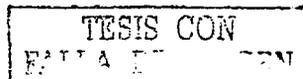
## **DEFINICIONES OPERACIONALES.**

**4-AMINOPIRIDINA.** Es un agente bloqueador de los canales de potasio con capacidad de mejorar la conducción de las neuronas desmielinizadas al administrarse a dosis de 0.2 a 0.5mg/kg. Se presenta en cápsulas de gelatina con 5mg de 4-AP en polvo junto con polvo de celulosa microcristalizada.

**SEGURIDAD.** Será evaluada en función del registro de reacciones adversas que se detecten por información en forma espontánea refieran los pacientes y/o por el interrogatorio dirigido a detectar reacciones adversas. Además de la búsqueda intencionada de alteraciones bioquímicas en exámenes de laboratorio que evalúan la función hepática y renal principalmente.

**EVENTO ADVERSO.** Cualquier evento desagradable nocivo, o no intencional que se presente durante la administración (considerando el tiempo de eliminación del fármaco) de la 4-aminopiridina y que no esté relacionado directa o indirectamente con la enfermedad, debiendo cumplir los criterios de evaluación del protocolo de Karch y Lasagna. En esta definición se incluye también: 1) a los eventos que resulten del abuso, retiro o sobredosificación del fármaco y 2) síntomas notificados por el paciente, signos detectados por el o los investigadores y desviaciones de la normalidad médicamente importantes en los resultados de los estudios paraclínicos auxiliares. Estos eventos se pueden clasificar de acuerdo a la intensidad en:

1. Leve: se presentan las alteraciones, pero se toleran fácilmente.
2. Moderado: las alteraciones sufridas son suficientes para provocar interferencia con actividades normales.
3. Severo. Las alteraciones incapacitan al paciente para hacer actividades normales.
4. Serio: es cualquier evento adverso que a cualquier dosis:
  - De cómo resultado la muerte.
  - Ponga en peligro la vida
  - Requiera de la hospitalización del paciente o prolongue la estancia del paciente que ya se encuentra en el hospital.
  - Orígene discapacidad / incapacidad persistente o significativa.
  - Orígene una anomalía congénita o cáncer.
  - Que requiera intervención médica o quirúrgica para prevenir secuelas permanentes.
  - Desarrollo de dependencia o abuso del medicamento.



**PACIENTES CON LESIÓN CRÓNICA DE LA MÉDULA ESPINAL.** Se refiere a aquel paciente que haya sufrido un traumatismo del conducto raquídeo que afecte la función de la médula espinal con parálisis o paresia, pérdida de la sensibilidad y control de esfínteres vesical y ano-rectal, con evolución del padecimiento mayor o igual a un año.

**CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

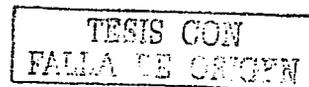
**CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

1. Pacientes con lesión crónica de la ME (diagnóstico médico de tetraplejia o paraplejia) de 1 año o más de evolución.
2. Edad: 18-50 años.
3. Nivel neurológico de la lesión medular entre C2 y S5.
4. Estables médicamente y capaces de respirar independientemente (Ej. No depender de VMA).
5. Déficit neurológico estable por más de 60 días antes de la consulta de filtro.
6. Que hayan mantenido algún tipo de rehabilitación a partir de su lesión en las extremidades afectadas (ejercicio físico, electroestimulación, hidroterapia, etc.) que mantenga sin limitación las articulaciones involucradas (anquilosis).
7. Los pacientes del sexo femenino, deberán ser posmenopáusicas o con esterilidad quirúrgica, o utilizar un método anticonceptivo aceptable (oral, inyectable o métodos de barrera).
8. El paciente debe ser cooperador y consistente, y demostrar inteligencia adecuada para dar el consentimiento informado de adherirse a los lineamientos del protocolo.

**CRITERIOS DE NO-INCLUSIÓN.**

1. Pacientes con lesión de médula espinal diferente a la traumática.

2. La presencia de escaras, infecciones cutáneas, flebitis, inflamaciones, o infecciones del tejido graso, todos ellos por debajo del nivel de la lesión.
3. Historia de convulsiones o EEG con actividad epileptiforme definida como anormal por presencia de espigas y ondas agudas, síncope inexplicable, arritmia cardíaca descontrolada o infarto del miocardio en los últimos dos años; Diabetes Mellitus tipo 1 y 2, hepatopatías en los últimos seis meses, con TGO y/o BT con valores iguales o mayores a 2 veces el normal, datos de nefropatía crónica.
4. Alergia conocida a medicamentos que contengan piridina.
5. Historia de neoplasias malignas en los últimos 5 años o de otros padecimientos infecciosos, neurológicos, degenerativos o psiquiátricos, que pudieran empeorar la capacidad del paciente para completar el protocolo u otorgar el consentimiento informado.
6. Historia de ideas suicidas u otras anormalidades psiquiátricas que puedan interferir con la conducción del estudio.
7. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
8. Presión sistólica sostenida mayor de 150mmHg o menor de 70mmHg, una presión arterial diastólica mayor de 110mmHg o menor de 50mmHg; o pulso en reposo mayor de 110lpm o menor de 45lpm.
9. Haber recibido cualquier otra droga en investigación en los 30 días previos a la consulta tamiz.
10. Historia de abuso de alcohol y/o drogas.
11. Tratamiento actual con un medicamento antiespástico y que no puede mantener una dosificación diaria estable.
12. Que haya recibido cualquier droga con una toxicidad orgánica mayor significativa dentro de los últimos tres meses antes de la visita tamiz.



13. Neuropatía periférica.
14. En tratamiento con glucocorticoides.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

1. Pacientes que presenten reacciones adversas clasificadas como graves en el protocolo de evaluación de reacciones adversas.
2. Cuando el paciente lo solicite.
3. En pacientes del sexo femenino que se embaracen a pesar del tratamiento anticonceptivo.

Si durante el estudio se detectaran infecciones de vías urinaria o a otro nivel, podrán recibir tratamiento con antibióticos diferentes a los aminoglucósidos y rifampicina.

#### **FORMA DE CAPTACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES.**

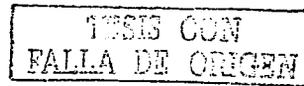
Se invitó a participar en el estudio a los pacientes con lesión traumática de la médula espinal en control en la clínica de médula espinal de la UIEN del hospital de especialidades del CMN SXXI, informándoles la forma en que participarían, los riesgos, los beneficios, la posibilidad de retirarse del estudio voluntariamente y la forma en que se utilizarán los datos obtenidos de ellos.

Todos los que se incluyeron estuvieron de acuerdo en participar en el proyecto y firmaron la carta de consentimiento informado ya comentada.

