



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“ ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA EN ANTIBACTERIANOS
DE USO FRECUENTE. EVALUACIÓN PROSPECTIVA EN UNA
CLÍNICA DEL DISTRITO FEDERAL”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGA

P R E S E N T A :

WENDY MARTÍNEZ BECERRIL

ASESORES:

M. EN F.C. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

M. EN F.C. RICARDO OROPEZA CORNEJO

CUAUTITLÁN IZCALI, EDO. DE MÉX. AGOSTO DE 2004



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.

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



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
ESTADO DE QUERÉTARO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Estudio de Farmacovigilancia en Antibacterianos de Uso Frecuente.

Evaluación Prospectiva en una Clínica del Distrito Federal.

que presenta la pasante: Wendy Martínez Becerril

con número de cuenta: 9407604-6 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 VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 19 de Junio de 2003

PRESIDENTE Q.F.I. Andrea A. Becerril Osnaya

VOCAL M. en F. C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

SECRETARIO Q.F.I. Guadalupe Koizumi Castro

PRIMER SUPLENTE Q.F.B. Gabriela Escalante Reynoso

SEGUNDO SUPLENTE M. en F. C. Beatriz de Jesús Maya Monroy

A Dios:

Por permitirme llegar a esta meta,
por las cosas buenas y también
por los obstáculos
que me han hecho crecer.

A mi padre

Por los consejos y la confianza,
por ser el símbolo de disciplina y
guía que cada hogar necesita.

A mi madre

Por el cariño, por los consejos,
los desvelos y sacrificios.

A los dos de igual forma por ser mis guías y por la invaluable herencia que me han dejado, que es mi formación como ser humano y profesionista.

A Carlos

Por el amor, el apoyo,
por soportar mi mal genio,
y sobre todo porque eres
quien me hace ser la persona
más feliz, ya que por eso
te elegí como mi pareja para
toda la vida.

A César, Ivonne y Goyo por todos los momentos compartidos, por la ayuda, la confianza y por lo que son "mis hermanos".

A mi hermano Oscar

Por tu valor, por el recuerdo
de todos los momentos que Dios
nos regaló a tu lado, por haber sido
una excelente persona. Y porque
parte de este trabajo también es tuyo.

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM:

Por haberme brindado la oportunidad de cursar el bachillerato y sobre todo, por la formación como profesionista que me ha dado.

A la maestra Marú:

Por ser mi guía y consejera, por la confianza dada y, por el optimismo y tiempo brindados.

Al maestro Ricardo:

Por el apoyo y consejos, por la confianza dada, y por el tiempo brindado.

Al hospital ABC y a la clínica Brimex:

Por las facilidades y confianza otorgadas para la realización de éste trabajo.

A los Sinodales:

Por los consejos y el tiempo cedido.

INDICE

Página

Indice de tablas

Indice de esquemas y figuras

Indice de gráficos

Introducción

Objetivo

1.0. GENERALIDADES.....	1
1.1. FARMACOEPIDEMIOLOGÍA.....	1
1.1.1. Estudios de Utilización de Medicamentos.....	4
1.1.1.1. Tipos de Estudios de Utilización de Medicamentos.....	5
1.1.1.2. Métodos de Estudios de Utilización de Medicamentos.....	6
1.1.2. Farmacovigilancia.....	9
1.2. REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS.....	10
1.2.1. Factores que Predisponen a la Aparición de Reacciones Adversas	12
1.2.2. Clasificación y Descripción de las Reacciones Adversas.....	14

INDICE

	Página
1.3. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	29
1.3.1. Efectos de las Interacciones Farmacológicas.....	32
1.3.1.1. Interacciones entre Fármacos a Nivel de la Absorción.....	33
1.3.1.2. Interacciones entre Fármacos a Nivel de la Distribución.....	34
1.3.1.3. Interacciones entre Fármacos en el Metabolismo.....	37
1.3.1.4. Interacciones entre Fármacos en la Excreción.....	39
1.4. MÉTODOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	41
1.4.1. Clasificación de los Estudios Epidemiológicos.....	42
1.4.1.1. Estudios Epidemiológicos Conforme a Factores Controlados o no por el Investigador	42
1.4.1.2. Estudios Epidemiológicos Tomando la Variable Tiempo.....	43
1.4.2. Métodos de Farmacovigilancia.....	45
1.4.2.1. Sistemas de Notificación Voluntaria.....	47
1.4.2.2. Métodos de Vigilancia Intensiva.....	50
1.4.2.3. Estudios Transversales.....	51
1.4.2.4. Estudios Caso-Control.....	52

INDICE

	Página
1.4.2.5. Estudios de Cohorte.....	53
1.4.2.6. Otros Métodos de Farmacovigilancia.....	54
1.5. FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO.....	56
1.6. ANTIBACTERIANOS	58
1.6.1. Clasificación de los Antibacterianos.....	60
1.6.2. Antibacterianos β - lactámicos	66
1.6.2.1. Penicilinas.....	66
1.6.2.2. Cefalosporinas.....	75
1.6.2.3. Carbapenems.....	80
1.6.2.4. Monobactams.....	83
2.0. METODOLOGÍA.....	86
3.0. RESULTADOS.....	88
4.0. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	107
5.0. CONCLUSIONES.....	111
Glosario.....	112
Anexo 1.....	121

INDICE

	Página
Anexo 2	122
Anexo 3	126
Anexo 4	128
Anexo 5	130
Anexo 6	137
Anexo 7	139
Anexo 8	150
Anexo 9	152
Anexo 10	153
Anexo 11	154

INDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Número de trabajos recuperados en la base de datos Medline mediante el descriptor "Pharmacoepidemiology".....	3
Tabla 2. Métodos de farmacovigilancia y sus fuentes de información....	46
Tabla 3. Comparación de las principales técnicas de detección de reacciones adversas a medicamentos.....	47
Tabla 4. Frecuencia en rango de edades (años) de los pacientes en estudio.....	89
Tabla 5. Antibacterianos β -lactámicos incluidos en el tratamiento de los pacientes en estudio.....	91
Tabla 6. Diagnósticos presentados por los pacientes en estudio	92
Tabla 7. Frecuencia de edades (años) de los pacientes relacionados con una reacción adversa de los pacientes en estudio.....	95
Tabla 8. Reacciones adversas presentadas por los pacientes.....	96

INDICE DE ESQUEMAS Y FIGURAS

	Página
Esquema 1. Diseño de estudios usados en la investigación epidemiológica	44
Figura 1. Sitios en los que actúan los antibacterianos.....	65
Figura 2. Ácido 6-aminopenicilánico.....	67
Figura 3. Síntesis de peptidoglucano.....	70
Figura 4. Transpeptidación.....	71
Figura 5. Estereomodelos de la penicilina y la D-alanil-D-alanina.....	72
Figura 6. A. Cefalosporina C B. Ácido 7-aminocefalosporánico.....	76
Figura 7. Cefamina A.....	77
Figura 8. Imipenem.....	81
Figura 9. Ácido 3-aminobactámico.....	84
Figura 10. Aztreonam.....	84

INDICE DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico 1. Porcentaje de pacientes incluidos en el estudio, según el sexo.....	88
Gráfico 2. Frecuencia de edades (años) de los pacientes en estudio.....	89
Gráfico 3. Porcentaje de casos relacionados y no relacionados con una reacción adversa de los pacientes en estudio.....	93
Gráfico 4. Porcentaje de pacientes que se relacionaron con una reacción adversa según el sexo.....	94
Gráfico 5. Frecuencia de edades de los pacientes relacionados con con alguna reacción adversa.....	95
Gráfico 6. Reacciones adversas presentadas por los pacientes.....	97
Gráfico 7. Antibacterianos β - lactámicos relacionados con los casos de artralgia.....	98
Gráfico 8. Antibacterianos β - lactámicos relacionados con los casos de diarrea.....	99
Gráfico 9. Antibacteriano β - lactámico relacionado con la aparición de dolor estomacal.....	100
Gráfico 10. Antibacterianos β - lactámicos relacionados con la aparición de hipersensibilidad.....	101
Gráfico 11. Antibacterianos β - lactámicos relacionados con la aparición de hipertermia.....	102
Gráfico 12. Antibacteriano β - lactámico relacionado con la aparición de náusea.....	102

INDICE DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico 13. Antibacterianos β - lactámicos relacionados con la aparición de vómito.....	103
Gráfico 14. Porcentaje de pacientes relacionados con una reacción adversa que recibieron una sobredosificación de antibacterianos β - lactámicos	104
Gráfico 15. Periodo promedio (días) después de la primera administración del antibacteriano β - lactámico que tardó en aparecer la reacción adversa	105
Gráfico 16. Periodo promedio (días) de duración de cada reacción Adversa.....	106

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM), y las interacciones farmacológicas (IF), pueden dar lugar a complicaciones al estado de salud de una persona que pueden conducir a efectos irreversibles y hasta la muerte.

En este contexto la "farmacovigilancia" adquiere un gran valor, ya que se encarga de verificar si los eventos adversos que sufre un individuo son atribuibles o no a un medicamento.

Hoy en día en México se necesita contar con un eficiente sistema de farmacovigilancia, que si bien es cierto hace ya algunos años se ha intentado implementar, sin embargo no se ha podido tener un desarrollo óptimo de éste por diversas circunstancias: falta de información, apatía, la falta de personal capacitado, etc.

Un sistema de farmacovigilancia permitiría contar con información obtenida de estudios realizados con pacientes nacionales, ya que por ejemplo se tiene que por factores de tipo genético, en México los pacientes tienen un diferente comportamiento ante los medicamentos, a comparación de los pacientes de otros países. Esto quiere decir que se permitiría saber los efectos de los medicamentos en los consumidores mexicanos sin tener que extrapolar los resultados de investigaciones extranjeras.

El Químico Farmacéutico Biólogo es un profesional con amplio conocimiento sobre la utilización de medicamentos, desde su venta hasta su administración, por lo que esta capacitado para llevar a cabo estudios de farmacovigilancia y

colaborar con el personal médico para preservar y recuperar la salud de los pacientes.

Dentro de los antibacterianos usados en la práctica clínica se puede observar que los β -lactámicos se cuentan entre los más utilizados en la actualidad, dado a esto se ha visto que provocan una cantidad considerable de reacciones adversas. Así mismo se han reportado numerosos casos de estos eventos adversos en menores de edad, por lo que este trabajo aborda ambos focos de interés: antibacterianos β -lactámicos y niños.

El presente trabajo es un estudio de farmacovigilancia mediante una evaluación prospectiva, sobre el uso de antibacterianos β -lactámicos, en el servicio de pediatría de una clínica de beneficencia del Distrito Federal.

OBJETIVO

Llevar a cabo un estudio de farmacovigilancia en antibacterianos β -láctamicos, mediante una evaluación prospectiva en una clínica del Distrito Federal, para detectar los eventos adversos e interacciones farmacológicas presentadas en pacientes que en su terapia hayan incluido algún medicamento de este grupo.

1. GENERALIDADES

1.1. FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

En 1848 en Inglaterra una joven de 15 años recibió un tratamiento para una uña enterrada, utilizándose como agente anestésico "cloroformo" el cual apenas había sido introducido a la práctica clínica un año antes, demostrando desde entonces que producía náuseas y vómito; desafortunadamente la joven murió durante la anestesia debido a un posible episodio de fibrilación ventricular. A causa de este evento y de la continua preocupación del público y profesionales, respecto a la seguridad de la anestesia "The Lancet" inició una comisión la cual invitó a los médicos de Gran Bretaña y las colonias a reportar las muertes relacionadas con la anestesia, los resultados de esto fueron posteriormente publicados en el Journal en 1863.

Pese a los numerosos casos, el evento más significativo que dio pie al desarrollo de la farmacovigilancia fue en 1961, cuando un obstetra australiano reportó un incremento del 20% en las malformaciones fetales y la aparición de una malformación muy rara hasta el momento, "focomelia" (literalmente extremidades de foca), asociada con el uso del hipnótico "talidomida" durante el embarazo. Este fármaco al ser evaluado no demostró efectos teratogénicos, sin embargo malformaciones similares fueron subsecuentemente demostradas en el conejo y en la rata (a dosis altas). El impacto fue especialmente devastador en Alemania occidental (4000 individuos afectados), donde el medicamento era de venta libre (OTC). La licencia para el medicamento fue retrasada en Estados Unidos entonces, sin embargo hubo algunos casos de focomelia en los niños de madres las cuales tomaron parte de los ensayos clínicos, debido a

ésto se sugirió, que era obligatorio un seguimiento premarketing tanto de la eficacia como de la seguridad, esto fue aprobado hasta 1962 por la FDA.

El desastre de la talidomida también estimulo el desarrollo de reportes espontáneos y la legislación al respecto en Europa, la cual dió lugar en Reino Unido a la aparición del sistema de la "Tarjeta Amarilla" en 1964.

Aunque se presentaron muchas de las actividades que se encuadran en el marco de lo que hoy llamamos *farmacoepidemiología*, esta terminó estableciéndose totalmente en los años ochenta en un gran número de países. A partir de entonces aparecieron distintas publicaciones sobre la materia como libros y la edición de la revista cuyo título es precisamente "Farmacoepidemiología". De igual forma la constitución reciente de una sociedad científica a escala Internacional hablaría por sí sola del enorme interés suscitado por este campo de la actividad investigadora. En la tabla 1 se muestra la evolución del número de citas que pueden encontrarse en el Medline cuando se utiliza como descriptor en cualquiera de los campos "Pharmacoepidemiology".

Tabla 1. Número de trabajos recuperados en la base de datos Medline mediante el descriptor "Pharmacoepidemiology"¹

años	número de trabajos
1983	0
1984	2
1985	1
1986	1
1987	8
1988	11
1989	6
1990	10
1991	11
1992	17

Se dice que una epidemia aparece cuando una enfermedad junto con sus manifestaciones, prevalece en una comunidad que normalmente no afecta. Se puede decir, entonces que la alteración de la progresión normal en que se manifiestan las enfermedades o dolencias originan epidemias. Ejemplos claros de epidemias son las enfermedades infecciosas como, la tuberculosis, la fiebre tifoidea, la difteria, la viruela, entre otras. Con el mismo sentido podemos hablar de las enfermedades cardiovasculares, los suicidios, las diferentes drogadicciones, los accidentes de tráfico, el cáncer... y porque no de las reacciones adversas a los medicamentos.

Las reacciones adversas a los medicamentos pueden correlacionarse con las epidemias, ya que los medicamentos llegan a un gran número de personas, y que debido a diferentes características de los individuos como son: peso, edad, sexo, factores genéticos y condiciones patológicas; presentan un efecto o comportamiento distinto en cada población. Por otra parte, la disminución de la mortalidad ha contribuido a aumentar de forma relativa la población de mayor edad, que es la que más se medica por padecer obviamente más problemas de salud. El espectacular aumento del consumo de medicamentos en los últimos años podría justificar así mismo la aparición de reacciones adversas como epidemia.

Farmacoepidemiología se define como¹,

Ciencia que estudia el impacto de los fármacos en poblaciones humanas utilizando para ello el método epidemiológico.

Otra definición dada es "la aplicación del conocimiento, métodos y razonamientos epidemiológicos al estudio de los efectos (benéficos y adversos) y uso de los fármacos en poblaciones humanas". Así pues con esta última definición puede decirse que farmacoepidemiología se encarga de realizar los estudios de utilización de medicamentos y de la detección de reacciones adversas a los medicamentos.

1.1.1. ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) se enfocan al binomio *beneficio/costo*. El uso masivo y muchas veces inadecuado de los

medicamentos ha originado problemas sociales y económicos, en todos los países estos significan un medio necesario para conservar o recuperar la salud, pero de igual forma un gasto elevado. Por lo que los EUM como su nombre lo dice, permiten conocer la forma en que se utiliza los medicamentos en las diferentes poblaciones y así poder establecer la forma correcta de emplearlos.

La OMS ha definido los EUM de la siguiente forma¹:

Estudios que comprenden la mercadotecnia, distribución, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en una sociedad con especial énfasis en sus consecuencias sanitarias, sociales y económicas.

En la literatura de los Estados Unidos se suele dar una definición más restringida "Prescripción, dispensación e ingestión (o toma) de los medicamentos".

1.1.1.1. Tipos de Estudios de Utilización de Medicamentos

➤ Estudios sobre la oferta.