En la primera fase del estudio se buscó incluir pacientes con afecciones de todas las regiones de la ME y con discapacidad grados B a D de acuerdo a la escala de deterioro de ASIA (ver Tabla 1)

#### **ASIGNACIÓN DE LA MANIOBRA EXPERIMENTAL.**

Todos los pacientes incluidos en el presente estudio, recibieron el medicamento a probar, sin embargo la mitad de ellos lo recibieron durante las primeras 12 semanas y la otra mitad



en las segundas doce semanas de tratamiento. La asignación del inicio con el fármaco o placebo se realizó con base en un sorteo con sobre cerrado. Por lo anterior cada uno de los pacientes se manejó de acuerdo a un esquema previamente establecido, al ir ingresando consecutivamente al estudio. La asignación de cada uno de los pacientes fue desconocida por todos los investigadores y se mantuvo cegada hasta que se completó el seguimiento de cada uno de los pacientes, cuando el código del paciente correspondiente fue abierto para introducir los resultados a una base de datos, o cuando los efectos secundarios fueron severos, o los exámenes de laboratorio mostraron alteraciones que ponían en riesgo la salud del paciente a juicio del investigador responsable (ver apartado correspondiente).

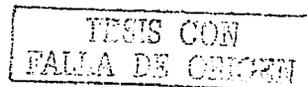
#### **PRESENTACIÓN DEL MEDICAMENTO.**

La 4-AP y el placebo se procesaron en el laboratorio Biofarmacia del IPN. Tuvieron la apariencia exterior idéntica y se empacaron en tiras impermeables con 14 tabletas que fueron consumidas durante cada semana. Cada comprimido contenía 5mg de 4-AP que se administró en forma secuencial a dosis/día progresivamente mayores.

#### **ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO.**

Se administraron 2 cápsulas por toma (6 cápsulas al día). Cada cápsula con el principio activo, contenía 5mg del fármaco y tenía las mismas características que las cápsulas del placebo para hacerlas indistinguibles. Se envasaron en tiras con envoltura impermeable con 14 cápsulas por tira, para ser ingeridas 2 cápsulas por día durante los 7 días correspondientes a la semana, teniendo presentación de color amarillo para el desayuno, rojo para la comida y azul para la cena. El paciente o el familiar acudió cada semana a recoger la dosis correspondiente a la siguiente semana y entregó las envolturas del medicamento utilizado en la semana actual (Tabla 2).

#### **FASE DE TITULACIÓN.**



Tuvo una duración de 8 semanas. Durante las 2 primeras semanas a todos los pacientes se les administró placebo para evitar en lo posible perder la ceguera de los pacientes debido a los efectos adversos que pudieran presentarse inicialmente. Posteriormente la mitad del total de pacientes recibieron dosis ascendentes del fármaco iniciando con 5mg e incrementando la dosis semanalmente 5mg hasta llegar a 30mg durante la 6ª semana de tratamiento. Lo anterior también permitió que los efectos secundarios fueran atenuados en lo posible para conservar la ceguera. El fármaco fue entregado cada semana al paciente y se anotaron los efectos secundarios que se presentaron en cada periodo. Este cuestionario se entregó al monitor para su resguardo. En caso de efectos secundarios severos o alteraciones serias en los exámenes de laboratorio, la dosificación del fármaco se mantuvo aun antes de llegar a los 30mg/día o se decidió la salida del paciente del estudio (ver capítulo de seguridad).

#### **FASE DE CONTINUACIÓN.**

Tuvo una duración de 6 semanas más durante las que se mantuvo la dosis máxima tolerada por el paciente en la fase de titulación.

#### **FASE DE CRUZAMIENTO.**

Inició inmediatamente después de concluir la fase previa. Los pacientes recibieron entonces la maniobra opuesta a la etapa previa (4-AP o placebo). En esta etapa las fases de titulación y de continuación se realizaron de la misma manera como se describió anteriormente, a excepción del tratamiento inicial de 2 semanas con placebo para el correspondiente grupo experimental.

Todos los pacientes fueron vigilados estrechamente teniendo cita abierta para recibir la atención médica, en especial debido a la falta de efecto benéfico del principio activo que pudiera determinar deterioro de la funcionalidad ya lograda en quienes por el cruzamiento

dejaron de recibirlo. El investigador responsable permaneció disponible en caso necesario a través de radio localizador. También se puso a disposición de los pacientes los teléfonos del investigador responsable, del monitor, y de una neurofisióloga. En los casos en que fue necesario, los pacientes fueron examinados en el momento de la presencia de alteraciones etiquetadas como eventos adversos severos. En todos los casos con efectos adversos serios, permanecieron bajo vigilancia médica estrecha (hospitalización) y con tratamiento específico, y se abrió el código correspondiente (ver capítulo de seguridad).

#### **ADHERENCIA AL TRATAMIENTO.**

La adherencia al tratamiento fue evaluada de dos maneras. La primera consistió en la cuantificación total de cápsulas consumidas cada semana contando las cápsulas sobrantes en los frascos devueltos cada semana al momento de reabastecerse del medicamento. La segunda, fue la determinación de los niveles plasmáticos de 4-AP mensualmente en todos los pacientes durante la primera fase (ver apartado correspondiente).

#### **TÉCNICAS Y ESCALAS DE EVALUACIÓN.**

La evaluación de la seguridad fue hecha por todos los investigadores involucrados en el proyecto que mantuvieron contacto directo con los pacientes. En ambos casos, se llenaron los formatos correspondientes a las evaluaciones realizadas y a los efectos adversos detectados. En todos los casos se mantuvo contacto directo con el investigador responsable para la toma de decisiones, en especial en cuanto a los efectos adversos (ver apartado correspondiente).

#### **EVALUADORES.**

La evaluación clínica neurológica fue realizada por un neurólogo, la función respiratoria, cardíaca y gastrointestinal por dos internistas, un farmacólogo, un neumólogo y un cardiólogo; la urológica por dos urólogos, la farmacocinética por dos farmacólogos y la

neurofisiológica por una neuróloga y una especialista en medicina física, ambas dedicadas a neurofisiología.

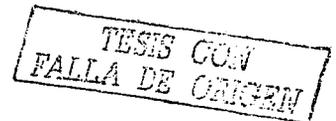
**INTERVALOS DE LAS EVALUACIONES.** Para la primera fase, todas las evaluaciones se hicieron antes de hincar el tratamiento. Después de iniciado, las evaluaciones motora y sensitiva se realizaron cada 4 semanas, las evaluaciones cardiorrespiratorias, urodinámicas, y electrofisiológicas a las 12 y 24 semanas; y la farmacocinética se efectuó cuando se tomaron las muestras hemáticas mensuales para los estudios de laboratorio durante el transcurso del tratamiento.

#### **EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**

Al inicio del estudio y cada 4 semanas ya iniciado el tratamiento todos los pacientes se sometieron a una revisión clínica y bioquímica exhaustiva (examen físico, signos vitales, determinación de Hb, Hto, cuenta de leucocitos (con diferencial), eritrocitos y plaquetas, fosfatasa alcalina, transaminasas (pirúvica y oxalacética), bilirrubina total, directa e indirecta, glucosa, creatinina, BUN, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y magnesio.

La búsqueda de reacciones adversas se realizó durante todo el estudio. El reporte de sospecha de reacción adversa de manera espontánea fue informado por el paciente. La vía de comunicación continúa con el grupo de investigadores permitió que en forma inmediata el paciente que reportara una posible reacción adversa fuera sometido a revisión clínica y en caso necesario a la realización de estudios de laboratorio y gabinete; posteriormente la información se transcribió al formato de sospecha de reacción adversa para ser analizada y confirmada la reacción.

En cada ocasión que el paciente acudió a visita médica con el médico neurólogo se realizó un interrogatorio encaminado a la búsqueda de reacciones adversas descritas y no descritas en la literatura, el cual se realizó por aparatos y sistemas.



Las reacciones adversas ya descritas se localizan a nivel neurológico (vértigo, mareo, parestesias, aturdimiento, confusión, agitación, convulsiones y náuseas), hepático (datos compatibles con hepatitis), gastrointestinal (vómito y diarrea) y renal.

El formato de sospecha de reacciones adversas contendrá la siguiente información:

- I. Ficha de identificación: nombre del paciente, edad, sexo, peso (Kg).
- II. Datos de los fármacos empleados: nombres, dosis diaria y vía de administración, fecha de inicio y de terminación, así como el motivo de la prescripción.
- III. Datos relacionados con la probable reacción adversa: tipo de reacción, fecha de inicio y de terminación, tipo de desenlace.
- IV. Apartado de observaciones.

Cada sospecha de reacción adversa se evaluó conforme al protocolo de Karch y Lasagna para la confirmación de reacción adversa. Este análisis fue realizado por un médico con formación en fármaco epidemiología, un farmacólogo y dos internistas.

Dependiendo de la gravedad de la reacción adversa, se decidió la suspensión del fármaco en forma definitiva o únicamente en forma transitoria mientras mejoraba el cuadro clínico.

También de la gravedad de la reacción dependió la decisión de hospitalizar al paciente.

Una vez que se detectó una reacción adversa se realizó el seguimiento del paciente hasta su resolución por parte del grupo de investigadores.

En los casos en los la probable reacción adversa se asoció a la posibilidad de una interacción o toxicidad se aplicaron los siguientes criterios: a) en caso de interacción, se suspendió el fármaco que ocasionó la interacción y b) por toxicidad se suspendió la 4-Aminopiridina el tiempo necesario hasta llegar a los niveles terapéuticos.

## **EFFECTOS ADVERSOS.**

Es importante la identificación, el análisis completo, el seguimiento y la solución de los eventos adversos (EA) para la protección de los pacientes y de los investigadores, de acuerdo a la legislación vigente en nuestro país.

**EVENTO ADVERSO (EA).** Cualquier evento desagradable nocivo, o no intencional que presenta el paciente sujeto a la administración de un producto farmacéutico, que no necesariamente tiene una relación causal a dicho tratamiento. En esta definición se incluye también: 1) a los eventos que resulten del abuso, retiro o sobre dosificación del fármaco y 2) síntomas notificados por el paciente, signos detectados por el o los investigadores y desviaciones de la normalidad médicamente importantes en los resultados de los estudios para clínicos auxiliares.

### **EVENTO ADVERSO SURGIDO DURANTE O POR EL TRATAMIENTO.**

Un EA que se presenta por primera vez o que se incrementa en severidad o frecuencia después de la administración del agente en investigación. Esto incluye cualquier cambio de acuerdo a los hallazgos del examen físico basal o los resultados de los procedimientos para clínicos adyacentes, que sean clínicamente significativos y que requieran el diagnóstico o la intervención terapéutica más allá de la sola confirmación del problema.

Todos los eventos adversos considerados o no causalmente relacionados al medicamento en estudio se documentaron por el investigador que los detectó en la forma correspondiente incluyendo:

1. Descripción breve del evento.
2. Fecha de inicio y hora si es relevante.
3. Resultado, incluyendo la fecha de resolución cuando así sea.
4. Intensidad máxima del EA (ver definiciones en párrafos posteriores).

5. Seriedad del evento (ver después EA serio).
6. Acciones tomadas con respecto al fármaco en estudio u otras acciones necesarias relacionadas con el EA.
7. Causalidad del EA (ver definiciones en párrafos posteriores).

Como ya se comentó previamente, todos los EA se siguieron hasta su resolución o hasta que no hubo mejoría mayor (estabilización del EA). Los pacientes que abandonaron el estudio debido a un EA se siguieron hasta que se determinó el resultado final (resolución, estabilización, muerte) para que pudieran determinarse los detalles del EA.

#### **INTENSIDAD DE LOS EA.**

Se refiere a la intensidad con que el paciente y/o el investigador califican los EA que sufre el enfermo.

- 1 Leve: se presentan las alteraciones, pero se toleran fácilmente.
- 2 Moderado: las alteraciones sufridas son suficientes para provocar interferencia con actividades normales.
- 3 Severo. Las alteraciones incapacitan al paciente para hacer actividades normales.
- 4 Serio: ver después.

#### **CAUSALIDAD DE LOS EA.**

Se refiere a la relación mayor o menor que los EA tienen con la medicación en estudio.

- 1 Probable. Existe una relación del EA con el tiempo de administración del fármaco en estudio; no existen otros factores causales posibles. Hay recurrencia de los signos o síntomas al volver a administrar el fármaco.
2. Posible. Existe una relación del EA con el tiempo de administración del fármaco en estudio; pueden existir otros factores causales.

3. Poco posible. La relación del EA con el tiempo no existe o dudosa y/u otros factores cierta o probablemente fueron los causantes.

### **EFECTO ADVERSO SERIO.**

Es cualquier evento adverso que a cualquier dosis:

- De cómo resultado la muerte.
- Ponga en peligro la vida
- Requiera de la hospitalización del paciente o prolongue la estancia del paciente que ya se encuentra en el hospital.
- Orígene discapacidad / incapacidad persistente o significativa.
- Orígene una anomalía congénita o cáncer.
- Que requiera intervención médica o quirúrgica para prevenir secuelas permanentes.
- Desarrollo de dependencia o abuso del medicamento.

Una sobredosis se define como exposición sin un objetivo terapéutico específico a una dosis por lo menos del doble de la dosis diaria máxima indicada en el protocolo de estudio. También deben ser considerados los eventos médicos importantes que aunque no pongan en peligro la vida o puedan provocar la muerte u hospitalización inmediatamente, pero que puedan poner en riesgo al paciente o puedan poner en riesgo al paciente o puedan requerir de intervención para prevenir alguno de los resultados enlistados en la definición arriba mencionado. Estos deben ser considerados serios.

“Poner en peligro la vida” significa que el paciente está en riesgo inmediato de muerte por el efecto adverso que presentó. “Poner en peligro la vida” no significa que si un evento adverso se hubiera presentado en forma más severa pudiera haber provocado la muerte.

El tratamiento ambulatorio en una sala de emergencia no es por sí mismo un evento adverso serio, aunque los motivos para ello si puedan serlo (por ejemplo, bronco espasmo, edema laríngeo). Las admisiones al hospital y/o cirugías programadas antes durante el estudio no se consideran eventos adversos si la enfermedad existía antes de que el paciente fuera reclutado en el estudio siempre que no se haya deteriorado durante el estudio.