Estos deben realizarse tanto de forma cuantitativa así como cualitativamente, de esto último puede decirse que debe tomarse en cuenta la información proporcionada a médicos: vademécum, propaganda de los laboratorios, revistas, etc.; y a los pacientes o posibles pacientes: folletos, prensa y otros medios de comunicación.

➤ Estudios sobre la prescripción.

Estos se basan en como se realiza, que factores influyen en ella, su calidad, etc. Dentro de este tipo se encuentran tres diferentes categorías que son:

- 1) Estudios sobre el cumplimiento de la prescripción.
- 2) Estudios cuantitativos, también llamados "De consumo".
- 3) Estudios cualitativos.

1.1.1.2. Métodos de los Estudios de Utilización de Medicamentos.

➤ Dosis Diaria Definida (DDD).

La dosis diaria definida es " la dosis diaria media de un fármaco en su principal indicación". No es una dosis recomendada si no tan sólo un promedio establecido de manera arbitraria, en función de las recomendaciones de los libros de texto y de la experiencia acumulada con cada principio activo. La DDD de cada fármaco es establecida por el <Drug Utilization Research Group> de la oficina europea de la OMS. A partir de ahí se publican los listados con las DDD de muchos principios activos.

Cuando no se puede utilizar la DDD, suele recurrirse al uso, como unidad de comparación, de las <unidades vendidas por 1,000 habitantes> (UV/1,000 hab.), sobre todo cuando se compara el consumo de subgrupos terapéuticos (SGTP).

➤ Medida de la Calidad

Este tipo de estudios es clave al realizar estudios de tipo cualitativo es decir, respecto a la "calidad" de un medicamento. Generalmente se tiene en cuenta lo siguiente:

- 1) La cantidad de principios activos que contiene el medicamento, partiendo de la base que es preferible aquel que no se encuentra en combinación, salvo en algunas excepciones. Suele considerarse que cuanto sea mayor el número de principios activos en combinación peor será la <calidad> de la presentación. Estas apreciaciones se sustentan en diversas consideraciones, con las combinaciones se produce un mayor riesgo de aparición de reacciones adversas y por añadidura, sobre las combinaciones se posee mucho menos datos de eficacia, ya que resulta metodológicamente muy difícil realizar un ensayo clínico controlado con este tipo de productos.
- 2) Si el medicamento está incluido o no en determinadas recopilaciones o relaciones (listas de medicamentos esenciales de la OMS, formularios nacionales, cuadro básico, etc).
- 3) El valor terapéutico que demuestra el medicamento que puede ser elevado, nulo o dudoso, e intolerable. Se necesita un consenso del comité terapéutico (expertos en la utilización de medicamentos, entre los que se cuentan médicos y farmacéuticos), para establecer que medicamentos entran en las distintas categorías. Los criterios que han sido señalados para delimitar las categorías arriba mencionadas son :

- I. Valor Terapéutico Elevado: el efecto terapéutico del fármaco es obvio, por ejemplo, la insulina en el coma diabético o la vitamina B₁₂ en la anemia perniciosa. La eficacia de un fármaco es demostrada mediante un ensayo clínico controlado (ECC).

- II. Valor Intrínseco dudoso o nulo: aquí caben los fármacos que no han sido sometidos a los ECC, también aquellos que si bien no han demostrado su eficacia, pero tampoco el riesgo de utilizarlos. En este grupo habría que incluir aquellas presentaciones que contienen un principio activo de valor terapéutico elevado en combinación con uno o varios fármacos que no añaden nada en cuanto eficacia, aunque tampoco añaden riesgo (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y vitamina C).

- III. Valor terapéutico o intrínseco inaceptable: es todo aquel fármaco que bajo cualquier circunstancia sea más susceptible de producir más reacciones adversas que beneficios.

Se ha propuesto también un índice beneficio terapéutico *probado/dudoso* como indicador de la calidad del consumo farmacéutico, al relacionar el consumo en unidades vendidas de subgrupos catalogados como de eficacia probada con el generado por el consumo de medicamentos de eficacia no bien demostrada.

1.1.2. FARMACOVIGILANCIA

Actualmente la farmacovigilancia es una tarea de vigilancia epidemiológica de los fármacos una vez que han sido comercializados. La farmacovigilancia recolecta, registra y evalúa sistemáticamente información respecto a reacciones adversas de los medicamentos (RAM).

Los objetivos de esta disciplina son los siguientes:

- Estudiar la frecuencia relativa de las Reacciones Adversas
- Identificar los medicamentos que con mayor frecuencia causan RAM
- Determinar las características de las RAM
- Determinar las características principales de los pacientes que las sufren
- Determinar la relación causal entre el medicamento y las RAM
- Identificar los factores que pueden predisponer el desarrollo de un evento adverso

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su informe técnico No. 425 tiene la siguiente definición de **farmacovigilancia**⁴,

La notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos.

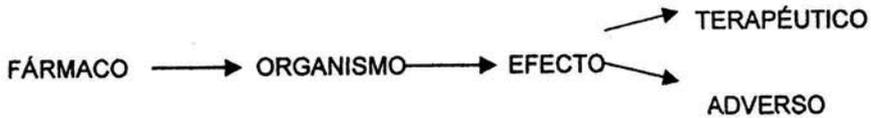
Más sin embargo hay otra definición que podría englobar más ampliamente el concepto de farmacovigilancia y diferenciarla en farmacovigilancia farmacéutica por lo tanto esta es, "el conjunto de métodos, observaciones y disciplinas que

permiten, durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, la detección, registro y evaluación de las reacciones adversas a los medicamentos y los efectos farmacológicos o terapéuticos beneficiosos, no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento para la determinación de su incidencia y gravedad y la relación de causalidad con la forma de dosificación de un medicamento, fórmula magistral o productos sanitarios que se producen en los pacientes; así como la monitorización de fallas terapéuticas y control de calidad del producto terminado en estantería (cambios físicos, partículas extraña y otras) y valorar su significación clínica”.

Así como los estudios de utilización de medicamentos (EUM) se encargan de establecer la magnitud del binomio beneficio/costo, la farmacovigilancia centra su atención en el binomio *beneficio/riesgo*. Cuando un medicamento es aprobado y sale a la venta, no quiere decir que esta garantizada su completa seguridad y efectividad, ya que hay que tomarse en cuenta que fue solamente probado en un número determinado de individuos, y que en adelante será puesto a disposición de toda la población en la que por diversas características, podrá tener un comportamiento distinto al observado en las pruebas clínicas, dicho comportamiento puede ser perjudicial o en algunas veces benéfico.

1.2. REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS

Los efectos que los fármacos producen en un individuo pueden dividirse en dos como puede observarse a continuación,



Un efecto terapéutico altera algunas de las condiciones patológicas que presenta un organismo, por lo tanto es deseado, con los efectos adversos sucede lo contrario. Los fármacos no son libres de provocar efectos adversos, estos representan un serio problema. Estudios clínicos indican lo siguiente ¹³:

1. Aproximadamente 5 por ciento de las admisiones a un hospital son debidas a reacciones adversas a los medicamentos.
2. Las reacciones adversas a los medicamentos son significativamente más frecuentes en pacientes con un régimen terapéutico múltiple.
3. Aproximadamente del 10 a 30 por ciento de los pacientes totales de un hospital pueden sufrir una reacción adversa como resultado de la terapia recibida.
4. Los antimicrobianos y cardiotónicos son frecuentemente relacionados con reacciones adversas.
5. Las reacciones adversas a los medicamentos causan reacciones adversas a los medicamentos. Esto es la "teoría domino" de los regímenes terapéuticos, se puede presentar una reacción adversa y el tratamiento puede dar lugar a otros eventos adversos.

La OMS en su informe técnico No. 425 define a la **Reacción Adversa a un Medicamento** como¹³,

Todo efecto perjudicial o indeseado que aparece con las dosis utilizadas en el hombre para profilaxis, el diagnóstico o la terapéutica.

1.2.1. FACTORES QUE PREDISPONEN A LA APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Si bien, se pueden conocer que variables influyen a la aparición de un efecto no deseado, pero por otro lado, no se puede predecir exactamente que individuos son más predispuestos a estas. A continuación se mencionan los factores que predisponen a la aparición de una reacción adversa.

1. FACTORES DEL PACIENTE

- **EDAD.** Las edades extremas (recién nacidos y mayores de 60 años) están más expuestos a sufrirlas, ya que sus procesos farmacocinéticos pueden verse alterados o presentan mayor o menor sensibilidad en sus receptores.
- **SEXO.** La mujer tiene mayor probabilidad de experimentar reacciones de tipo gastrointestinal inducidas por fármacos.

- **VARIABILIDAD BIOLÓGICA.** Las características genéticas influyen en gran medida.
- **NIVEL ALIMENTICIO.** Algunos cofactores enzimáticos provienen de las vitaminas tomadas en la alimentación. Cierta cantidad de enzimas activas son necesarias para llevar a cabo el metabolismo de los fármacos.
- **PATOLOGÍAS ASOCIADAS.** Como en el caso de la insuficiencia hepática y renal. Que resulta un problema para el metabolismo y excreción de los fármacos.
- **FALTA DE INFORMACIÓN SOBRE LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS.** Los pacientes pueden tomar los medicamentos prescritos con vitamínicos u otros medicamentos de venta libre, cuya interacción pueden dar lugar a un efecto adverso.

2. FACTORES DE LOS MEDICAMENTOS.

- **CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DEL FÁRMACO.** Como pH y solubilidad.
- **CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DEL FÁRMACO.** Las relacionadas principalmente a la biotransformación y excreción.
- **FORMULACIÓN.** Esta puede contener un elemento que pueda causar algún efecto nocivo al paciente.

- **DOSIS.** Al administrarse un medicamento con fines terapéuticos, se hace en una dosis utilizada habitualmente, sin embargo, puede ocurrir que esta provoque un efecto adverso a un paciente en particular.
- **FRECUENCIA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.** Hay que tener cuidado sobre todo en no sobredosificar, ya que puede dar lugar a niveles altas de un fármaco que pueden ser tóxicos. Así como por donde va a ingresar el fármaco al organismo.

3. FACTORES RELACIONADOS AL EQUIPO DE SALUD.

- **ERRORES POR PARTE DEL MÉDICO**
- **ERRORES POR PARTE DE LA ENFERMERA**
- **ERRORES POR PARTE DEL Q.F.B.**

1.2.2. CLASIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS RAM

Un autor británico, el doctor *Rawlins*, diferencia dos tipos de reacciones¹³:

1. TIPO A O PREVISIBLES:

- a) En relación con el mecanismo de acción del medicamento, es decir, de etiopatogenia conocida, ya que es de esperar su

presencia en cada individuo tratado, al administrarse una dosis suficiente para que se manifiesten los efectos farmacológicos del medicamento.

- b) Generalmente predecible
- c) De frecuencia relativamente alta
- d) Suelen ser leves
- e) Habitualmente dependientes de la dosis

2. TIPO B O IMPREVISIBLES:

- a) De mecanismo desconocido
- b) No se pueden predecir
- c) De baja incidencia
- d) En su mayoría muy graves
- e) Generalmente no dependientes de la dosis

La gravedad de una reacción adversa a un medicamento se clasifica generalmente como leve, moderada, severa o letal. Las definiciones de esos términos son las siguientes⁵:

LEVE. No necesita antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización.

MODERADA. Requiere de cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante de la reacción.

SEVERA. Constituye una amenaza para la vida del paciente, requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa.

LETAL. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

El precursor de la clasificación moderna de las reacciones adversas a los medicamentos, fue precisamente el doctor Rawlins; posteriormente dos tipos más de reacciones fueron adicionadas a las ya existentes, las relacionadas al tiempo y dosis y, la relacionada al tiempo respectivamente. Actualmente existe una clasificación más amplia de las reacciones adversas a los medicamentos, sin embargo está claro que no siempre es posible colocar un evento adverso dentro de éstas categorías. A continuación se describe dicha clasificación ^{14,17}.

A. DOSIS RELACIONADA:

- Comúnmente relacionada a la acción farmacológica del medicamento
- Predecible
- Baja mortalidad
- Hay mejoría al suspender o reducir la dosis del medicamento
- Puede considerarse una terapia concomitante para el manejo del estado del paciente

Ejemplos:

Efectos colaterales:

Este tipo de efectos son esperados pero indeseables en la mayoría de los casos, aparecen conjuntamente con los efectos terapéuticos deseados al administrar un medicamento. Por ejemplo las preparaciones de digitálicos producen efectos no deseados como irritación de la mucosa gástrica y náusea, la sequedad de boca y visión borrosa que aparece tras la administración de atropina.

Reacciones tóxicas:

Esta acción tóxica puede desencadenarla el medicamento como tal o sus metabolitos y depende de dos factores:

- I. Sobredosificación que tiene dos vertientes:
 - a) Absoluta: exceso de dosis.
 - b) Relativa: dosis correcta que se administra a sujetos hipersensibles
- II. Deterioro de alguna función orgánica (la filtración glomerular se reduce en 30 por ciento a partir de los 65 años).

La toxicidad química provocada por fármacos puede ser dividida en dos:

1. Toxicidad bioquímica
2. Toxicidad estructural

Toxicidad bioquímica:

Este tipo causa alteraciones químicas en el cuerpo. Ejemplos de estos incluyen los cambios en los niveles hormonales y enzimáticos, cambios de pH en el tracto gastrointestinal, así como cambios en la sangre y el riñón. Este tipo de toxicidad no provoca enfermedades de tipo estructural en los tejidos y pueden ser identificada mediante estudios clínicos de laboratorio.

Toxicidad estructural:

Se refiere a la producción de enfermedades que atacan la estructura de los tejidos. Este tipo de toxicidad resulta en cambios bioquímicos y funcionales que afectan la estructura y funcionamiento del cuerpo. Ejemplos de esto incluyen, a la cloromicetina, que afecta la médula ósea, dando como resultado alteraciones en la sangre; así como la ingestión crónica de alcohol que provoca cirrosis en el hígado.

La toxicidad producida por un fármaco puede ser la mayoría de las veces reversible al retirar la terapia. Si los efectos tóxicos que pudiera presentar no son reversibles, el fármaco no debe ser utilizado o bien, debe restringirse a casos especiales donde el beneficio es mayor al riesgo. El principal factor que determina la toxicidad de un fármaco es la dosis, por lo que para los fármacos

que no se tiene bien determinada su seguridad, deben administrarse en la dosis menor posible. El índice terapéutico debe mostrar un valor mayor a 1, números mayores indican que el fármaco es seguro. La penicilina tiene un índice terapéutico alto y consecuentemente es prácticamente no tóxica en individuos no alérgicos, la colchicina tiene un índice terapéutico bajo, su dosis efectiva terapéuticamente es aproximadamente el 80 por ciento de la dosis tóxica.

B. NO DOSIS RELACIONADA:

- No relacionada al efecto farmacológico del medicamento
- Poco común
- Impredecible
- Alta mortalidad

Ejemplos:

Reacciones por mecanismos inmunológicos, que se dividen en cuatro:

Reacciones tipo I: Inmediata o anafiláctica.

El término **alergia** se refiere a ciertos procesos que hacen que algunos individuos reaccionen de manera peculiar frente a una serie de agentes exógenos (alergenos), inofensivos para la mayoría de la población. Por otra parte la **hipersensibilidad** hace referencia a respuestas inmunológicas exageradas. En la actualidad esta última junto con alergia son consideradas

como sinónimos, si bien, la alergia sería una reactividad alterada y clínicamente constatable, la hipersensibilidad es una respuesta inmunológica de cualquier tipo, más intensa que la que normalmente se produce frente a los antígenos ambientales. Distinto significado tiene la palabra **atopia**, que sería la predisposición genética de algunos sujetos a padecer determinados procesos, como la rinitis, asma y eccema alérgico.

Las reacciones de tipo I son frecuentes y características entre los atópicos, sin embargo pueden afectar al resto de los individuos.

Este tipo de reacción está mediada habitualmente por la Inmunoglobulina E, fabricada por el organismo en cantidades elevadas tras la primera exposición a un alérgeno, los niveles normales circulantes de dicha inmunoglobulina en adultos se alcanzan hacia los 5-7 años.

Ejemplos de reacciones de hipersensibilidad tipo I son las urticarias agudas, la rinoconjuntivitis alérgicas y el asma extrínseco; la más grave, y a veces letal, es el shock anafiláctico.