Ejemplos de tales eventos adversos son el tratamiento intensivo en una sala de urgencias o en el hogar de bronco espasmo alérgico; discrasias sanguíneas o convulsiones en la que puede no necesitarse hospitalización.

Un evento adverso que cumpla con uno o más de estos criterios debe ser reportado como un evento adverso serio, independientemente de la dosis del fármaco administrada aún si es el resultado de una interacción o un abuso del fármaco.

#### **PROCEDIMIENTOS ANTE LA PRESENCIA DE EVENTOS ADVERSOS.**

Se solicitó a los pacientes a que notificaran de manera espontánea los EA surgidos con el tratamiento. Cada EA que se notificó por el paciente fue registrado, independientemente de su seriedad, severidad o la supuesta relación con el tratamiento en estudio. Siempre que fue posible se determinaron diagnósticos, cuando los signos y síntomas se debieron a una etiología común (Ej. Rinitis) o en su caso la sintomatología per se (tos, náusea, vómito).

El investigador responsable emitió y notificó su opinión acerca de la relación de los EA y el tratamiento en estudio. En el caso de EA serios atribuibles al fármaco, se suspendió inmediatamente. Cuando los EA fueron de menor magnitud se determinó la continuación del fármaco de acuerdo a los siguientes lineamientos: 1) EA tolerables por el paciente y estudios para clínicos sin alteraciones; 2) EA tolerables por el paciente y estudios para clínicos con alteraciones no mayores de 1 desviación estándar de los parámetros normales (con mejoría progresiva o manteniendo sin cambios de ambas condiciones). La suspensión

del medicamento se hizo de acuerdo a: 1) cuando los EA fueron intolerables para el paciente aunque los estudios para clínicos se mantuvieron dentro de límites normales; 2) EA tolerables por el paciente y estudios para clínicos con alteraciones superiores a 1 desviación estándar de los parámetros normales y con incremento durante el seguimiento; 3) estudios para clínicos dentro de la normalidad con EA tolerables a juicio del paciente pero de acuerdo a la opinión del investigador pongan en riesgo la salud del paciente Ej. vómito persistente que eventualmente pueda llevar a deshidratación e impida la alimentación adecuada del paciente inclusive con pérdida de peso secundaria.

En todos los casos, se siguieron todos los EA surgidos por el tratamiento, hasta su resolución o hasta alcanzar un punto final clínico estable. Se registraron todas las evaluaciones requeridas para el manejo del EA, así como el resultado final del mismo (ver forma de reporte de EA).

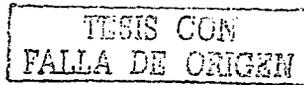
#### **ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.**

#### **ANÁLISIS DE SEGURIDAD.**

Se determinó el número total de eventos adversos surgidos con el tratamiento, la tasa de retiros debido a ellos, y tanto los parámetros de laboratorio como la exploración física alteradas. Se resumieron los EA y se tabularon de acuerdo a la magnitud de los mismos, y se clasificaron de acuerdo a aparatos y sistemas. Los EA que se consideraron relacionados al tratamiento bajo estudio, EA serios y aquellos que provocaron que el paciente se retirara del estudio se presentan por separado.

#### **IMPLICACIONES ÉTICAS.**

El presente proyecto se ajustó a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones así como a lo estipulado en la Ley General de salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos. Se anexa a un instructivo en donde se



especifican en lenguaje claro y sencillo los objetivos del proyecto, los beneficios y riesgos esperados con el fármaco y la manera en que participarán los pacientes, haciendo hincapié que en caso de solicitar su separación del estudio, no influirá en la atención médica que sea necesaria. Al final del instructivo se anexa la hoja de consentimiento informado que incluye un resumen de lo anotado en el instructivo, también en lenguaje claro y sencillo, y un espacio en donde el paciente acepta participar en el proyecto, anotándose nombre y firma (huella digital) del paciente, de un testigo y del investigador responsable (anexo 8).

#### **RECURSOS HUMANOS.**

Un investigador responsable y 10 investigadores asociados (2 neurólogos [1 clínico y 1 neurofisiólogo], 2 urólogos, 3 internistas, 2 farmacólogos, 1 cardiólogo, 1 neumólogo, 1 fármaco-epidemiólogo y 1 monitor).

#### **RECURSOS MATERIALES.**

Dos consultorios, un equipo de electrofisiología para potenciales evocados somato-sensoriales y motores, y electromiografía; un equipo para Urodinamia, una computadora para la captación, procesamiento y análisis de datos, papel y disquetes para registros electrofisiológicos, agujas para estudios electrofisiológicos. El fármaco en estudio 4-AP y placebo con las mismas características para presentación oral.

## RESULTADOS:

Se incluyeron 24 pacientes con diagnóstico de lesión traumática crónica de médula espinal. A su ingreso al estudio, se les asignó un código de acuerdo a una tabla de números aleatorios para recibir tratamiento inicial con placebo o 4-Aminopiridina (4-AP). El código asignado era desconocido por los investigadores y solo fue abierto en caso de eventos adversos (EA) serios.

En todos los pacientes se inició con un periodo de lavado de 2 semanas con placebo, y después se les administraron dosis en aumento del fármaco o placebo, de acuerdo al esquema diseñado para la administración del fármaco (tabla 2).

Durante el tiempo de duración del estudio, se llevó una vigilancia estrecha de los efectos secundarios de la 4-AP en todos los pacientes por lo que se logró detectar en forma oportuna casi todos los eventos adversos. Se revisaron todos los EA al final del periodo de tratamiento (tabla 3), y se hizo un análisis fármaco-vigilancia de acuerdo al código de cada paciente para determinar si la presencia de éstos estaba asociada a la ingesta de la 4-AP según el esquema de tratamiento establecido.

Se registraron 56 EA en 21 (87.5%) de los 24 pacientes incluidos en el estudio. De los 56 EA, 26 fueron asociados a la 4-AP (46.34%) entre los que se encuentran boca seca, mareo, náuseas, gastritis, parestesias (bucales o periféricas), trastornos del sueño, ansiedad, cefalea, calambres, alteraciones de la memoria, sabor amargo de boca y parestesias dolorosas generalizadas. Se registraron 30 (53.66%) EA asociados con placebo, de los cuales 7 (12.5%) estuvieron asociados solo a la ingesta del placebo que fueron diaforesis, dolor abdominal tipo cólico fosfenos e hiperfagia. Después del análisis fármaco-vigilancia de estos eventos se pudo establecer una relación de causalidad con el medicamento que nos deja una relación definitiva del evento en 3 (11.53%), probable en 20 (76.92%) y posible en

1 (3.84%). En dos (7.69%) de las reacciones adversas, la asociación con la administración de la 4-AP fue dudosa (tabla 4).

Además se determinaron las alteraciones de laboratorio que se presentaron en los pacientes (Tabla-5), de las que la elevación de la ALT en 19 pacientes (79.1 %) fue la más frecuente, en segundo lugar la AST en 13 pacientes (54.1%) y la FA en 13 pacientes (54.1%) y en tercer lugar la CPK en 11 pacientes (45.8%), que regresaron a niveles de normalidad al final del tratamiento, y no alcanzaron niveles que justificaran la suspensión del medicamento, ya que en promedio se elevaron en 2 a 3 veces el valor normal. Solo en un paciente, la CPK se elevó a más de 800 UI/mL. Se encontró también, en forma consistente, elevación de triglicéridos en 5 pacientes (20.83%) que descendieron a partir de la penúltima semana de la dosis de sostén de la 4-AP, por lo que se consideraron independientes de la ingesta de la 4-AP. Hubo Trombocitopenia solo en uno de los pacientes que persistió hasta el final del estudio. En ningún paciente la Trombocitopenia fue tan severa como para suspender el tratamiento.

De todos los casos en los que se presentó uno o más eventos adversos, solo en un caso se presentó un evento adverso mayor (espasmo poplíteo derecho), que justificó la suspensión del tratamiento, y que no condicionó secuelas en el paciente.

## DISCUSIÓN.

Con los datos presentados en este estudio podemos concluir que el uso de la 4-AP es seguro para el manejo de las lesiones traumáticas crónicas de la médula espinal.

Solo se presentó un evento adverso serio que hizo necesaria la suspensión del tratamiento, este tipo de eventos no se había reportado en series previas. El evento se trató de un espasmo poplíteo que no dejó secuelas en el paciente ni puso en riesgo su vida.

En cuanto al resto de eventos adversos, la mayoría fueron leves y la mayoría ya descritos previamente. También se encontraron síntomas no descritos en otros estudios como pirosis, alteraciones en la memoria, boca amarga, dolor punzante generalizado y calambres. Ninguno de los síntomas modificó el apego al tratamiento en los pacientes. Estos hallazgos son consistentes con lo descrito previamente en los estudios donde se ha utilizado en forma crónica la 4-AP por vía oral en la presentación utilizada en este trabajo.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, a pesar de que fue muy frecuente la elevación de enzimas hepáticas y musculares, solo en un caso se elevó la CPK en forma importante, sin sintomatología asociada. Esta elevación persistió hasta la 7ª semana del placebo.

Llama la atención la Trombocitopenia que se presentó hasta en el 50% de los pacientes, y que solo en uno de los casos se consideró importante y en relación con la ingesta de la 4-AP, y que remitió al final del tratamiento. Nunca se presentó un grado severo de Trombocitopenia que hiciera necesaria la suspensión del tratamiento, sin embargo si es recomendable mantener vigilancia estrecha de la biometría hemática en estos pacientes para detectar esta y otras alteraciones que se pudieran asociar a la ingesta de 4-AP y que pudieran incrementar la morbimortalidad en estos pacientes.

La elevación de los triglicéridos en un inicio se consideró como parte de los EA de la 4-AP y en ninguno de los casos fue severa, ni se asoció con incremento en el riesgo de

complicaciones agudas graves (como pancreatitis aguda). Al final del análisis de los EA, se consideró que ninguno de los eventos de elevación de triglicéridos se asoció a la ingesta de la 4-AP ya que el comportamiento de estas elevaciones fue independiente de los niveles del fármaco.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCLUSIONES.

El uso de la 4-AP por tiempo prolongado es seguro en los pacientes con LTME crónica. La frecuencia con la que produce EA serios es muy baja de 1.78% y aunque en este estudio fue causa de suspensión del tratamiento, el evento no puso en riesgo la vida del paciente. El tratamiento con 4-AP se asocia frecuentemente a EA leves, pero a pesar de esto no se modifica la tolerancia y el apego al mismo.

Es importante asentar el cuidado y vigilancia estrecha que se tuvo con estos pacientes, y que influyó en los resultados, pues la detección oportuna de efectos adversos hizo que éstos no llegaran a ser lo suficientemente serios como para suspender el tratamiento.

La vigilancia debe extenderse a las pruebas de función hepática, perfil de lípidos, biometría hemática y enzimas musculares, que fueron las alteraciones más importantes encontradas en nuestros pacientes, que aunque no fueron serias, si pueden llegar a ser causa de suspensión del tratamiento en individuos susceptibles.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

<b>TABLA 1.</b>			
<b>NIVEL NEURAL ESCALA DE DETERIORO DE ASIA</b>			
	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
	<b>(n)</b>	<b>(n)</b>	<b>(n)</b>
<b>CERVICAL (C2-T1)</b>	4	4	4
<b>TORÁCICO (T2-T10)</b>	4	4	4
<b>LUMBOSACRO (T11-S5)</b>	4	4	4

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TABLA 2. ESQUEMA DE DOSIFICACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE LA 4-AMINOPIRIDINA.**

Dosis	Mañana Envoltura amarilla	Mediodía Envoltura roja	Noche Envoltura azul
5mg	1.0	0.0	0.0
10mg	1.0	0.0	1.0
15mg	1.0	1.0	1.0
20mg	1.1	1.0	1.0
25mg	1.1	1.0	1.1
30mg	1.1	1.1	1.1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 3. Efectos Adversos de 4-Aminopiridina**

Signos o síntomas	Frecuencia (4-AP)		Frecuencia Placebo	
	Nº	%	Nº	%
Boca seca	5	8.92	3	5.35
Mareo	3	5.35	4	7.19
Náusea	3	5.35	4	7.19
Gastritis	3	5.35	1	1.78
Parestesias (bucales o periféricas)	3	5.35	2	3.57
Trastornos del sueño	1	1.78	4	7.19
Ansiedad	1	1.78	3	5.35
Cefalea	1	1.78	2	3.57
Espasmo Poplíteo	1	1.78	0	0
Calambres	1	1.78	0	0
Alteraciones de la memoria	1	1.78	0	0
Saliva espesa	1	1.78	0	0
Sabor amargo de boca	1	1.78	0	0
Dolor punzante generalizado	1	1.78	0	0
Diaforesis	0	0	2	3.57
Distensión abdominal	0	0	1	1.78
Dolor tipo cólico	0	0	1	1.78
Fosfenos	0	0	1	1.78
Hiperfagia	0	0	1	1.78
Ardor de ojos	0	0	1	1.78
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>46.34</b>	<b>30</b>	<b>53.66</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 4. Asociación de causalidad de los eventos adversos con la 4-AP**

<b>Escala de probabilidad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Definitiva</b>	3	11.53
<b>Probable</b>	20	76.92
<b>Posible</b>	1	3.84
<b>Dudosa</b>	2	7.69
<b>Total</b>	26	100

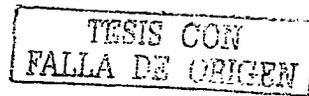
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 5. Alteraciones de laboratorio asociadas a la ingesta de 4-Aminopiridina**

No (%) de pacientes	Alteración de laboratorio	Dosis de 4-AP (mg)	Desenlace
2 (8.33)	Trombocitosis	30	Continuó con trombocitosis aun con placebo
3 (12.5)	↑ ALT, AST, FA	25	Regresó a la normalidad a la 3a semana de placebo.
5 (20.8)	↑ Triglicéridos	25	Se mantuvo hasta la penúltima semana de la dosis de sostén de la 4-AP.
6 (25)	↑ ALT	10	Continuó elevada hasta la última semana de la dosis de 4-AP
10 (41.6)	↑ ALT, AST y FA	30	Se normalizaron a la 13a semana de tratamiento
11 (45.8)	↑ CPK	25	Continuó elevada hasta la 7a semana de tratamiento
12 (50)	Trombocitopenia	10	Continuó hasta finalizar el estudio.