Los medicamentos que se aplican por vía inhalatoria o bien son para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias pueden dar lugar a rinitis, broncoespasmo y edema laríngeo. La manifestación más común de la administración sistémica de fármacos es la urticaria-angioedema. Si aparece exantema, las lesiones pueden adoptar un tono violáceo. Otras manifestaciones tienen origen en el aparato digestivo (náuseas, vómito, calambres abdominales y diarrea) y en el sistema cardiovascular (hipotensión, arritmias cardíacas, shock).

Este tipo de reacciones suelen aparecer en los 30 minutos siguientes a la administración del fármaco.

Reacciones tipo II: Hipersensibilidad citolítica o citotóxica.

Se da cuando los anticuerpos específicos se dirigen contra los antígenos presentes en las membranas celulares, que a su vez pueden ser constituyentes de éstas, o pueden haberse formado en respuesta a una infección vírica; también es posible que los anticuerpos se dirijan contra los antígenos exógenos depositados sobre las membranas celulares, como es el caso de los fármacos o sus metabolitos. La unión del antígeno y el anticuerpo (IgG o IgM) producirá la destrucción celular por activación del complemento, opsonización a cargo de macrófagos con receptores específicos para la inmunoglobulina fijada a la célula o bien células asesinas con receptores específicos para la fracción Fc anticuerpo.

Para las *reacciones de tipo II* destacan dos tipos de enfermedades:

- Hematológicas (anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, trombocitopenia, leucopenias, agranulocitosis).
- Nefritis intersticial alérgica. Cursa con exantema morbiliforme, fiebre, leucocitos, eosinofilia, azoemia, piuria, eosinofilia, cilinduria, hematuria, proteinuria. Entre los fármacos más frecuentemente relacionados con esta enfermedad son, la meticilina, otras penicilinas, rifampicina, sulfonamidas, fenindiona, difenilhidantoína y alopurinol.

Reacciones tipo III : Por inmunocomplejos.

El antígeno y anticuerpo circulantes forman un complejo por precipitación en la sangre, capaz de activar el sistema de complemento a nivel hístico. Se liberan anafilotoxinas (C3a y C5a), responsables de un aumento de la permeabilidad capilar, que a su vez facilita el paso de los inmunocomplejos a través de la pared vascular, así como de la quimiotaxis de neutrófilos, que al fagocitar el inmunocomplejo liberan enzimas lisosómicas con acción proteolítica y formadoras de quininas, ambas responsables de daño en los tejidos.

Para las reacciones de tipo III, algunos elementos sanguíneos pueden ser lesionados por inmunocomplejos. Dando lugar a:

- Enfermedades del suero, que vienen acompañadas de urticaria y erupciones cutáneas con angioedema, exantema o eritema multiforme, de artralgias y linfadenopatía.
- Lupus eritematoso.
- Vasculitis sistémicas y cutáneas, que es la manifestación más común de las reacciones de este tipo.

Reacciones tipo IV: Celular.

Un semiantígeno se unirá a una proteína cutánea para constituir un antígeno complejo, que interactuará con una célula presentadora epidérmica (célula de Langerhans), que le presenta al linfocito T para convertir a éste en célula diana sensibilizada; el linfocito, una vez establecido el contacto con el antígeno, se transforma y se divide. En un nuevo contacto se liberarán una serie de sustancias solubles del linfocito activo (linfoquinas), que serán los principales mediadores de la reacción al inducir la proliferación de los linfocitos T frente al antígeno en cuestión, ya que atraen linfocitos no sensibilizados y también los transforman para formar más linfoquinas, responsables, además de lesiones en las células cutáneas. Esta es la fase de inducción.

En el caso de las reacciones de tipo IV se tienen las siguientes enfermedades:

- Dermatitis de contacto
- Formación de granulomas locales e hinchazón local retardada por medicamentos del tipo insulina, asparraginoso, thimerosal, procaína y penicilina.
- Hiperemia conjuntival e infiltración corneal por thimerosal

- Algunos casos de nefritis intersticial por fármacos
- Encefalomielitis tras vacunaciones con virus vivos
- Lesiones hepatocelulares por fármacos

En los últimos años se han descrito dos nuevas formas de hipersensibilidad inmunológica:

Reacciones tipo V: Granulomatosa.

Se caracteriza por la presencia de células epitelioides, que según algunos autores envían macrófagos transformados (células gigantes de Langerhans en la piel), ante la persistencia de materiales extraños que los macrófagos no son capaces de digerir.

Reacciones tipo VI: Hipersensibilidad estimuladora.

Se presentan en el curso de algunos procesos autoinmunes y el anticuerpo reacciona con un componente de la superficie celular. Así sucede en la enfermedad de Graves.

Reacciones por idiosincrasia

Todas las sustancias que entran a la circulación de un sistema son metabolizadas; esto es cierto para el oxígeno, hormonas, alimentos y también para los fármacos. Algunas veces las rutas metabólicas no funcionan adecuadamente ya que pueden tener alterados los niveles de enzimas necesarias.

Las reacciones a los fármacos debidas a la idiosincrasia, son usualmente causadas por niveles anormales de las enzimas encargadas de metabolizar los fármacos y pueden presentarse de alguna de las siguientes formas:

- 1) Completa ausencia de enzimas que metabolizan los fármacos
- 2) Cantidad insuficiente de enzimas que metabolizan los fármacos
- 3) Cantidad mayor a la necesaria de enzimas que metabolizan los fármacos

Los estudios genéticos han determinado variaciones en el metabolismo y esto ha sido posible gracias a determinados fármacos, por lo que se ha llamado a estos farmacogenéticos. Trastornos de tipo farmacogenético incluyen:

- La deficiencia de Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Esta disfunción afecta aproximadamente 100 millones de personas en Estados Unidos, dando lugar a anemias hemolíticas.

- La deficiencia de N-acetil transferasa hepática. Esta es una enfermedad autosómica recesiva, que afecta a 50 por ciento de los americanos. La administración de isoniazida puede producir polineuropatía, la hidralazina puede provocar lupus.

C. DOSIS Y TIEMPO RELACIONADA:

- Relacionada con la acumulación del medicamento
- No común
- De tipo crónica

Ejemplos:

Supresión hipotalámica-pituitaria-renal por corticoesteroides.

D. TIEMPO RELACIONADA:

- Usualmente dosis – relacionada
- Poco común
- Aparece tiempo después de administrar el medicamento

Ejemplos:

Efectos teratogénicos:

La teratología se encarga del estudio de malformaciones congénitas, estas son definidas como disfunciones de tipo anatómico al nacer, los agentes capaces de inducir un efecto teratogénico son llamados teratogenos. Hay tres categorías de agentes exógenos capaces de ser teratogénicos:

- ❶ Enfermedades virales
- ❷ Radiación
- ❸ Fármacos y químicos

El desarrollo fetal consiste en una delicada secuencia programada de eventos. Una interrupción significativa de la embriogénesis puede resultar en un efecto teratogénico, por la acción de algunos fármacos capaces de atravesar la placenta.

Los fármacos administrados durante el embarazo pueden producir diferentes tipos de anomalías congénitas. El tipo de malformación que puede presentarse depende del estado de desarrollo en el que se encuentra el feto cuando se toma un medicamento y la duración del tratamiento. Hay un periodo crítico para la producción de cada tipo de malformación (por ejemplo la focomelia), el periodo más sensible para las reacciones adversas comienza en la tercera semana y usualmente termina después del tercer mes de embarazo. Este periodo de sensibilidad coincide con la diferenciación y desarrollo de órganos y miembros en el producto.

Muchos fármacos que alguna vez fueron considerados seguros, hoy en día se conocen causantes de efectos carcinogénicos debido a que necesitaron un tiempo de latencia prolongado para poner de manifiesto los efectos adversos que ocasionan. Un ejemplo trágico es el desarrollo de adenocarcinoma vaginal en mujeres jóvenes, cuyas madres quince años atrás tomaron durante el embarazo dietilestilbestrol por amenaza de aborto. Cientos de fármacos han sido introducidos en el mercado en décadas recientes y podrían relacionarse con la aparición de algún tipo de cáncer actualmente.

E. SUSPENSIÓN:

- Ocurre enseguida de retirar la administración de un medicamento
- Poco común

Ejemplo:

Fármaco-dependencia:

Este tipo de reacciones adversas es usualmente relacionada con los fármacos que tiene actividad a nivel sistema nervioso central. Sin embargo, el abuso y dependencia se ve observado algunas veces debido a la prescripción indiscriminada por parte del médico para otra clase de fármacos. Por lo que es muy importante cumplir con los aspectos legales marcados por las autoridades sanitarias para el manejo de este tipo de sustancias.

Ejemplos de fármacos que pueden producir dependencia incluyen, anfetaminas, agentes antiansiedad (meprobamato, clordiazepoxido, diazepam, etc), barbitúricos, hipnóticos no barbitúricos (bromidas, metacualona etc).

F. FALLA INESPERADA DEL TRATAMIENTO:

- Dosis – relacionada
- Común
- Puede ser ocasionada por interacciones farmacológicas

Ejemplos:

Administración inadecuada de un anticonceptivo oral.

1.3. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La administración simultanea de dos o más medicamentos puede causar un efecto farmacológico menor, mayor, o aun, producir un efecto adverso debido a uno o más de los agentes administrados. Siguiendo este contexto, adquieren importancia las interacciones farmacológicas (IF), ya que si bien pueden dar lugar a un efecto benéfico al paciente, por ejemplo en el caso de la administración simultanea de dos medicamentos, puede ser que uno de ellos aumente el efecto farmacológico deseado del otro, a una dosis relativamente baja; por otra parte, puede que la administración de un medicamento

conjuntamente con otro(s), sea perjudicial al paciente. En lo anterior es donde la parte de farmacovigilancia se relaciona con las interacciones farmacológicas, ya que está se encarga del estudio de los efectos adversos producidos por los medicamentos bajo diferentes circunstancias.

Sin embargo no deben confundirse una interacción farmacológica con una reacción adversa, ya que la primera no puede explicarse por la acción de un solo fármaco y la segunda si. Una **interacción farmacológica** es la alteración del efecto que normalmente produce un fármaco, en otras palabras puede definirse como¹⁴,

Un fenómeno in vivo que ocurre cuando se administran dos o más medicamentos simultáneamente y se modifica el resultado terapéutico que produce cada uno por separado.

Es posible que un paciente esté bajo el cuidado de varios médicos, en estas condiciones pueden recibir prescripciones de cada uno de ellos. Pueden producirse interacciones subsecuentes y si a esto se le agrega el uso de medicamentos de venta libre. Hay mayor probabilidad de padecer una interacción farmacológica. Las personas de edad avanzada toman dos o tres veces más medicamentos que los adultos jóvenes, se encuentran en riesgo por esta razón, pero también los procesos de envejecimiento tienden a reducir la función renal y hepática, lo cual afecta el metabolismo y la excreción de medicamentos; los pacientes pediátricos también se encuentran en riesgo, aunque por razones distintas.

La probabilidad de observar una interacción entre dos medicamentos, que genere un efecto no deseado, aumenta a medida que se eleva el número de medicamentos administrados conjuntamente⁵,

- ❖ En pacientes que reciben hasta cinco medicamentos la probabilidad es del 4%.
- ❖ En pacientes que reciben entre seis y diez medicamentos la probabilidad es del 10%,
- ❖ En pacientes que reciben entre once y quince medicamentos la probabilidad es del 28%.
- ❖ Y para aquellos que reciben entre dieciséis y veinte medicamentos la probabilidad es del 54%.

Las interacciones pueden presentarse de la siguiente manera:

1. Con otro fármaco o mezcla de fármacos.
2. Con agentes naturales de la dieta. Por ejemplo, los nutrientes básicos como lo son las proteínas, carbohidratos, etc., los minerales de la leche, la cafeína y teofilina del té.
3. Con componentes de los alimentos de tipo artificial, que incluyen conservadores, colorantes, saborizantes, estabilizantes, etc.

4. Con agentes contaminantes provenientes del medio ambiente. Ejemplos de estos son los residuos industriales y los agentes químicos para el control de plagas.
5. Con agentes endógenos del organismo, como hormonas, enzimas y proteínas.

1.3.1. EFECTOS DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los efectos de las interacciones farmacológicas se pueden clasificar en las dos siguientes categorías:

- **FARMACODINÁMICOS:** Pueden ser *aditivos* (el efecto total de ambos medicamentos es equivalente a la suma de sus efectos individuales), *sinérgicos* (el efecto combinado es mayor que la suma de los efectos individuales), o *antagónicos* (un medicamento bloquea en forma total o parcial el efecto de otro).
- **FARMACOCINÉTICOS:** Los medicamentos presentes en el cuerpo en forma simultánea pueden interactuar en cada etapa de su transformación, absorción, distribución, metabolismo y excreción, o pueden actuar en los sitios receptores.

1.3.1.1. Interacciones entre Fármacos a Nivel de la Absorción

La absorción es el primer proceso al cual es sujeto un medicamento, el fármaco cruza diversas barreras para llegar al sistema circulatorio por medio de alguno de los siguientes cuatro mecanismos:

- DIFUSIÓN PASIVA
- DIFUSIÓN FACILITADA
- TRANSPORTE ACTIVO
- PINOCITOSIS

Las interacciones más frecuentes a este nivel son las que implican la solubilidad de uno de los interactuantes o el cambio de motilidad gastrointestinal. Un fármaco que incrementa la motilidad puede incrementar la velocidad de absorción de los fármacos de disolución rápida, sin embargo es posible que disminuya la cantidad de absorción al desplazarlo a través de las vías gastrointestinales rápidamente. Los fármacos que disminuyen la velocidad de motilidad (narcóticos y anticolinérgicos por ejemplo), influyen sobre la absorción al prolongar el tiempo de vaciamiento gástrico, al retrasarse éste dichos fármacos mejoran la absorción de los que son ácidos que se absorben por lo regular en el estómago, del mismo modo, demora la absorción de fármacos básicos, que se absorben en el intestino.

Los antiácidos que contienen aluminio pueden disminuir la velocidad de absorción de los medicamentos, pues el aluminio disminuye la velocidad de vaciamiento gástrico. Por el contrario, los antiácidos con magnesio pueden aumentar la velocidad de absorción dado que incrementan la motilidad. El efecto neto de los antiácidos que contienen aluminio y magnesio es difícil de predecir.

Las alteraciones en el pH de las vías gastrointestinales afecta la absorción, influyendo sobre la ionización del fármaco, y por tanto la disolución, cuando un paciente ingiere una tableta con cubierta entérica poco después de un antiácido, su cobertura exterior se disuelve en el estómago en lugar de hacerlo en el intestino delgado, lo cual puede causar irritación gástrica.

1.3.1.2. Interacciones entre Fármacos a Nivel de la Distribución.

Al absorber las moléculas de fármaco, entran al torrente circulatorio, algunas se fijan a las proteínas plasmáticas o tisulares, o a eritrocitos, mientras que otras permanecen en estado libre.

La rapidez con la que un medicamento absorbido alcanza su área blanco, depende del riego sanguíneo de ésta. Las moléculas del fármaco alcanzan rápidamente a órganos vascularizados como corazón, hígado y riñón; tardan más en alcanzar áreas menos vascularizadas (por ejemplo, músculo, áreas adiposas y piel).

El hecho de que un medicamento desplace a otro de su sitio de fijación sucede cuando la constante de afinidad (KA) de la proteína al medicamento desplazante sea mayor que la de la proteína al medicamento desplazado, además cuando la concentración molar del desplazante sea igual o superior a la concentración molar de los sitios de fijación.

Las repercusiones cinéticas y dinámicas de la interacción entre dos medicamentos a nivel de la fijación a las proteínas plasmáticas serán importantes si:

- ✓ El medicamento desplazado se halla altamente fijado a la proteína, esto es, su fracción libre (fp) es baja.
- ✓ La concentración molar de los sitios de fijación disponibles es limitada y,
- ✓ El medicamento desplazado tiene un volumen de distribución pequeño, de manera que un aumento de la concentración de fármaco libre incida rápidamente sobre los receptores.

Un medicamento altamente fijado es aquel cuya fracción libre es inferior a 5% o a 10%, ya que un pequeño cambio en el grado de fijación producirá un aumento sustancial en la fracción libre. Por ejemplo, la warfarina se encuentra altamente fijada a la albúmina plasmática ya que su fracción libre es del orden del 0.5%, la disminución de la fracción fijada de 99.5% a 99.0%, producirá un aumento del 100% en la fracción libre, la que cambiará de 0.5% a 1.0%.

Las consecuencias inmediatas del aumento en la fracción libre de un medicamento son el incremento de su volumen de distribución y de su biodisponibilidad a las vías de eliminación. Los pacientes hipertensos que toman warfarina presentan un riesgo elevado de padecer una hemorragia intracraneana, los pacientes con úlceras gastroduodenales que reciben warfarina presentan mayores posibilidades de sufrir una hemorragia digestiva, una hemorragia gástrica también puede ocurrir en los pacientes que reciben, conjuntamente, warfarina y antiinflamatorios.

Hay tres tipos de interacciones que se observan a nivel tisular y se describen a continuación,

- I. INTERACCIONES ADITIVAS. Suceden cuando dos medicamentos administrados simultáneamente producen el mismo efecto que producirían por separado, pero de forma aumentada, es decir, se observa un efecto aditivo, que muchas de las veces no es necesariamente adverso pues se tiene que este tipo de interacciones son la base de algunas combinaciones en la terapéutica. Por ejemplo, la codeína y el acetaminofén interactúan causando efectos analgésicos aditivos benéficos, ya que el efecto terapéutico obtenido es la suma de cada uno de los efectos por separado.

- II. INTERACCIONES SINÉRGICAS. Este tipo se produce cuando un medicamento eleva (multiplica) los efectos de otro. Contrario a lo que sucede en el caso anterior, este tipo de interacción produce un efecto mayor que la suma de los efectos por separado de los fármacos, Un ejemplo claro de combinación de fármacos para obtener este tipo de

interacciones de forma benéfica, es sulfametoxazol-trimetoprima, cuando se prescribe por separado, cada uno de ellos simplemente inhibe la proliferación bacteriana, sin embargo administrados juntos, actúan de forma sinérgica para eliminar las bacterias.

- III. INTERACCIONES ANTAGÓNICAS. Algunos medicamentos, cuando se administran en forma simultánea, se antagonizan entre sí, en otras palabras, uno bloquea la eficacia del otro, anulando cualquier valor terapéutico. Un ejemplo de este tipo de interacción de tipo benéfico es la administración de clorhidrato de naloxona, después de administrar clorhidrato de meperidina el cual es un narcótico, con el fin de contrarrestar los efectos del narcótico y recuperar la conciencia y la frecuencia respiratoria normal. Por otra parte, un ejemplo de interacción adversa es la administración conjunta de warfarina y vitamina K, la segunda antagoniza a la primera revertiendo su efecto anticoagulante.

1.3.1.3. Interacciones entre Fármacos en el Metabolismo

En el metabolismo llamado también biotransformación, es posible que exista una interacción entre un fármaco (u otra sustancia) y una enzima. Mientras la enzima permanece inalterada por la interacción, el fármaco es descompuesto en metabolitos. El metabolismo de los fármacos es necesario, pero altera su estructura química a manera de volverla más hidrosoluble, para poder excretarlos.

La mayor parte de los procesos metabólicos se lleva a cabo en el hígado, que secreta una gran cantidad de enzimas que catalizan el proceso, o lo desencadenan, el metabolismo también se efectúa en las paredes intestinales, los riñones y el plasma.

El tipo de interacciones que se incluyen en esta etapa son "inducción enzimática" y/o "inhibición enzimática", ya que un medicamento puede hacer que sea más lenta o más rápida la producción de enzimas hepáticas que actúan sobre otros fármacos introducidos.

- **INDUCCIÓN ENZIMÁTICA:** Aunque muchos medicamentos no se administran por un período prolongado, y en cantidad suficiente para producir inducción enzimática clínicamente significativa, los fármacos inductores enzimáticos potentes, como el fenobarbital (que estimula al hígado para incrementar la producción de enzimas), pueden alterar notablemente la respuesta del organismo a otros. Además los efectos del medicamento inductor enzimático pueden persistir durante meses después de que el paciente deja de recibirlo.

El metabolismo hace que la mayor parte de los medicamentos activos se vuelvan inactivos (los destoxifica), pero algunos no se activan sino hasta que han sido metabolizados, es por esta razón que la inducción enzimática puede ser útil o perjudicial. Cuando los metabolitos de un fármaco son activos o son más tóxicos que el fármaco original, la inducción enzimática puede sobrecargar al organismo con una concentración elevada de sustancias potencialmente peligrosas.

Como ejemplo se tiene a los hidrocarburos policíclicos presentes en el humo de cigarrillos que actúan como inductores enzimáticos, ya que pueden acelerar el metabolismo de algunos fármacos, como la teofilina y el diacepam, haciendo que los requerimientos de las dosis sean mayores.

- **INHIBICIÓN ENZIMÁTICA:** En este caso, hay una concentración mayor circulante de fármaco no metabolizado, como la mayor parte de los medicamentos no pueden ser eliminados hasta que son biotransformados para llegar a ser una forma hidrosoluble, su acumulación o su permanencia prolongada en el organismo puede dar lugar a efectos tóxicos. Por ejemplo, la cimetidina inhibe el metabolismo del diacepam, prolongando su efecto.

1.3.1.4. Interacciones entre Fármacos en la Excreción.

La excreción es la eliminación de un fármaco del cuerpo, a través de un órgano excretor, comúnmente suele ocurrir por los riñones hacia la orina. Dentro otras vías de excreción se cuenta la bilis, el intestino delgado o grueso (esta vía es utilizada en su mayoría por fármacos no polares), los pulmones, la saliva, sudor y leche materna. Ya que los riñones constituyen la vía más importante para la excreción de fármacos, se dará énfasis a la excreción urinaria.

EXCRECIÓN DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA ORINA:

En este proceso participan tanto los glomérulos como los túbulos renales, es efectuado por medio de transporte activo y difusión pasiva. En el control renal de los fármacos intervienen tres procesos principales: filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular.

La velocidad de excreción está influida por el grado en que el fármaco es filtrado por el glómerulo y reabsorbido o excretado por los túbulos renales. En general, la velocidad de excreción de los fármacos en la orina está en relación con el nivel de filtración glomerular. Como el tamaño molecular de la mayoría de los fármacos está muy por debajo del tamaño de los poros funcionales de la membrana glomerular, la amplitud con que los fármacos atraviesan la barrera glomerular depende hasta que punto se encuentran unidos a las proteínas plasmáticas.

La interacción entre el probenecid y la penicilina constituye un ejemplo aplicable al proceso de secreción tubular, ya que ambos compiten por el transporte bloqueando la excreción del segundo, que al permanecer en el organismo por un tiempo mayor, su efecto se prolonga.

1.4. MÉTODOS EPIDEMIOLÓGICOS

Actualmente la actividad más común realizada por los farmacoepidemiólogos es el seguimiento posmarketing. En la práctica, los estudios farmacoepidemiológicos emplean diversos diseños y la información que recogen procede de diversas fuentes, los diseños pueden dividirse en experimentales y observacionales.

La epidemiología tiene tres propósitos:

1. Describir la magnitud y distribución de los problemas de salud o enfermedad en las poblaciones humanas (epidemiología descriptiva).
2. Identificar los factores de riesgo (FR) en la patogenia de las enfermedades (epidemiología analítica).
3. Proporcionar los 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 la epidemiología en :

- Epidemiología descriptiva
- Epidemiología analítica

- Epidemiología evaluativa o de intervención

1.4.1. CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

La clasificación de los estudios epidemiológicos se puede realizar de dos formas:

- 1) Conforme a si el o los factores en estudio son o no controlados por el investigador y
- 2) Considerando la variable tiempo

1.4.1.1. Estudios Epidemiológicos Conforme a Factores Controlados o no por el Investigador

1 .ESTUDIOS EXPERIMENTALES. Son aquellos en los que el investigador introduce o no una variable o un tratamiento para verificar alguna hipótesis en un grupo de estudio y un grupo de control, dividiéndolos en forma aleatoria. En otras palabras pueden clasificarse en:

- A. Estudios en condiciones controladas
- B. Estudios en condiciones no controladas

2. ESTUDIOS OBSERVACIONALES. La mayoría de los estudios epidemiológicos utilizan este tipo de diseño.

- A. No se someten a control las variables de interés
- B. Aquí se encuentran los estudios descriptivos de utilización de medicamentos, los analíticos de cohorte y caso control.

1.4.1.2. Estudios Epidemiológicos Tomando la Variable Tiempo.

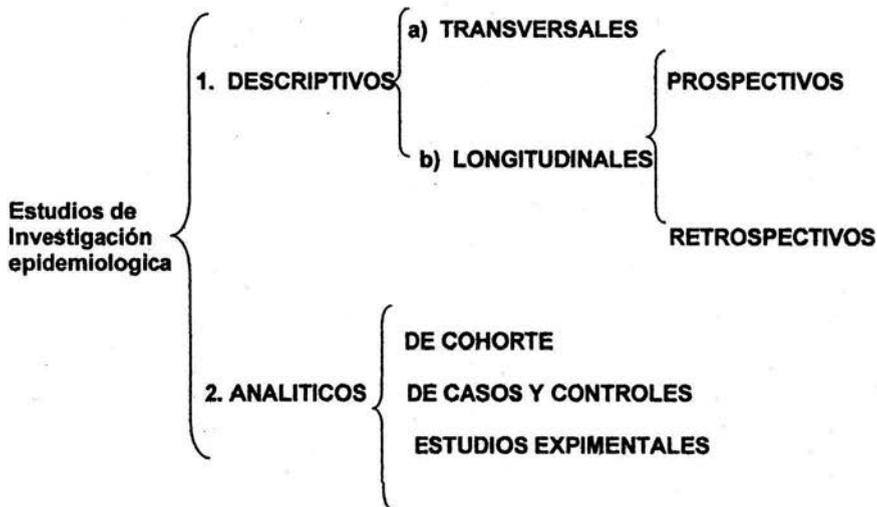
1. ESTUDIOS RETROSPECTIVOS. Son estudios que, si bien realizamos hoy, en el presente, son el resultado de un proceso que se gestó en el pasado.

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

En el esquema 1 se muestran 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 1³.

Diseño 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 llegan a plantear la relación causal, por el solo hecho de establecer la relación entre dos o más variables, la pueden sugerir y dar origen a hipótesis epidemiológicas que posteriormente se comprueban por estudios de casos controles y hasta por estudios prospectivos (cuando ello se justifica). Los estudios descriptivos se dividen en estudios transversales o de corte 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 o retrospectivos.

ESTUDIOS ANALÍTICOS: Estos estudios son retrospectivos o prospectivos, buscan comprobar hipótesis, o sea, determinar causalidad entre dos variables.

Tenemos los siguientes estudios analíticos: cohorte, casos y controles y estudios experimentales.

En cualquier estudio epidemiológico es importante tener presente un organigrama de acción. El siguiente organigrama destaca las cuatro fases que se deben considerar en una investigación:

1. Etapa descriptiva
2. Etapa analítica
3. Etapa experimental
4. Interpretación

1.4.2. MÉTODOS DE FARMACOVIGILANCIA

Los métodos para establecer una relación de causalidad entre un fármaco y una reacción adversa pueden llegar a ser muy variados. Básicamente el problema puede abordarse desde una perspectiva epidemiológico o desde

planteamientos clínicos (tablas 2 y 3). Estos planteamientos exigen un estudio detallado de los casos individuales.

Tabla 2. Métodos en farmacovigilancia y sus fuentes de información¹.

método	fuentes	información sobre reacciones adversas a los medicamentos
Análisis de estadísticas vitales	Registros de mortalidad y de morbilidad	Reacciones agudas y subagudas
Monitorización intensiva en pacientes hospitalizados	Historias clínicas Entrevistas estructuradas	Reacciones agudas y subagudas
Notificación voluntaria (programa de la OMS)	Impresos diseñados específicamente (tarjeta amarilla)	Reacciones no conocidas reacciones de baja incidencia Vigilancia de todas las reacciones en todos los medicamentos
Vigilancia posterior a la comercialización (prescription event monitoring, PEM)	Impresos diseñados específicamente Datos de ventas Prescripciones	Detección precoz Incidencia de reacciones en nuevos fármacos (orden 1/10000)
Estudios de cohorte	Historias clínicas Impresos diseñados específicamente	Datos de todos los acontecimientos de una población <expuesta> comparada con una <no expuesta>
Estudios caso-control	Historias clínicas Entrevistas estructuradas	Datos referentes a la exposición previa a un medicamento con una enfermedad infrecuente (casos) comparados con personas que no la presenten (controles)

Tabla 3. Comparación de las principales técnicas de detección de reacciones adversas a medicamentos¹.

	coste	sensibilidad (sesgos)	utilidad como indicador precoz	número de fármacos monitorizados	detección efectos a largo plazo
Cartas a revistas médicas	+	+	++++	+++	±
Estadísticas vitales	+	0	+++	++	+
Notificación voluntaria	++	++	+++	++++	±
Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados	++	+++	++	++	0
Estudios caso-control	++	+++	++	+++	+++
Estudios de cohorte	+++	++++	+	+	++
Record linkage	++++	++++	+	++++	++

1.4.2.1. Sistemas de Notificación Voluntaria.

El sistema de notificación voluntaria es el método más empleado de farmacovigilancia y consiste en la recolección y posterior comunicación de aquellas reacciones no deseadas que pueden aparecer tras el uso de los fármacos en humanos. Se deja al arbitrio del profesional sanitario la comunicación de un acontecimiento clínico que en su opinión, podría deberse a un efecto adverso causado por medicamentos.

Según Iman y Weber, un sistema de notificación voluntaria debe tener los siguientes objetivos:

- Identificar problemas de seguridad de los medicamentos
- Investigar causalidad

- Establecer la incidencia

- Facilitar la emisión de juicios sobre riesgo/beneficio

- Informar a los prescriptores y a los pacientes

Se conocen popularmente como sistemas de **Tarjeta Amarilla**, ya que este es el color del impreso empleado en Gran Bretaña, siendo el británico uno de los primeros programas que existieron a nivel mundial.

La tarjeta amarilla es un impreso que recoge los datos mínimos necesarios para evaluar una sospecha de reacción adversa a un fármaco. Los datos que se refieren al paciente son, nombre o número de historia clínica para localizar notificaciones repetidas; edad, que interesa para identificar grupos de riesgo y peso, útil para detectar casos de sobredosificación.

Referido al fármaco se solicita dosis diaria, vía de administración, tiempo de exposición del paciente al fármaco, y nombre de la especialidad, ante la posibilidad de reacciones adversas a excipientes o formas farmacéuticas; también el motivo de la prescripción y a que indica la patología de base que a veces puede contribuir a la aparición del efecto no deseado.

Acompañando a la descripción de la reacción se hace constar la fecha de inicio y final y el desenlace, datos que ayudan a valorar la gravedad del efecto adverso.

La tarjeta consta además de un apartado de observaciones en el que el médico puede añadir cualquier otro dato que se considera de interés.

Toda la información tanto del paciente como del notificador es confidencial.

La organización de los programas nacionales de farmacovigilancia, en los distintos países, determina también las fuentes de notificación: médicos de hospital y de atención primaria en Australia, Nueva Zelanda, los países nórdicos y el Reino Unido. Sólo médicos de hospital en Japón, Rumania y Yugoslavia. A través de la industria farmacéutica en la República Federal Alemana, Italia y Estados Unidos.

Hay países en los que el programa de notificación voluntaria incluye profesionales de salud como enfermeras y farmacéuticos de oficina.

La mayor parte de los Centros que funcionan con el método de tarjeta amarilla emplean el algoritmo de **Karch-Lasagna** (anexo 4) más o menos modificado, como el de **Naranjo y Karch y Lasagna**. Bajo este sistema se deben notificar todos los efectos no deseados que aparecen tras la administración de un medicamento en la asistencia hospitalaria y extrahospitalaria. Deben notificarse entonces:

Reacciones a fármacos de reciente introducción en terapéutica

Reacciones mortales

Reacciones que pongan en peligro la vida del paciente

Reacciones que provoquen ingreso hospitalario

Reacciones que alarguen la estancia hospitalaria

Reacciones que provoquen ausencia laboral o escolar

Malformaciones congénitas

Reacciones que produzcan efectos irreversibles

Este método presenta varias ventajas como: comodidad, sencillez, bajo costo relativo y rendimiento aceptable. Por otra parte poseen el problema de su incapacidad para calcular la incidencia de las reacciones adversas que detectan, debido a que no está diseñado para proveer información con relación al número de prescripciones de los diferentes medicamentos. Sin embargo, recientemente la implantación de estudios nacionales sobre utilización de medicamentos generan datos para esto.