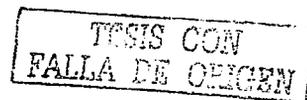
## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berkowits M. Assessing the socioeconomic impact of improved treatment of head and spinal cord injuries. *J Emerg Med* 1993; 11 (Suppl1): 63-67
2. Bever CT Jr, Young D, Anderson PA, Krumholz A, Conway K, Leslie J, Eddington N, Plaisance KI, Panitch HS, Dhib-Jalbut S, et al. The effects of 4-aminopyridine in multiple sclerosis patients: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, concentration-controlled, crossover trial. *Neurology* 1994; 44:1054-1059
3. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: Normal values and relationship to Age and Sex. *Am Rev Resp Dis* 1969; 31: 696-702
4. Blight AR, Gruner JA. Augmentation by 4-aminopyridine of vestibulospinal free fall responses in chronic spinal-injured cats. *J Neurol Sci* 1987; 82: 145-159
5. Blight AR, Toombs JP, Bauer MS, Bauer JP, Widmer WR. The effects of 4-aminopyridine on neurological deficits in chronic cases of traumatic spinal cord injury in dogs: A phase I clinical trial. *J Neurotrauma* 1991; 8: 103-118
6. Blight AR, Toombs JP, Bauer MS, Widmer WR. The effects of 4-aminopyridine on neurological deficits in chronic cases of traumatic spinal cord injury in dogs: a phase I clinical trial. *J Neurotrauma* 1991; 8: 103-119
7. Blight AR. Delayed demyelination and macrophage invasion: A candidate for secondary cell damage in spinal cord injury. *Cent Nerv Sys Trauma* 1985; 2: 299-315
8. Blight AR. Effect of 4-aminopyridine on axonal conduction-block in chronic spinal cord injury. *Brain Res Bull* 1989; 22: 47-52
9. Blumer CE, Quine S. Prevalence of spinal cord injury: An international comparison. *Neuroepidemiolgy* 1995, 14: 258-268

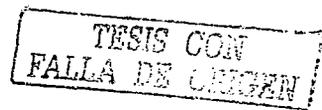


10. Bowe CM, Kocsis JD, Targ EF, Waxman SG. Physiological effects of 4-aminopyridine on demyelinated mammalian motor and sensory fibers. *Ann Neurol* 1987; 22: 264-268
11. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, Eisenberg HM, Flamm E, Leo-Summers L, Maroon J, Marshall LF, Perot PL Jr, Piepmeier J, Sonntag VK, Wagner FC, Wilberger JE, Winn HR. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1405-1411
12. Bracken MB, Freeman DH, Hellenbrand K. Incidence of acute traumatic hospitalized cord injury in the United States, 1970-1977. *Am J Epidemiol* 1981; 133: 615-622
13. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Baskin DS, Eisenberg HM, Flamm E, Leo-Summers L, Maroon JC, Marshall LF, Perot PL Jr, Piepmeier J, Sonntag VK, Wagner FC, Wilberger JL, Winn HR, Young W. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. *J Neurosurg* 1992; 76: 23-31
14. Brackett NL, Lynne CM, Weizman MS, Bloch WE, Abae M. Endocrine profiles and semen quality of spinal cord injured men. *J Urol* 1994; 151: 114-119
15. Bunge RP, Puckett WR, Becerra JL, Marcillo A, Quencer RM. Observations on the pathology of human spinal cord injury. A review and classification of 22 new cases with details from a case of chronic cord compression with extensive focal demyelination. In: *Advances in Neurology*, F.J. Seil (Ed.) Vol 59 Raven Press Ltd. New York, 1993
16. Burney RE, Maio RF, Maynard F, Karunas R. Incidence, characteristics, and outcome of spinal cord injury at trauma centers in North America. *Arch Surg* 1993, 128: 596-599
17. Clements JA, Heading RC, Nimmo WS, Prescott LF. Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man. *Clin Pharmacol Ther* 24: 420-431, 1978

18. Davis FA, Stefoski D, Rush J. Orally administered 4-aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1990; 27: 186-192
19. De Vivo MJ, Kartus PL, Stover SL, Fine RR. Benefits of early admission to an organized spinal cord injury care system. *Paraplegia* 1990, 28: 545-555
20. De Vivo MJ, Richards JS, Stover SL, Go BK. Spinal cord injury: rehabilitation adds life to years. *West J Med* 1991, 154: 602-606
21. Ditunno JF, Formal CS. Chronic spinal cord injury. *N Engl J Med* 1994, 330: 550-556
22. Eisenberg MG, Tierney DO. Changing demographic profile of the spinal cord injury population: Implications for health care support systems. *Paraplegia* 1985; 23: 335-343
23. Evenhuis J, Agoston S, Salt PJ, de Lange AR, Wouthuyzen W, Erdmann W. Pharmacokinetics of 4-aminopyridine in human volunteers. A preliminary study using a new GLC method for its estimation. *Br J Anaesth* 1981; 53: 567-570
24. Fealey RO, Szurszewski JH, Merritt JL, DiMagno EP. Effect of traumatic spinal cord transection on human upper gastrointestinal motility and gastric emptying. *Gastroenterology* 1984; 87: 69-75, 1984
25. Fehlings MG, Nashmi R. Assessment of axonal dysfunction in an in vitro model of acute compressive injury to adult rat spinal cord axons. *Brain Res* 1995; 677: 291-299
26. Fishburn MJ, Marino RJ, Ditunno JF. Atelectasis and pneumonia in acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 197-200
27. Fujihara K, Miyoshi T. The effects of 4-aminopyridine on motor evoked potentials in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1998; 159: 102-106
28. García-López P, Pérez-Urizar J, Madrazo I, Guizar-Sahagún G, Castañeda-Hernández G. Oral paracetamol bioavailability in rats submitted to experimental spinal cord injury. *Biopharm Drug Disp* 18: 203-211, 1997



29. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal cord injury a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *New Engl J Med* 1991; 324: 1829-1838
30. Gruner JA, Yee AK. 4-Aminopyridine enhances motor evoked potentials following graded spinal cord compression injury in rats. *Brain Res* 1999; 816: 446-456
31. Guízar-Sahagún G, Castañeda-Hernández G, García López P, Franco-Bourland R, Grijalva I, Madrazo I. Pathophysiological mechanisms involved in systemic and metabolic alterations secondary to spinal cord injury. *Proc West Pharmacol Soc* 1998; 41: 237 -240
32. Haghighi SS, Pugh SL, Pérez-Espejo MA, Oro JJ. Effect of 4-aminopyridine in acute spinal cord injury. *Surg Neurol* 1995; 43: 443-447
33. Hansebout RR, Blight AR, Fawcett S, Reddy K. 4-Aminopyridine in chronic spinal cord injury: a controlled, double-blind, crossover study in eight patients. *J Neurotrauma* 1993; 10: 1-18
34. Harvey C, Wilson SE, Green CG, Berkowitz M, Stripling TE. New estimates of the direct costs of traumatic spinal cord injuries: Results of a nationwide survey. *Paraplegia* 1992; 30: 834-850
35. Hayes KC, Blight AR, Allatt RO, Hamilton JT, Potter PJ, Brown WF, Wolfe OL, Hsieh JT, Lam S. Effects of intravenous 4-aminopyridine on neurological function in chronic spinal cord injured patients: Preliminary observations. *Proc IBRO World Conf Neurosci*, 1991; 345 Abst: 53.27
36. Hayes KC, Blight AR, Potter PJ, Allatt RO, Hsieh JT, Wolfe OL, Lam S, Hamilton JT. Preclinical trial of 4-aminopyridine in patients with chronic spinal cord injury. *Paraplegia* 1993; 31: 216-224



37. Hayes KC, Potter PJ, Wolfe OL, Hsieh JT, Delaney GA, Blight AR. 4-Aminopyridine-sensitive neurologic deficits in patients with spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1994a; 11: 433-446
38. Hayes KC. 4-Aminopyridine and spinal cord injury: A review. *Restor Neurol and Neurosci* 1994b; 6: 259-270
39. Ibarra LG, Donati SR, Contreras RV. Lesiones traumáticas de la médula espinal. Estudio epidemiológico. *Cirugía Med Urg* 1990; 15: 51-55
40. Kim YI, Goldner MM, Sander DB. Facilitatory effects of 4-aminopyridine on neuromuscular transmission in disease states. *Muscle Nerve* 1980; 3: 112-119
41. Krum H, Brown OJ, Rowe PR, Louis WJ, Howes LG. Steady state plasma [3H]-noradrenaline kinetics in quadriplegic chronic spinal cord injury patients. *J Auton Pharmacol* 1990; 10: 221-226
42. Kurtzke JF. Epidemiology of the spinal cord injury. *Exp Neurol* 1975, 48: 163-236
43. Lundh H, Nilsson O, Rosen I. Effect of 4-aminopyridine in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 171-175
44. McMichan JC, Michel L, Westbrook PR. Pulmonary function following traumatic quadriplegia. *JAMA* 1980; 243: 528-531
45. Mei-Sheng D, Shepard MJ, Wilberger JE, Bracken MB. The effectiveness of surgery on the treatment of acute spinal cord injury and its relation to pharmacological treatment. *Neurosurgery* 1994, 35:240-249
46. Metezeau P, Desban M. Botulinum toxin type A: kinetics of calcium dependent paralysis of the neuromuscular junction and antagonism by drugs and animal toxins. *Toxicon* 1982; 20: 649-654

47. Molgo J, Lundh H, Thesleff S. Potency of 3,4-diaminopyridine and 4-aminopyridine on mammalian neuromuscular transmissions and the effect of pH changes. *Eur J Pharmac* 1980; 61: 25
48. Murphy KP, Opitz JL, Cabanela ME, Ebersold MJ. Cervical fractures and spinal cord injury: Outcome of surgical and non surgical management. *Mayo Clin Proc* 1990, 65: 949-959
49. Murray NMF, Newsom-Davis J. Treatment with oral 4-aminopyridine in disorders of neuromuscular transmission. *Neurology* 1981; 31: 265-271
50. Naftchi EN, Richardson JS. Autonomic dysreflexia: pharmacological management of hypertensive crises in spinal cord injured patients. *J Spinal Cord Med* 1997; 20: 355-360
51. Nockels R, Young W. Pharmacologic strategies in the treatment of experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1992; 9 Suppl 1: S211-S217
52. Norris JP, Staskin DR. Historia, exploración física y clasificación de la disfunción neurógena de la micción. *Clínica de Urología de Norteamérica, Urodinámica II, Vol 3. McGraw Hill / Interamericana, México DF, 1996, pp. 351-357*
53. Osselton JW (Ed). *Clinical Neurophysiology. EMG, nerve conduction and evoked potentials. Butterworth/Heinemann, Oxford 1995.*
54. Perez-Espejo MA, Haghighi SS, Adelstein EH, Madsen R. The effects of taxol, methylprednisolone, and 4-aminopyridine in compressive spinal cord injury: a qualitative experimental study. *Surg Neurol* 1996; 46: 350-357
55. Polman CH, Bertelsmann FW, de Waal R, van Diemen HA, Uitdehaag BM, van Loenen AC, Koetsier JC. 4-Aminopyridine is superior to 3,4-diaminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994; 51: 1136-1139

56. Potter PJ, Hayes KC, Hsieh JT, Delaney GA, Segal JL. Sustained improvements in neurological function in spinal cord injured patients treated with oral 4-aminopyridine: three cases. *Spinal Cord* 1998a; 36: 147-155
57. Potter PJ, Hayes KC, Segal JL, Hsieh JT, Brunnemann SR, Delaney GA, Tierney DS, Mason D. Randomized double-blind crossover trial of fampridine-SR (sustained release 4-aminopyridine) in patients with incomplete spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1998b; 15: 837-849
58. Pratt K, Toombs JP, Widmer WR, Borgens RB. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of 4-aminopyridine following intravenous injection and metered intrathecal delivery in canines. *J Neurotrauma* 1995; 12: 23-39
59. Price C, Makintubee S, Herndon W, Istre GRTI. Epidemiology of traumatic spinal cord injury and acute hospitalization and rehabilitation charges for spinal cord injuries in Oklahoma, 1988-1990. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 37-47
60. Qiao J, Hayes KC, Hsieh JT, Potter PJ, Delaney GA. Effects of 4-aminopyridine on motor evoked potentials in patients with spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1997; 14: 135-149
61. Rajendran SK, Reiser JR, Bauman W, Zhang RL, Gordon SK, Korsten MA. Gastrointestinal transit after spinal cord injury: effect of cisapride. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1614-1617
62. Renwick AG, Ashan CH, Challenor VF, Daniels R, Macklin BS, Waller DG, George CF. The influence of posture on the pharmacokinetics of orally administered nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 332-336

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

63. Salgado-Ceballos H, Guízar Sahagún G, Feria Velasco A, Grijalva I, Espitia L, Ibarra A, Madrazo I. Spontaneous long-term remyelination after traumatic spinal cord injury in rats. *Brain Res* 1998; 782: 126-135
64. Saltztein RJ, Mustin E, Koch TR. Gut hormone release in patients after spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74: 339-
65. Segal JL, Brunnemann SR. 4-Aminopyridine improves pulmonary function in quadriplegic humans with long-standing spinal cord injury. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 415-423
66. Segal JL, Brunnemann SR. Clinical pharmacokinetics in patients with spinal cord injuries. *Clinical Pharmacokinetics* 1989; 17: 109-129
67. Sherratt RM, Bostock H, Sears TA. Effects of 4-aminopyridine on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *Nature* 1980; 283: 570-572
68. Shi R, Kelly TM, Blight AR. Conduction block in acute and chronic spinal cord injury: different dose-response characteristics for reversal by 4-aminopyridine. *Exp Neurol* 1997; 148: 495-501
69. Stefoski O, Oavis FA, Faut M, Schauf. 4-Aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. *Ann Neurology* 1987; 21: 71-77
70. Stefoski O, Oavis FA, Fitzsimmons WE, Luskin SS, Rush J, Parkhurst GW. 4-Aminopyridine in multiple sclerosis: prolonged administration. *Neurology* 1991; 41: 1344-1348
71. Tasaki I. *Nervous Transmission*. Thomas, Springfield, IL, 1953
72. Uges DRA, Bouma P. Liquid-chromatographic determination of 4-aminopyridine in serum, saliva and urine. *Clin Chem* 1981; 27: 437-440