1.4.2.2. Métodos de Vigilancia Intensiva

Son en definitiva los métodos más activos y clínicos de la farmacovigilancia, con ellos se obtiene información clínica, fijándose a priori objetivos dirigidos a estudiar una determinada población que se somete a determinadas condiciones. Los objetivos de este tipo de estudio consisten en estudiar una determinada población (por ejemplo, todos los enfermos ingresados en una planta de medicina), recogiendo todos los eventos que les suceden, aunque

aparentemente no estén directamente relacionados con medicamentos. De esta manera, la mención de los acontecimientos no se deja al arbitrio del médico, puesto que se recogen todos los eventos, relacionándose posteriormente con otras variables, entre las que se encuentra la medicación a la que se expuso al enfermo.

Por tanto se trata de un sistema intensivo de monitorización, que puede servir para otros fines distintos de la farmacovigilancia: estudios de utilización, etc. Ejemplos de la aplicación de este tipo de métodos es el Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP), que es un programa relativamente antiguo, que concluyó definitivamente en 1982, después de estar en marcha desde 1966. En este período se había recogido información de más de 35,000 pacientes ingresados en hospitales del área de Boston.

1.4.2.3. Estudios Transversales

La selección de la muestra y la secuencia temporal son las dos características que permiten clasificar los estudios de observación. Una ventaja y a la vez defecto de este método, es que puede emprenderse sin la existencia de un sistema de registro previo.

En este tipo de estudios la muestra que sustituye a la población tiene que ser representativa, es decir tiene que incluir todas las variaciones significativas con la misma frecuencia relativa con la que ocurren en la población.

1.4.2.4. 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 en los casos sospechosos de presentar una reacción adversa.

En este tipo de estudio se busca obtener una medición, la cual pretende obtener un parámetro de medida de la fuerza de asociación entre una determinada enfermedad y uno o varios factores de riesgo. En concreto, su objetivo es la obtención de un estimador no sesgado de ese parámetro con el menor error posible. A dicho parámetro se denomina Razón de ventajas que en inglés es Odds Ratio (OR). Se considera que en enfermedades poco frecuentes, el OR es un buen estimador del Riesgo relativo que corren los individuos expuestos al fármaco de contraer la enfermedad investigada.

Cuando el OR es igual a 1 la proporción de casos y controles entre los expuestos al fármaco es igual a la proporción de casos y controles no expuestos al fármaco, lo que sugiere que no existe asociación entre el fármaco y la enfermedad. Cuando el OR es superior a 1 se dice que existe una asociación entre fármaco y enfermedad tanto mayor cuanto mayor sea el OR. Caso de que el OR fuese inferior a 1 se dice que el fármaco presenta un efecto protector frente a la enfermedad estudiada.

1.4.2.5. Estudios de Cohorte

En este tipo de estudios se sigue la secuencia temporal de la realidad (la exposición a una causa en un grupo de personas y la aparición de la enfermedad en una parte de ella). Se trata de 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). Se identifica una serie de individuos que están expuestos a un fármaco de interés y se seleccionan otra serie de individuos, que sirve de serie control, compuesta por individuos que no están expuestos al fármaco de interés, para obtener mediante la comparación de ambos grupos un parámetro de medida de la fuerza de asociación entre la exposición de un fármaco y una enfermedad.

En este tipo de estudios puede cuantificarse el valor de la supuesta asociación positiva a través de una unidad que se conoce como Riesgo Relativo (RR) que en este caso es una razón entre incidencias. El riesgo relativo de este tipo de estudios y la Odds Ratio en los estudios caso-control tiene una interpretación similar.

La mayor limitación de los estudios de cohorte es que sólo sirven para enfermedades relativamente frecuentes: por ejemplo, no es posible realizar un diseño de cohorte en una enfermedad cuya incidencia anual sea del orden de 1/10,000 habitantes, porque se requeriría ese número de personas para obtener un caso en un año.

1.4.2.6. Otros Métodos de Farmacovigilancia

SISTEMAS RELACIONADOS CON LA PRESCRIPCIÓN

Este tipo de métodos fueron diseñados para evitar acciones precipitadas (como es sacar del mercado medicamentos cuyo riesgo sea alto, pero sin embargo que su beneficio lo sea también), ya que se trata de sistemas que intentan valorar los riesgos del uso de un medicamento antes de que se hayan tratado con él un gran número de pacientes.

En este grupo podrían incluirse programas como el "Prescription Event Monitoring" (PEM), el "Computerized On-Line Medicad Pharmaceutical Analysis and Surveillance System" (COMPASS), o el denominado "Record Linkage" (RL). Se orientan básicamente a la población extrahospitalaria, por ser la más numerosa, pero también reciben datos de hospitales situados en su área.

PRESCRIPTION EVENT MONITORING (P.E.M.)

Se trata de un programa semi-público, financiado en parte por la industria farmacéutica y por el Departamento de Sanidad Británico, puede decirse que es un sistema que selecciona ciertos fármacos (generalmente de reciente introducción e el mercado o de los que se precisa conocer datos epidemiológicos), posteriormente consiguen una copia de la prescripción médica de tales productos, sobre la que se trabaja con medios informáticos.

Existen limitaciones en el número de fármacos a investigar (no más de cuatro). El ámbito de actuación del programa en Inglaterra exclusivamente, mediante un impreso de color verde **green form**, el médico debe notificar los "eventos" que se producen en la clínica. El propio impreso define lo que se considera un evento: cualquier diagnóstico nuevo, cualquier causa de consulta o admisión en el hospital (operación quirúrgica, accidente o embarazo), cualquier deterioro o mejoría inesperados, cualquier sospecha de reacción medicamentosa o cualquier otra queja que se considere lo suficientemente importante como para formar parte de la historia clínica.

Los eventos, el nombre, y la dirección del paciente, el medicamento prescrito, la fecha de prescripción y el nombre y dirección del enfermo se imprimen directamente en el impreso verde por el sistema computarizado, gracias a que las copias de las prescripciones han sido procesadas por otra vía y pueden estructurarse.

COMPUTERIZED ON-LINE MEDICAID PHARMACEUTICAL ANALYSIS AND SURVEILLANCE SYSTEM (COMPASS)

Se trata de un sistema parecido al anterior, que se diferencia de éste en que los datos no deben venir del médico tras una pregunta, sino que están ya grabados en el ordenador junto a la prescripción.

RECORD-LINKAGE

Este tipo de sistema puede resumirse como la observación de los medicamentos recibidos por los individuos en un gran colectivo, analizando luego la morbilidad y mortalidad del mismo en un extenso período de tiempo.

El primer estudio de este tipo comenzó en 1962 (Oxford Record Linkage Study), formando parte en el mismo 350,000 personas. Posteriormente se han establecido otros estudios en países anglosajones, por ejemplo, el Kaiser-Permanent Medical Center, en San Francisco.

1.5. FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO.

La vigilancia farmacológica ha tenido un desarrollo lento en México, debido a la falta de la cultura de farmacovigilancia, consecuencia de diversos factores. A pesar de ello recientemente se ha dado algunos intentos importantes por parte de las autoridades sanitarias, asociaciones médicas, asociaciones farmacológicas y la industria farmacéutica de implementar esta disciplina científica.

Basándose a los cambios realizados a la Ley General de Salud con el Programa de Reformas al Sector Salud 1995-2000, y a la descentralización de los Servicios de Salud, la Secretaría de Salud a través de la Dirección General de Insumos para la Salud (DGIS) inició las actividades de farmacovigilancia.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) ubicado en la subdirección de Farmacopea, Farmacovigilancia y Normas de la DGIS, tiene como principal

objetivo la puesta en marcha, el desarrollo y asentamiento de las actividades de farmacovigilancia. Rigiéndose bajo las siguientes políticas:

⇒ Ser supervisado y controlado por la Dirección General de Control de Insumos para la Salud

⇒ Solicitar a los fabricantes de medicamentos el envío de información sobre Reacciones Adversas de sus productos

⇒ Contar con la asesoría de un Comité Técnico Científico (que estará formado por expertos en Farmacología Clínica de diferentes Instituciones: Secretaría de Salud, Consejo de Salubridad General, Academia Nacional de Cirugía, Academia Nacional de Medicina, Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas, Dirección General de Epidemiología, Institutos Nacionales de Salud, Grupos Médicos Especialistas, Escuelas de Medicina y Química Farmacéutica y la Asociación Mexicana de Farmacología).

⇒ Promover la creación de centros regionales o estatales de farmacovigilancia, que deberán fomentar la notificación voluntaria de sospechas a reacciones adversas.

A causa de su reciente creación el Centro Nacional de Farmacovigilancia no cumple aún con los objetivos y políticas con los que se inició, a causa de que se han recibido muy pocas notificaciones. Esto se debe a una promoción inadecuada de este centro, ya que sucede que muchas personas que pudieran

estar interesadas o las que dentro de sus funciones recae la responsabilidad de la farmacovigilancia, no están enteradas de su existencia.

El aviso de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) se realiza de acuerdo a un formato emitido por la Secretaría de Salud (anexo 3), y deberá ser enviado a la subdirección de Farmacopea, Farmacovigilancia y Normas, ubicada en Gauss Número 4, séptimo piso. Colonia Casa Blanca, México, D.F.

1.6. ANTIBACTERIANOS

Pasteur y Joubert fueron de los primeros investigadores en reconocer el potencial clínico de productos microbianos como agentes terapéuticos en 1877, observaron que los bacilos que provocan el carbunco se multiplicaban con rapidez después de ser inoculados en orina estéril, pero no lo hacían y pronto morían si se introducía simultáneamente en dicho líquido alguna de las bacterias "comunes" del aire. En 1917 Greig-Smith comunicó que varios de los actinomicetos (grupo de bacterias filamentosas frecuentes en el suelo) fabricaban productos con actividad antibacteriana. De esta manera comenzó la investigación sistemática de productos procedentes del metabolismo bacteriano como posibles agentes antimicrobianos, que han continuado hasta el presente.

Los primeros agentes con actividad antimicrobiana no fueron los antibióticos, el sueño del gran químico alemán Paul Ehrlich (1854-1915) era sintetizar "balas mágicas", de compuestos químicos orgánicos capaces de matar de forma exclusiva a los organismos patógenos, en su laboratorio se sintetizaron cientos de compuestos orgánicos de arsénico (las preparaciones arsenicales se habían utilizado anteriormente para combatir las infecciones por protozoarios pero tenían limitaciones importantes debidas a la toxicidad aguda de los arsenicales para el hombre) examinando el espectro antimicrobiano y la toxicidad en los mamíferos.

Un avance significativo en la quimioterapia se produjo en 1940 cuando Florey y Chain solventaron el problema de la extracción de la lábil sustancia antibacteriana del *Penicillium notatum* denominada penicilina por Alexander Fleming en 1929. Los problemas de la fabricación de penicilina a gran escala se resolvieron en los Estados Unidos y la penicilina purificada se utilizo para salvar muchas vidas durante la segunda Guerra Mundial.

En 1944 Waksman aisló la estreptomocina de una especie de *Streptomyces* aislado del suelo. Desde entonces la investigación continua ha descubierto muchos miles de antibióticos.

Los antibióticos, se pueden definir como sustancias fabricadas por microorganismos antagonistas del crecimiento o de la vida de otros microorganismos aún a grandes diluciones.

Antibacteriano se define como³¹,

Sustancia producida por un microorganismo o una sustancia similar elaborada de forma total o parcial por síntesis química, la cual en bajas concentraciones inhibe el desarrollo de bacterias.

1.6.1. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBACTERIANOS

Hay varias formas para clasificar y agrupar a los antibacterianos que van de acuerdo al origen, efecto antimicrobiano, espectro de actividad, mecanismo de acción y estructura química:

1. POR SU ORIGEN

a) Natural o biológico

Cuando son obtenidos a partir de microorganismos, bien sean bacterias (*Bacillus*, *Streptomyces*, etc) u hongos (*Penicillium*, *Cephalosporium*) este es el caso de los β -láctamicos penicilina y cefalosporina.

b) Sintético.

Cuando se obtienen de manera total por procesos de síntesis químicas como las sulfamidas y quinolonas

c) Semisintético.

En este caso, el núcleo fundamental de un determinado antibacteriano producido por un microorganismo se modifica en el laboratorio para conseguir unas propiedades diferentes que mejoran el espectro, las características farmacocinéticas y disminuir los efectos secundarios.

2. POR SU EFECTO ANTIMICROBIANO

- a) Bacteriostáticos. Cuando las concentraciones que alcanzan en suero y tejidos el desarrollo y multiplicación de las bacterias sin destruirlas; y al retirar el fármaco el microorganismo puede multiplicarse de nuevo, como es el caso de la tetraciclina. Con este tipo de antibacteriano, es necesaria la actuación de los mecanismos de defensa del huésped.

- b) Bactericidas. Cuando su acción es letal produciendo la lisis bacteriana, con efectos irreversibles. El prototipo de agentes bactericidas lo constituyen los que actúan sobre la pared celular o sobre la membrana citoplasmática de la bacteria, como es el caso de los β -lactámicos.

3. POR SU ESPECTRO DE ACTIVIDAD

El espectro antibacteriano se refiere al espectro de actividad de un compuesto contra los microorganismos que actúa.

- a. De amplio espectro. Son aquellas moléculas activas sobre un gran número de especies bacterianas (tetraciclinas). Es decir un fármaco de amplio espectro antimicrobiano puede afectar a una gran variedad de microorganismos, que suele abarcar a bacterias Gram (+) y Gram (-). No solamente actúa sobre bacterias, sino además sobre algunos hongos, rickettsias y protozoarios.

- b. De espectro intermedio. Cuando tiene una acción sobre un número ilimitado de especies (macrólidos). Es decir, actúan solamente contra algunas bacterias Gram (+) y Gram (-).

- c. De espectro reducido. Solamente son activos sobre un número pequeño de especies bacterianas (Polimixina).

4. POR SU MECANISMO DE ACCIÓN (figura 1).

- 1) Compuestos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana, entre ellos están penicilinas y cefalosporinas, que guardan semejanza estructural, y también medicamentos disímboles como cicloserina, vancomicina, bacitracina.

- 2) Compuestos que actúan de modo indirecto en la membrana celular del microorganismo y que afectan su permeabilidad y permiten la fuga de compuestos intracelulares, entre ellos están los detergentes, polimixina y colistimetaro.

- 3) Medicamentos que afectan la función de las subunidades ribosómicas 30 S o 50 S y causan inhibición reversible de la síntesis proteica, estos productos bacteriostáticos incluyen cloranfenicol, tetraciclinas, eritromicinas y clindamicina.
- 4) Compuestos que se unen a la subunidad ribosómica 30 S y alteran la síntesis de proteínas, todo lo cual culmina en la muerte del microorganismo, incluyen los aminoglucosidos.
- 5) Medicamentos que afectan el metabolismo del ácido nucleico como las rifamicinas (p ej., rifampicina) que bloquean a la RNA polimerasa dependiente de DNA, y las quinolonas que inhiben a la girasa.
- 6) Antimetabolitos como el trimetoprim y las sulfonamidas que bloquean fases metabólicas específicas que son esenciales para los microorganismos.

5. POR SU ESTRUCTURA QUÍMICA.

Esta clasificación se les da, ya que la estructura es esencial para la actividad biológica de las moléculas. Y de acuerdo a esta estructura es el tipo de bacteria sobre el que van a actuar, sean Gram(+) o Gram(-), y también se les considera de amplio o bajo espectro de actividad.

- c) β -lactámicos
- d) Aminoglucósidos
- e) Quinolonas
- f) Macrolidos
- g) Sulfonamidas
- f) Otros

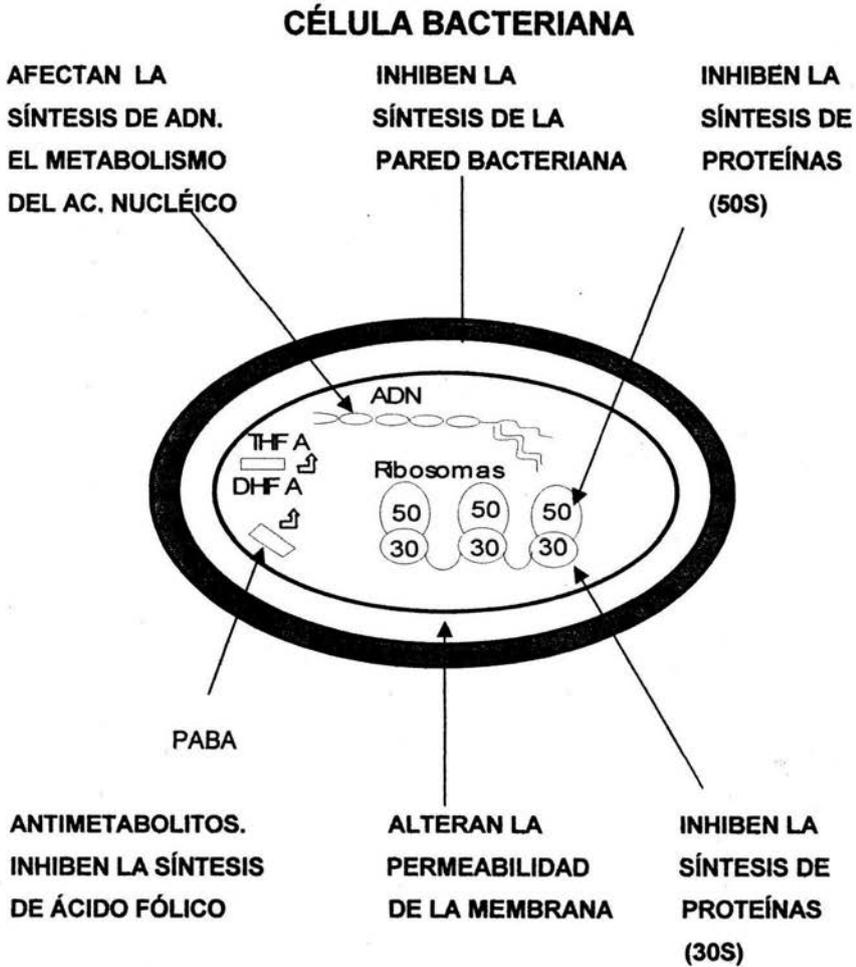


Figura 1. Sitios en los que actúan los antibacterianos²⁸.

1.6.2. ANTIBACTERIANOS β -LACTÁMICOS

Los antibacterianos β -lactámicos son muy utilizados tanto para el tratamiento como para la profilaxis de diversas infecciones. Tienen en común la estructura química y el mecanismo de acción. Dentro de este grupo se encuentran las penicilinas, las cefalosporinas (de 1^a , 2^a, 3^a y 4^a generación), los carbapenem y monobactam, cuya descripción se da a continuación.

1.6.2.1. PENICILINAS

Este grupo sigue siendo el más utilizado con fines terapéuticos, son antibacterianos de tipo natural o semisintético, cuya acción es principalmente bactericida.

Estructura Química

Consiste en un anillo β -lactámico fusionado a otro de tiazolidina, a esta unión se le conoce como ácido 6-aminopenicilánico, que es la estructura que le confiere la actividad bactericida a las penicilinas (Figura 2). A este ácido se encuentra unido un grupo R en la amina del carbono en la posición 6, que es el que determina las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de cada penicilina.

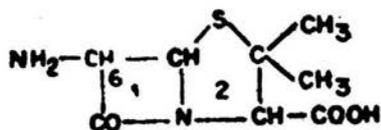


Figura 2. Acido 6-aminopenicilánico. el anillo 1 es el β -lactámico (principal), y el 2 es el tiazolidina (secundario)²⁷.

Mecanismo de Acción

Los conocimientos al respecto no son completos, sin embargo numerosas investigaciones han dado la pauta para el entendimiento del fenómeno básico.

La pared bacteriana, es una estructura rígida que protege al delicado protoplasto de daños mecánicos y osmóticos, adicionalmente actúa como una barrera a la permeabilidad de varias moléculas.

El principal componente de la pared celular es un heteropolímero llamado peptidoglucano, formado por dos amino azúcares, N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico, unidos por un enlace glucosídico. El último estadio de la síntesis de este ha sido identificada como la fase durante la cual se produce la acción de las penicilinas, para entender mejor este proceso se describe a continuación la síntesis de peptidoglucano,

Los pasos que involucran la síntesis de peptidoglucano son:

1. Se sintetizan derivados UDP del ácido N-acetilmurámico (UDP-NAM) y de la N-acetilglucosamina (UDP-NAG) en el citoplasma.
2. Se añaden aminoácidos de manera secuencial de UDP-NAM, para formar la cadena pentapeptídica (las dos D-alaninas terminales se añaden como dipéptido). Se utiliza energía en forma de ATP para formar los enlaces peptídicos, pero no intervienen el tRNA ni los ribosomas(figura 3).
3. Se transfiere el NAM-pentapéptido del UDP a un bactoprenol fosfato (que es un alcohol de 55 carbonos, cuya función es transportar los componentes del peptidoglucano a través de la membrana hidrofoba), situado en la superficie de la membrana.
4. El UDP-NAG añade NAG al NAM-pentapéptido para formar la unidad de repetición del peptidoglucano.
5. La unidad de repetición del peptidoglucano NAM-NAG es transportada a través de la membrana hasta su superficie externa por el transportador bactoprenol pirofosfato.
6. La unidad del peptidoglucano se une al extremo en crecimiento de una cadena de peptidoglucano para aumentar su longitud en una unidad de repetición.

7. El transportador bactoprenol pirofosfato vuelve al interior de la membrana. Durante este proceso se libera un fosfato para formar de nuevo el bactoprenol fosfato, que puede aceptar otro NAM-pentapéptido.

8. Al final, se forman enlaces cruzados peptídicos entre las cadenas de peptidoglucano mediante transpeptidación. En *E. coli* el grupo amino libre del ácido diaminopimérico se une a la D-alanina terminal, liberando el residuo de D-alanina subterminal. Este paso final es precisamente inhibido por el antibacteriano penicilina(figura 4).

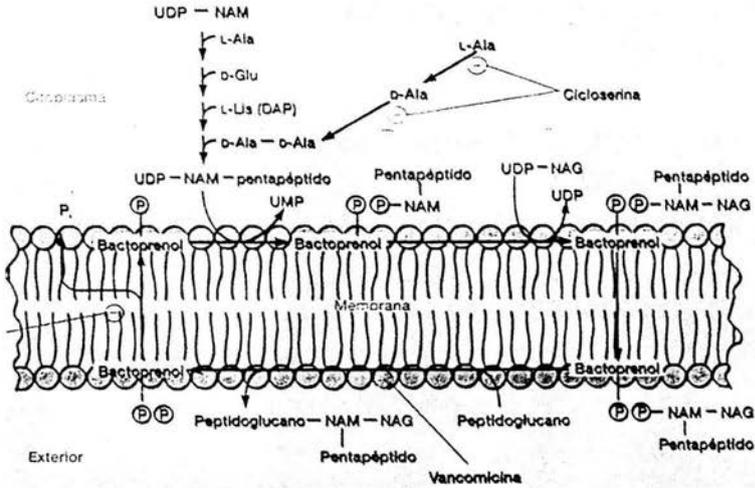


Figura 3. Síntesis de peptidoglucano. El pentapéptido contiene L-lisina en el peptidoglucano de *S. aureus* y ácido diaminopimélico (DAP) en *E. coli*. También se muestra la inhibición de la cicloserina y la vancomicina³².

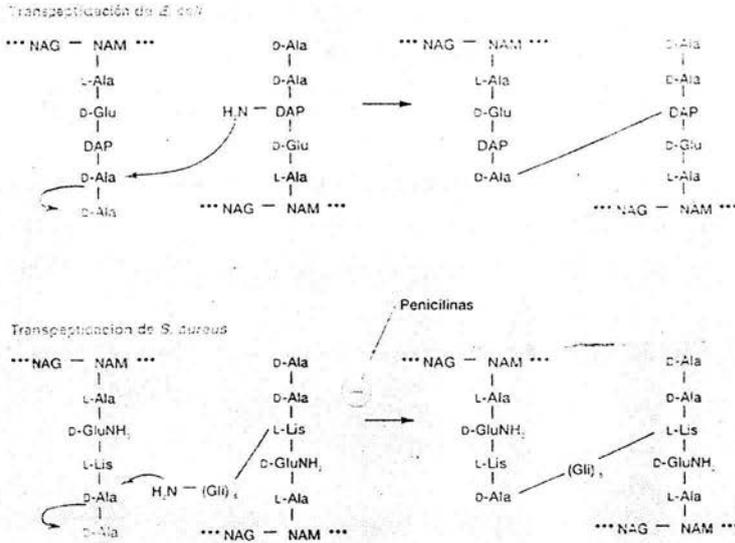


Figura 4. Transpeptidación. Reacciones de transpeptidación en la formación de los peptidoglucanos de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*³².

La penicilina no sólo inhibe las transpeptidasas responsables de las uniones cruzadas sino también, y de forma reversible las D-alanina carboxipeptidasas, que son las que eliminan de manera específica la D-alanina de la cadena pentapéptica lateral. Para explicar las bases moleculares de la acción antibacteriana de la penicilina y la D-alanil-D-alanina terminal del pentapéptido que es el precursor de las uniones cruzadas de la pared celular (figura 5), se tiene que la unión lábil CO-N en el anillo de la penicilina

descansa en la misma posición que la unión peptídica implicada en la transpeptidación. Se ha propuesto por lo tanto, que la penicilina actuaría como un análogo del sustrato de la transpeptidación, se combina con la transpeptidasa y así la inactiva de forma irreversible. Los antibióticos que contienen un anillo β -lactámico se comportan químicamente como agentes acilantes, que reaccionan para dar derivados peniciloicos.

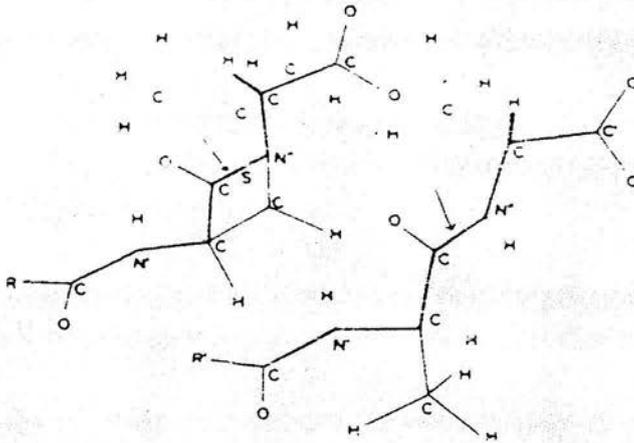


Figura 5. Estereomodelos de penicilina (izquierda) y de D-alanil-D alanina terminal de la cadena de peptidoglucano (derecha). Las flechas indican la posición de la unión CO-N en el anillo β -lactámico de la penicilina y de la unión CO-N en la D-alanil-D-alanina terminal de la cadena de peptidoglucano³¹.

Un suceso importante es la inhibición de las transpeptidasas, pero hay otros objetivos similares para la acción de las penicilinas, y son las llamadas proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), se encuentran presentes en las membranas de las bacterias, y son las enzimas que catalizan los pasos finales de la biosíntesis de peptidoglucano. Otras PBPs incluyen las que son necesarias para conservar la forma bacilar y para la formación de tabiques en la fase de división.

La lisis bacteriana que surge después de la exposición a los β -lactámicos, en definitiva depende de la actividad de las enzimas autolíticas de la pared bacteriana que son las autolisinas o las mureína hidrolasas.

Los efectos producidos por esta clase de antibacterianos sólo se pueden observar en las bacterias en crecimiento. Si se impide la multiplicación por la omisión de un nutriente o por el agregado de un agente bacteriostático, la penicilina no produce efecto.

Recientes evidencias sugieren que la penicilina puede inhibir la síntesis de ARN en algunas bacterias, provocando su muerte sin lisis celular. Sin embargo esto debe ser comprobado.

Farmacocinética

La absorción de estos fármacos administrados por vía oral difiere mucho para las diferentes penicilinas, dependiendo en parte de su estabilidad en ácido y de su unión a proteínas. Para las penicilinas cuya administración es

parenteral, la absorción en la mayoría de los casos es rápida y completa, las penicilinas benzatínica y procaínica son formuladas para retardar la absorción, lo cual resulta en concentraciones prolongadas tanto sanguíneas como tisulares.

Se distribuyen mucho en los líquidos corporales y en los tejidos, con algunas excepciones.

La mayoría de las penicilinas no sufren biotransformación significativa, pero se administran, distribuyen y excretan en una forma biológicamente activa.

Las penicilinas son rápidamente excretadas por los riñones en la orina, pequeñas cantidades son excretadas por otras vías.

Aplicaciones Terapéuticas

Las penicilinas se emplean para varias infecciones de leves a graves causadas por microorganismos sensibles.

Reacciones Adversas

Las penicilinas son fármacos de muy baja toxicidad. La especificidad de su acción como antibacterianos es de tal grado que tienen muy poco efecto sobre células de mamíferos. Sin embargo, todas las penicilinas tienen potencial para causar reacciones de hipersensibilidad, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, entre otras (ver anexo 5).

Interacciones Farmacológicas

Las penicilinas al igual que todos los fármacos pueden sufrir una interacción, al ser administradas conjuntamente con otros medicamentos (ver anexo 6).

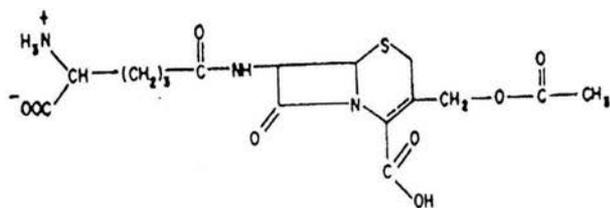
1.6.2.2. CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas y cefemas son antibacterianos semisintéticos que al igual que las penicilinas tienen acción bactericida. A raíz de ser descubierto que en el agua de mar cercana a una descarga de aguas negras en 1945, por Brotzu, proliferaba un hongo (*Cephalosporium acremonium*), se dió lugar a la obtención de tres tipos de cefalosporinas: P,N y C.

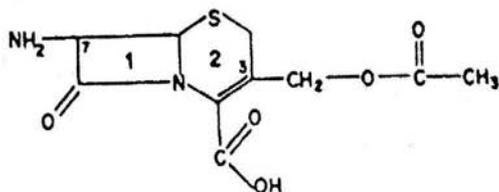
Estructura Química

La molécula de las cefalosporina C (figura 6) la cual exhibía una toxicidad baja y alta resistencia a la penicilinas estafilocócica, se compone de tres partes: una semejante llamado 7-aminocefalosporánico (que es el resultado de la condensación de un anillo β -lactama con otro de dihidrotiazina), y dos cadenas laterales: un grupo acetilo y un residuo de ácido aminoadípico .

El ácido 7-aminocefalosporánico posee muy escasa actividad antibacteriana, sin embargo modificaciones en la posición 7 del anillo β -lactámico da lugar a alteraciones en la actividad antibacteriana y las sustituciones en la posición 3 del anillo dihidrotiazinico se acompañan de cambios en el metabolismo y las propiedades farmacocinéticas del fármaco.



A



B

Figura 7. A. Cefalosporina C B. Ácido 7-aminocefalosporánico

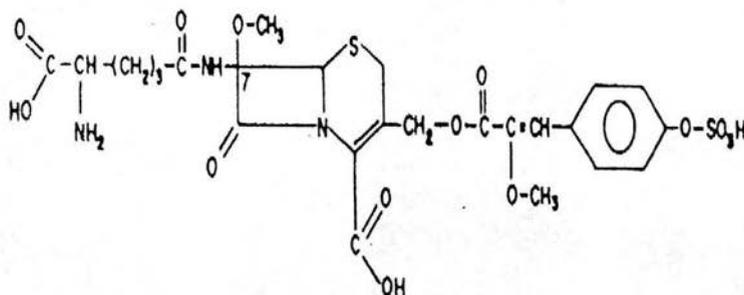


Figura 7. Estructura de la cefamina A ²⁷.

Espectro de Actividad de las Cefalosporinas

CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN

Tienen actividad satisfactoria contra bacterias Gram (+), y acción relativamente moderada contra Gram (-). La mayoría de los cocos Gram (+) son sensibles, con excepción a los enterococos, *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina, *Staphylococcus epidermidis*. Muchos de los anaerobios de la cavidad oral son sensibles, pero el grupo *B. fragilis* es resistente. La actividad contra *Moraxella catarrhalis*, *E. Coli*, *K. Pneumoniae* y *P. mirabilis* es satisfactoria.

CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Actúa de forma más amplia contra microorganismos Gram (-), pero en menor cantidad que las de tercera generación. También son activas contra *B. fragilis*, (cefoxitina, cefotetán y cefmetazol).

CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

En la mayoría de los casos son menos activas que las de primera generación contra cocos Gram (+), pero mucho más activas contra *Enterobacteriaceae* que incluyen cepas productoras de β -lactamasa. Un subgrupo de esta generación (ceftazidima y cefoperazona) también es activa contra *Pseudomonas aeruginosa*, pero no tanto en comparación con otros compuestos de la tercera generación contra cocos Gram (+).

CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN

Tienen un espectro de actividad semejante al de las de tercera generación, con la diferencia que son más estables ante las β -lactamasas. Son útiles en infecciones por bacilos Gram (-) aerobios resistentes a las cefalosporinas de tercera generación.

Farmacocinética

Las cefalosporinas que se administran por vía oral se absorben del intestino en una extensión variable, las cefalosporinas administradas por vía parenteral utilizan esta vía porque su absorción en el tubo digestivo es deficiente.

Aplicaciones Terapéuticas

Las cefalosporinas se utilizan en infecciones por cepas de microorganismos sensibles.

Reacciones Adversas

Al igual que en la mayoría de los antibacterianos, puede ocurrir una variedad completa de reacciones de hipersensibilidad, como exantema, hipertermia, enfermedad del suero y anafilaxis. Las reacciones adversas relacionadas con la vía de administración también son comunes con las cefalosporinas, que incluyen dolor después de inyección intramuscular, flebitis, etc. Así mismo se han reportados reacciones adversas de tipo gastrointestinal (ver anexo 7).

Interacciones Farmacológicas

Existen algunas interacciones farmacológicas que suceden cuando se administran las cefalosporinas conjuntamente con otros medicamentos (ver anexo 8).

1.6.2.3. CARBAPENEMS

Se trata de un grupo de antibacterianos obtenidos originalmente de *Streptomyces cattleya* y *Streptomyces olivaceus*, con características de interés clínico.

El primer fármaco de aplicación terapéutica fue tienamicina (imipenem), seguido de meropenem. Se han obtenido otros carbapenem: ácido olivánico, carpetimicina, asparenomicina (derivado de *S. tokunonensis*) y pluracidomicina (derivado de *S. Sulfanofaciens*).

Estructura Química

Los carbapenems consisten en una estructura β -lactámica que se caracteriza por tener condensada con el anillo principal (β -lactama) otro no saturado (anillo secundario) de cinco átomos, algunas veces con un doble enlace 2 y 3, y que en la posición 1 posee un átomo de carbono.

Imipenem y meropenem son los miembros de carbapenems más disponibles para uso humano.

IMIPENEM Y MEROPENEM

El imipenem es un antibacteriano semisintético (figura 8), se obtiene de la tienamicina, un compuesto producido por *Streptomyces cattleya*, éste es inestable en las vías renales, por lo tanto el imipenem es su derivado N-

formidolil, su actividad es primordialmente bactericida de amplio espectro. Meropenem es un derivado dimetilcarbamoil pirolidinil de la tienamicina, que no es sensible a la deshidropeptidasa renal, por lo cual no es necesario que se combine con cilastatina.

La presencia de un carbono (en lugar de un átomo de azufre como sucede casi en todos los demás antibacterianos β -lactámicos), aumenta la reactividad del imipenem contra las proteínas de la pared celular de las bacterias y por lo tanto le confiere un efecto bactericida más potente.

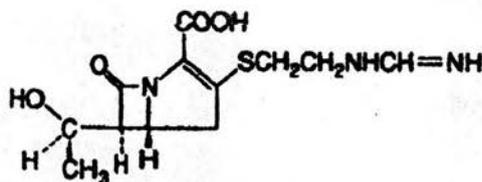


Figura 8. Imipenem²⁷.

Mecanismo de Acción

En ambos casos es similar al de los demás antibacterianos β -lactámicos. Cuando los microorganismos se exponen a estos antibacterianos, rápidamente toman una forma esférica que es seguida de lisis bacteriana. Dado el tamaño de la molécula de imipenem, penetra rápidamente a la membrana bacteriana, es varios miles de veces más resistente a las β -lactamasas que muchos otros antibacterianos estables a éstas.

Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de imipenem, son las reportadas en combinación con la cilastatina, ya que solo que es hidrolizado rápidamente por una deshidropeptidasa, que esta en el borde en cepillo de la porción proximal del túbulo renal. La cilastatina no posee actividad antibacteriana, se combina en cantidades iguales, y es un inhibidor de la deshidropeptidasa.

Aplicaciones Terapéuticas

Los carbapenems son excelentes contra muy diversos organismos aerobios y anaerobios, por ejemplo son efectivos cuando un individuo sufre infecciones por estafilococos productores de β -lactamasas.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más relacionadas con imipenem son las de tipo gastrointestinal, sin embargo existen otras (ver anexo 9).

Interacciones Farmacológicas

Los carbapenems al igual que los otros medicamentos β -lactámicos, pueden sufrir alguna interacción farmacológica (ver anexo 10).

1.6.2.4. MONOBACTAMS

Este tipo de antibacterianos constituyen un nuevo grupo dentro los β -lactámicos, desarrollados a partir del año 1981. Son elaborados de manera natural por especies de *Nocardia* o de bacilos gram(-). Actualmente se conocen alrededor de 11 compuestos pertenecientes a este grupo, aunque para aplicación clínica se ha desarrollado solamente Aztreonam(figura 10).

Estructura Química

En contraste a los demás antibacterianos β -lactámicos, este tipo carecen de un anillo secundario (condensado), por lo cual se les conoce como antibacterianos monocíclicos.

La estructura básica de ambos tipos de monobactamas es el ácido 3-aminobactámico (figura 9).

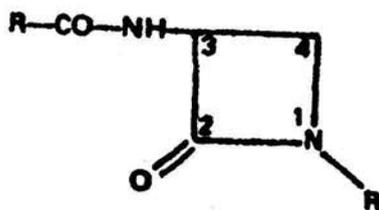


Figura 9. Ácido 3-aminobactámico²⁷

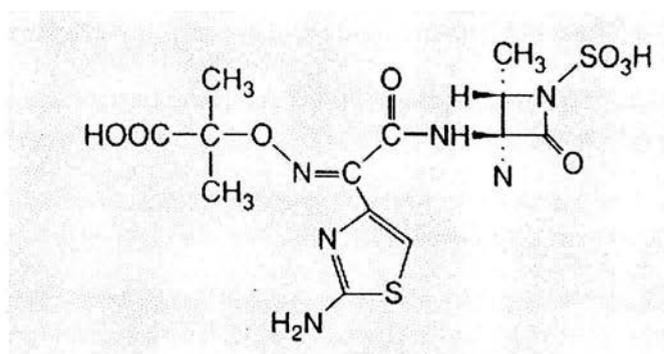


Figura 10. Aztreonam²⁶

Mecanismo de Acción

El mismo reportado para los antibacterianos β -lactámicos, es estable a la acción hidrolítica de una amplia variedad de β -lactamasas plasmídicas, además es estable e inhibe β -lactamasas cromosómicas de gram (-).

Farmacocinética

El aztreonam se absorbe escasamente por la vía gastrointestinal, por lo que su administración es por vía parenteral, se distribuye en todos los tejidos y líquidos del cuerpo; se metaboliza del 6 a 16% del fármaco y se excreta principalmente por la orina .

Aplicaciones Terapéuticas

El aztreonam se aplica en una variedad de infecciones, donde los microorganismos que las ocasionan son sensibles a este.

Reacciones Adversas

Hay una gran variedad de reacciones que se adjudican a la utilización de β -lactámicos, no siendo la excepción el aztreonam (ver anexo 11).

Interacciones Farmacológicas

Algunas de las interacciones que puede presentar el aztreonam es con bacteriostáticos, donde se inhibe su mecanismo de acción (ver anexo 11).

2.0. METODOLOGÍA.

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo no controlado; con pacientes del servicio de pediatría de una clínica de beneficencia ubicada en el Distrito Federal, a los que les prescribieron uno o más antibacterianos β -lactámicos en el periodo comprendido de diciembre de 2002 a marzo de 2003.

PROCEDIMIENTO

1. Se recopiló a partir del expediente clínico y/o mediante entrevista directa a la persona encargada del paciente, los siguientes datos:

- Datos personales: nombre, edad, sexo, peso, talla, dirección, teléfono y número de expediente.
- Enfermedades padecidas: Dentro de las que se contaron las diagnosticadas en el pasado (en caso de ser crónicas), así como las más recientes.

- Medicamentos prescritos (incluidos aquellos de tratamientos a largo plazo, medicamentos OTC y productos herbolarios): en los que se incluyó el nombre, la forma farmacéutica, la dosis y frecuencia para tomarlos.
2. Con los datos arriba mencionados, se realizó el perfil farmacoterapéutico de cada paciente (ver anexo 1). Posteriormente se hizo un seguimiento al paciente, realizando entrevistas (anexo 2) por vía telefónica al padre o persona encargada del paciente, a los tres días de haber iniciado el tratamiento y a los tres días después de haber concluido el tratamiento, o según la particularidad del caso.
 3. Se hizo el análisis del perfil farmacoterapéutico, de las entrevistas realizadas y de los demás datos obtenidos (edad y sexo de los pacientes, medicamentos prescritos, etc), para determinar la posibilidad de reacciones adversas y/o interacciones farmacológicas.
 4. Se aplicó el algoritmo de Naranjo y cols., (anexo 4) para determinar la imputabilidad de eventos adversos, en los casos que posiblemente se pudieron relacionar.

Se descartaron 15 casos, debido a que por diversas razones no se pudo establecer un contacto telefónico para realizar las entrevistas y también por que con los datos obtenidos no se pudo establecer la existencia de un evento adverso. Se aceptaron 78 casos por el hecho de que en su tratamiento incluyeron uno o más antibacterianos β -lactámicos por un lapso igual o mayor

de 3 días, así mismo porque se pudieron recopilar los datos necesarios para establecer la existencia de una reacción adversa.

3.0. RESULTADOS.

En el periodo de estudio (de diciembre de 2002 a marzo de 2003), el servicio de pediatría atendió un total de 908 pacientes de los cuales 815 (90%), no incluyeron en su tratamiento algún antibacteriano β -lactámico y 93 (10%), si lo incluyeron. De éstos últimos sólo 78 se incluyeron en el estudio, teniendo que 36 (46%) fueron femeninos y 42 (54%) fueron masculinos, (gráfico 1).

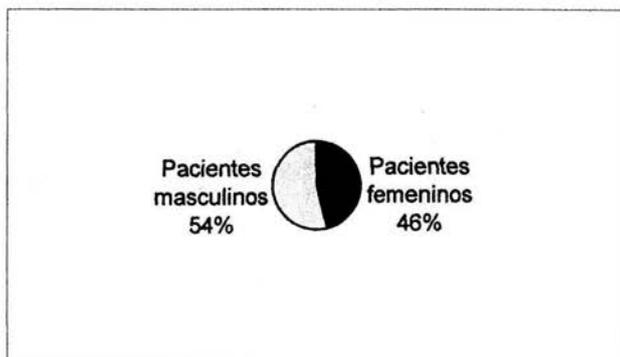


GRÁFICO 1. Porcentajes de pacientes incluidos en el estudio, según el sexo.

El rango de edades de los pacientes en estudio fue de menos 1 año hasta 13 años (tabla 4 y gráfico 2).

TABLA 4. Frecuencia de edades (años) de los pacientes en estudio.

Edades (años)	No. Pacientes Totales	Porcentaje de Pacientes
<1	3	4%
1 a 2	16	20%
3 a 4	14	18%
5 a 6	13	17%
7 a 8	15	19%
9 a 10	8	10%
11 a 13	9	12%
TOTAL	78	100%

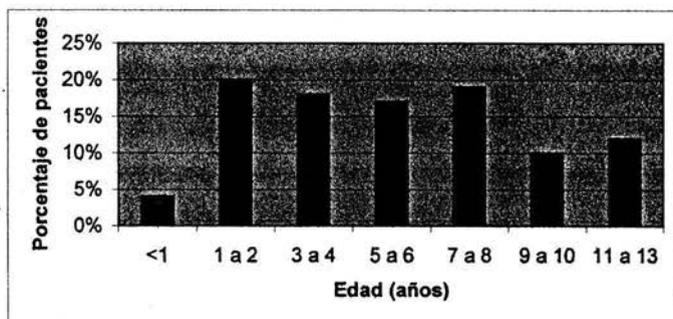


GRÁFICO Frecuencia de edades (años) de los pacientes en estudio.

El antibacteriano β -lactámico más recetado fue amoxicilina sola, seguida por su combinación con clavulanato y por su combinación con bromhexina (tabla 5)

♦.

♦ Algunos pacientes recibieron más de un β -lactámico en su tratamiento.

TABLA 5. Antibacterianos β -lactámicos incluidos en el tratamiento de los pacientes en estudio ♦.

Fármaco	Número	Porcentaje
Amoxicilina	20	24.40%
Amoxicilina/ambroxol	2	2.40%
Amoxicilina/bromhexina	10	12.20%
Amoxicilina/clavulanato	18	22.00%
Ampicilina	6	7.30%
Ampicilina/bromhexina	1	1.22%
Ampicilina/sulbactam	1	1.22%
Cefalexina	2	2.44%
Cefalexina/ambroxol	1	1.22%
Cefadroxilo	2	2.44%
Cefadroxilo/bromhexina	1	1.22%
Cefaclor	2	2.44%
Cefuroxima axetilo	6	7.30%
Ceftriaxona	2	2.44%
Penicilina Benzatínica	1	1.22%
Penicilina G benzatínica/ penicilina G potásica/ penicilina G procaínica	1	1.22%
Penicilina G cristalina/ penicilina G procaínica	6	7.30%
TOTAL	82	100.00%

Entre los diagnósticos de los pacientes en estudio se encuentran: adenoiditis, amigdalitis, profilaxis de amigdalectomía, asma, broncoalveolitis, bronquitis, conjuntivitis, faringitis, faringoamigdalitis, gastroenteritis, otitis media, rinitis, rinofaringitis, rinosinusitis, sinusitis y sin diagnóstico , (tabla 6).

TABLA 6. Diagnósticos presentados por los pacientes en estudio♣.

Diagnóstico	No. pacientes totales	Porcentaje	No. pacientes femeninos	Porcentaje	No. pacientes masculinos	Porcentaje
Adenoiditis	1	1.20%	0	0	1	2.30%
Amigdalitis	5	6.00%	2	5.00%	3	6.80%
Amigdalectomía-profilaxis	1	1.20%	0	0%	1	2.30%
Asma	1	1.20%	0	0	1	2.30%
Broncoalveolitis	1	1.20%	1	3%	0	0%
Bronquitis	1	1.20%	0	0%	1	2.30%
Conjuntivitis	7	8.30%	4	10.00%	3	6.80%
Faringitis	24	28.60%	9	22.50%	15	34.00%
Faringoamigdalitis	2	2.40%	1	2.50%	1	2.30%
Gastroenteritis	2	2.40%	0	0%	2	4.60%
Otitis Media	3	3.60%	3	7.50%	0	0%
Rinitis	1	1.20%	0	0%	1	2.30%
Rinofaringitis	14	16.70%	6	15.00%	8	18.20%
Rinosinusitis	1	1.20%	0	0%	1	2.30%
Sinusitis	1	1.20%	0	0%	1	2.30%
Sin diagnóstico	19	22.60%	14	35.00%	5	11.40%
Total	84	100%	40	100%	44	100%

♣ Algunos pacientes presentaron más de un solo diagnóstico.

Sólo 19 (24%) de los pacientes en estudio, se relacionaron con la aparición de un evento adverso, (gráfico 3). Tomando como referencia el sexo 9 (47%) de estos pacientes fueron femeninos y 10 (53%) fueron masculinos, (gráfico 4).