73. Uges DRA, Sohn VJ, Greijdanus B, Scaf AHJ, Agoston S. 4-aminopyridine kinetics. Clin Pharmacol Ther 1982; 31: 587-593
74. Van Diemen HA, Polman CH, Koetsier JC, Van Loenen AC, Nauta JJ, Bertelsmann FW. 4- Aminopyridine in patients with multiple sclerosis: dosage and serum level related to efficacy and safety. Clin Neuropharmacol 1993; 16: 195-204
75. Walker JB, Harris M. GM-1 ganglioside administration combined with physical therapy restores ambulation in humans with chronic spinal cord injury. Neurosci Lett 1993; 161:174-178
76. Watanabe T, Rivas DA, Chancellor MB. Urodinámica de las lesiones de la médula espinal. Clínica de Urología de Norteamérica, Urodinámica II, Vol 3. McGraw Hill/Interamericana, México DF, 1996, pp. 473-487
77. Waxman S. Aminopyridine and the treatment of spinal cord injury. J Neurotrauma 1993; 10:14-19
78. Wesseling H, Agoston S. Effects of 4-aminopyridine in elderly patients with Alzheimer's disease. New Eng J Med 1984; 310: 988-989
79. Wilberger JE. Diagnosis and management of spinal cord trauma. J Neurotrauma 1991 8:S21-S28
80. Yamasaki M, Komura T, Tahara Y, y cols. Peak oxygen uptake and respiratory function in persons with spinal cord injury. Appl Human Sci 1996; 15: 13-17

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

CASO N° \_\_\_\_\_

### **SOSPECHA DE REACCION ADVERSA**

**I. Descripción:** (colocar el código internacional que corresponde al órgano de la reacción adversa)

1. Sistema Nervioso central y periférico: \_\_\_\_\_ código \_\_\_\_\_
2. Gastrointestinales: \_\_\_\_\_ código \_\_\_\_\_
3. Hígado y vías biliares: \_\_\_\_\_ código \_\_\_\_\_
4. Sistema urinario: \_\_\_\_\_ código \_\_\_\_\_
5. Otro: \_\_\_\_\_ código: \_\_\_\_\_

**II. Definir la reacción:** (colocar el código internacional que corresponde al órgano y a la reacción)

Signos y síntomas	Código del órgano	Código de la reacción	Fecha de		Intensidad de la reacción (leve, moderada, severa)*	Tipo de sospecha **
			Inicio	Final		

\*Leve (1), moderada (2), severa (3)

\*\*Confirmada (1), dudosa (2)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



VIII. Tratamiento de la reacción adversa:

- a) Farmacológico \_\_\_\_\_
- b) No farmacológico \_\_\_\_\_

Especificar:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 7

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A 4 AMINOPIRIDINA

NOMBRE DEL PACIENTE _____		
SEXO _____	EDAD _____	PESO (Kg) _____

FARMACO (S)	Dosis diaria y vía de admón.	Fecha Comienzo	Final	Motivo de la prescripción

REACCIONES	Fecha Comienzo	Final	Desenlace (Ejemplo: muerte, recuperado, secuelas, etc.)

OBSERVACIONES PERSONALES

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS**

NÚMERO \_\_\_\_\_

FECHA DE LA NOTIFICACION: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
                                          día mes año

PACIENTE: INICIALES: \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_

PESO \_\_\_\_\_

REACCION: FECHA DE INICIO \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
                                          día mes año

FINAL \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
                  día mes año

DESENLACE \_\_\_\_\_

CAUSA DE MUERTE \_\_\_\_\_

N°. DE REACCIONES \_\_\_\_\_

N°. DE FÁRMACOS \_\_\_\_\_

OTRAS: DEMANDA ASISTENCIA \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO \_\_\_\_\_

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS \_\_\_\_\_

FACTORES CONTRIBUTIVOS \_\_\_\_\_

VALORACIÓN: ALGORITMO \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

GRAVEDAD \_\_\_\_\_

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **INFORMACION PARA COMPLETAR EL FORMATO DE REACCIÓN ADVERSA**

1. Número: numeración progresiva.

2. Paciente:

Las iniciales se colocarán empezando por el nombre, seguida de los apellidos.

Edad se recolectará en años cumplidos.

Sexo, se catalogará en 1=mujer y 2=hombre.

Peso en kilogramos.

3. Reacción:

Fecha de inicio y final, se empezará por el día, seguido del mes y el año.

Desenlace: se codificará: 0 desconocido

1 recuperado sin secuelas

2 recuperado con secuelas

3 hasta ahora sin recuperación

4 muerte por causa de la reacción

5 muerte (el fármaco pudo haber contribuido)

6 muerte (no relacionada con el fármaco)

Causa de muerte: siempre que se codifique "4", "5" o "6" en el desenlace, también la causa de la muerte será según el código del diccionario de la OMS.

Nº. de reacciones: numérico, de un dígito.

Nº. de fármacos: numérico, de dos dígitos.

4. Otras:

Demanda asistencial:

0 desconocida

1 extrahospitalaria

2 urgencias hospitalarias

3 ingreso al hospital

4 prolongación de la hospitalización

Tratamiento: indicar el tipo de tratamiento que necesitó la reacción adversa.

0 desconocido

1 higiénico-dietético

2 farmacológico

3 quirúrgico (incluye colocación de marcapaso)

4 terapia invasiva no quirúrgica (intubación, angioplastia)

5 transfusión

6 terapia física (diálisis, rehabilitación)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Exploraciones complementarias: el primer dígito los valores codificables son:**

- 0 no refuerza la relación causal
- 1 refuerza la relación causal

**Para el segundo dígito son:**

- 0 desconocido o no hay
- 1 pruebas bioquímicas y hematológicas
- 2 pruebas anatomopatológicas ((biopsia, citología, necropsia)
- 3 pruebas radiológicas
- 4 pruebas de alergia
- 5 endoscopia
- 6 otras

**Factores contributivos: se utilizan los códigos del diccionario de términos de la OMS.**

**5. Valoración: Algoritmo, cada dígito corresponde a los campos de:**

- secuencia temporal
- conocimiento previo
- efecto de retirada del fármaco
- efecto de la reexposición
- existencia de causas alternativas

**Gravedad: para otorgar la categoría hay que tomar en cuenta la intensidad, la duración y el contexto general en que se ha producido.**

- 1 leve
- 2 moderada
- 3 grave
- 4 mortal

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