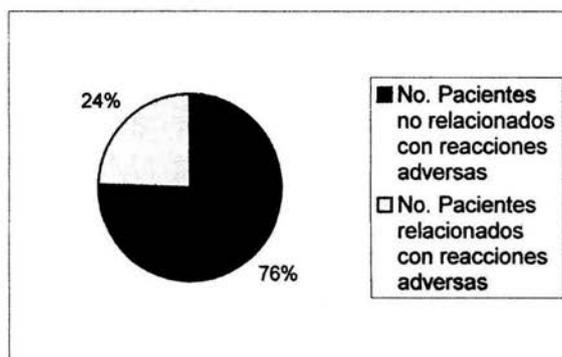


GRÁFICO 3. Porcentaje de casos relacionados y no relacionados con una reacción adversa de los pacientes en estudio.

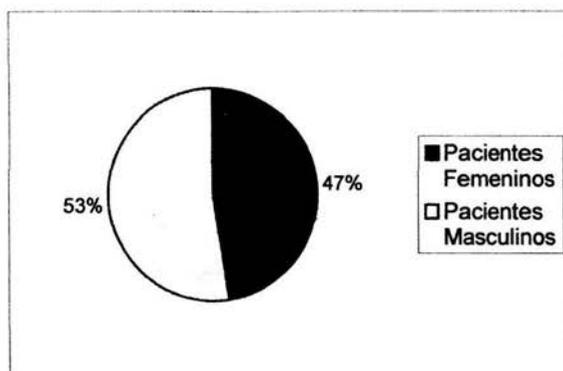


GRÁFICO 4. Porcentaje de pacientes que se relacionan con una reacción adversa según el sexo.

La frecuencia de edades de los pacientes relacionados con algún evento adverso es: niños menores de 1 año 3 (16%), de 1 a 2 años 5 (26%), de 3 a 4 años 3 (16%), de 5 a 6 años 3 (16%), de 7 a 8 años 4 (21)% y de 11 a 13 años 1 (5%), (tabla 7 y gráfico 5).

TABLA 7. Frecuencia de edades de los pacientes relacionados con alguna reacción adversa.

Edades (años)	No. Total de Pacientes	Porcentaje
<1	3	16%
1 a 2	5	26%
3a 4	3	16%
5 a 6	3	16%
7 a 8	4	21%
9 a 10	0	0%
11 a 13	1	5%
Total	19	100%

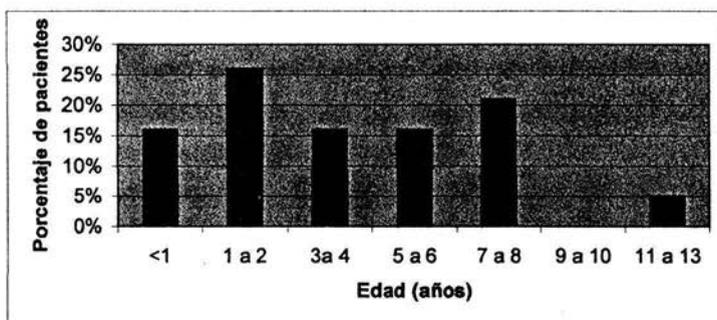


GRÁFICO 5. Frecuencia de edades (en años) de los pacientes relacionados con alguna reacción adversa.

Entre las reacciones adversas que presentaron los pacientes en total se encuentran: artralgia (11%), diarrea (31%), dolor estomacal (4%), hipersensibilidad (18%), hipertermia (7%), náusea (4%) y vómito (25%), (tabla 8 y gráfico 6).

TABLA 8. Reacciones adversas presentadas por los pacientes *.

	RAM	No. Pacientes que la presentaron	Porcentaje
1	Artralgia	3	11%
2	Diarrea	9	31%
3	Dolor estomacal	1	4%
4	Hipersensibilidad	5	18%
5	Hipertermia	2	7%
6	Náusea	1	4%
7	Vómito	7	25%
	Total	28	100%

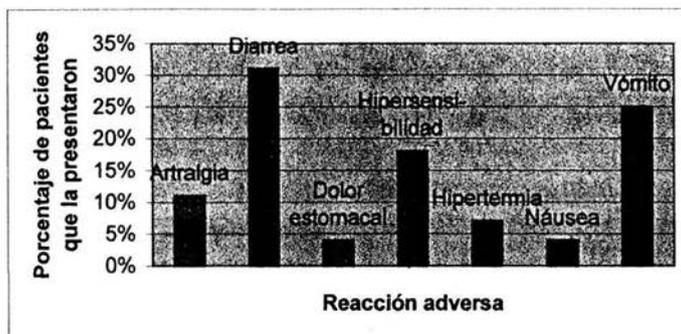


GRÁFICO 6. Reacciones adversas presentadas por los pacientes.

De los 3 casos de artralgia, 2 se relacionaron a la amoxicilina combinada con clavulanato (67%) y 1 con penicilina procaínica combinada con penicilina cristalina (33%), (gráfico 7).

♥ Algunos pacientes presentaron más de una reacción adversa.

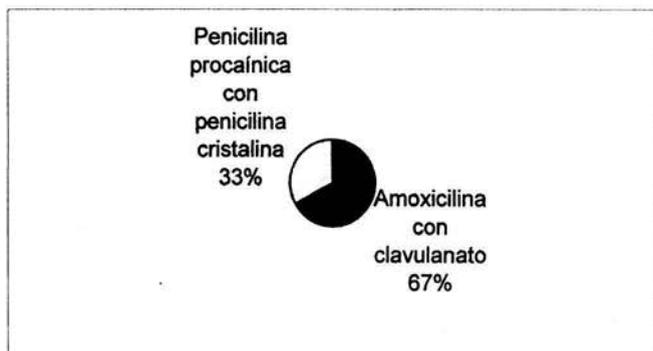


GRÁFICO 7. Antibacterianos β -lactámicos relacionados con los casos de artralgia.

De los 9 casos de diarrea 2 se relacionaron con amoxicilina (22%), 2 con amoxicilina con clavulanato (22%), 1 con ampicilina (11%), 3 con cefuroxima axetilo (34%) y 1 con penicilina procaínica combinada con penicilina cristalina (11%), (gráfico 8).

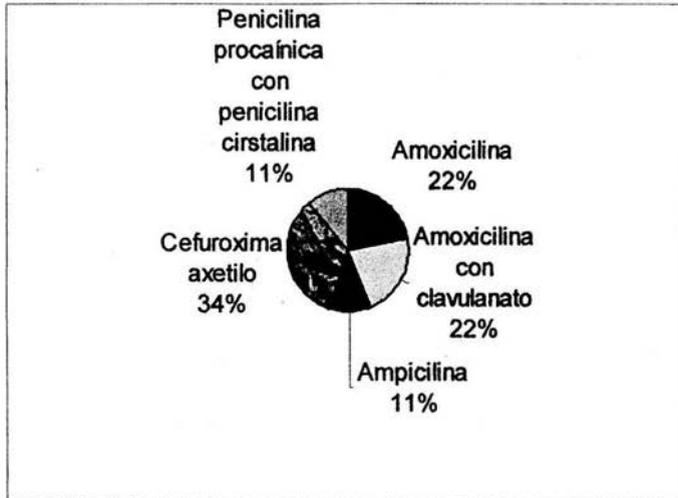


GRÁFICO 8. Antibacterianos β -lactámicos relacionados con los casos de diarrea.

El único caso de dolor estomacal se relaciono con amoxicilina combinada con bromhexina (gráfico 9).



GRÁFICO 9. Antibacteriano β -lactámico relacionado con la aparición de dolor estomacal.

De los 5 casos de hipersensibilidad, 1 se relacionó con amoxicilina (20%), 3 con amoxicilina combinada con clavulanato (60%) y 1 con penicilina procaínica combinada con penicilina cristalina (20%), (gráfico 10).

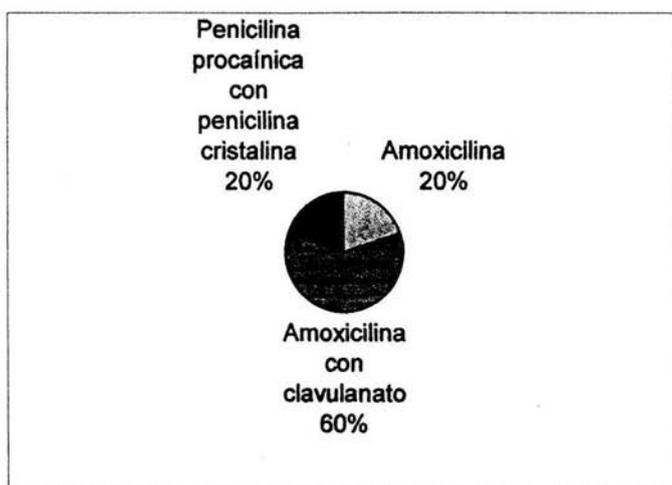


GRÁFICO 10. Antibacterianos β -lactámicos relacionados con la aparición de hipersensibilidad.

De los 2 casos de hipertermia 1 se relacionó con amoxicilina combinada con bromhexina (50%), y el otro con penicilina procaínica combinada con penicilina cristalina (50%), (gráfico 11).

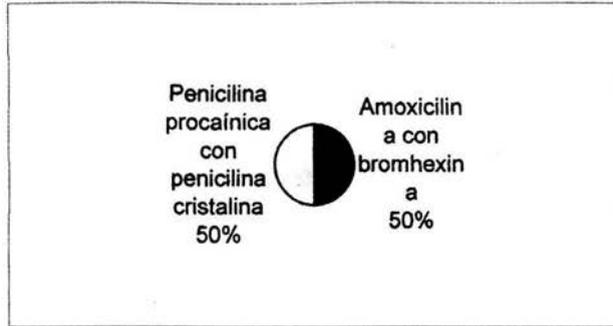


GRÁFICO 11. Antibacterianos β -lactámicos relacionados con la aparición de hipertermia.

El caso de náusea se relacionó con amoxicilina, (gráfico 12).

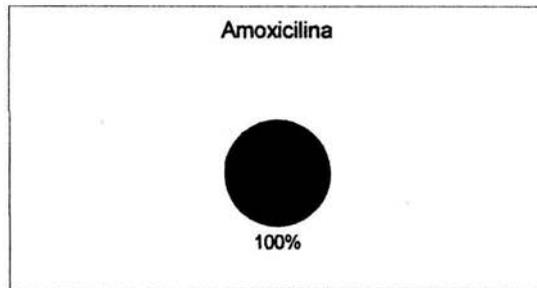


GRÁFICO 12. Antibacteriano β -lactámico relacionado con la aparición de náusea.

De los 7 casos de vómito, 2 se relacionarán con amoxicilina (29%), 2 con amoxicilina combinada con clavulanato (29%), 1 con cefadroxilo (14%), 1 con cefuroxima axetilo (14%), 1 con penicilina procaínica combinada con penicilina cristalina (14%), (gráfico 13).

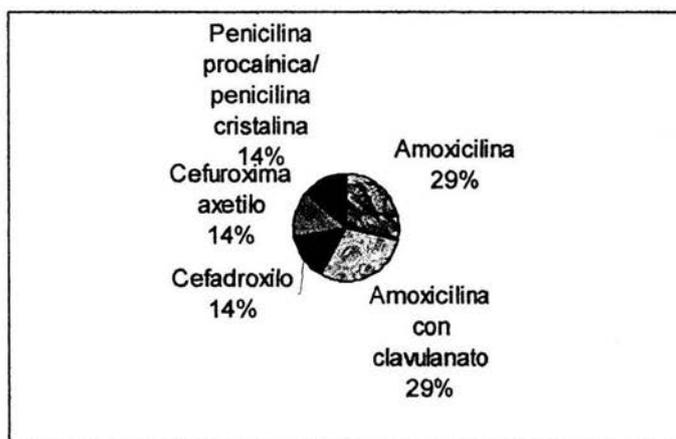


GRÁFICO 13. Antibacterianos β -lactámicos relacionados con la aparición de vómito.

De los 19 pacientes relacionados con reacciones adversas 2 (11%), recibieron sobredosificación de β -lactámicos según la dosis ponderal, (gráfico 14).

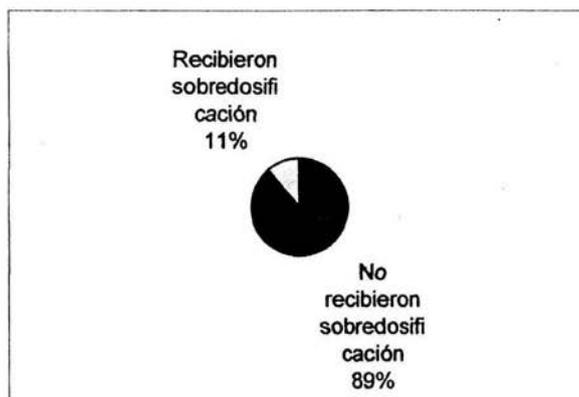


GRÁFICO 14. Porcentaje de pacientes relacionados con una reacción adversa que recibieron una sobredosificación de antibacterianos β -lactámicos.

El periodo promedio que tardó en aparecer cada reacción adversa después de haber iniciado el tratamiento con β -lactámicos fue de 1 a 8 días (gráfico 15).

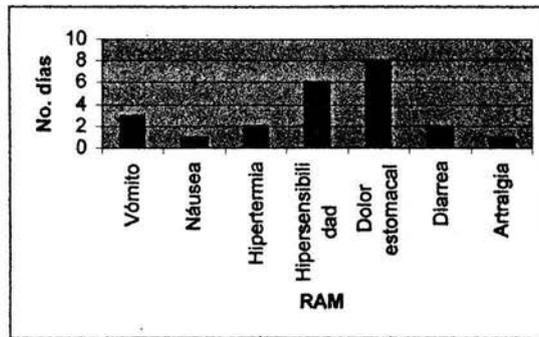


GRÁFICO 15. Periodo promedio (días) después de la primera administración del antibacteriano β -lactámico, que tardó en aparecer la reacción adversa.

Por otra parte el periodo promedio de duración de cada evento adverso varía, (gráfico 16).

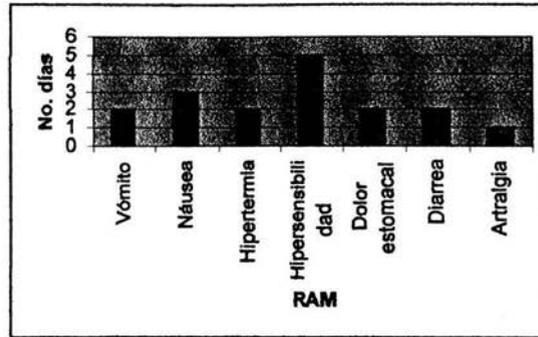


GRÁFICO 16. Periodo promedio (días) de duración de cada reacción adversa.

Los pacientes relacionados con alguna reacción adversa en la mayoría de las veces aparte del antibacteriano β -lactámico, recibieron otros fármacos, entre los que se cuentan: AINES(naproxeno, paracetamol, metamizol, ibuprofeno y nimesulide); mucolíticos (ambroxol y erdosteína); broncodilatadores (salbutamol, zafirlukast); antihistamínicos (loratadina); descongestionantes (oximetazolina); reguladores de la motilidad y antiflatulentos (dimeticona); antivirales (sulfacetamida).

En ninguno de los casos de reacciones adversas encontradas en este estudio, la combinación de β -lactámicos con otros medicamentos (AINES, antihistamínicos, expectorantes, antitusivos y broncodilatadores), tiene reportada alguna interacción farmacológica.

4.0. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Las reacciones adversas a medicamentos se presentaron con mayor frecuencia (teniendo una diferencia casi nula), en los pacientes masculinos, que en los pacientes femeninos. Esto puede deberse a que el servicio de pediatría durante el periodo de estudio, atendió a más pacientes masculinos; o bien, tomando en cuenta "la base de datos de farmacovigilancia del NEA (n=1969), que dice que el 58% de las RAM reportadas en niños ocurrieron en varones, y en un 42% en niñas" ⁴³, puede decirse que los pacientes femeninos dado a sus características genéticas o por su variabilidad biológica, son menos propensas a sufrir una reacción adversa.

Se encontró que el antibacteriano β -lactámico más prescrito dentro la clínica, fue amoxicilina sin combinar, seguida de su combinación con clavulanato, y por su combinación con bromhexina respectivamente. Evento que puede explicarse, dado que los diagnósticos más frecuentes fueron los relacionados a las vías respiratorias altas (faringitis y rinofaringitis), y en cuyo tratamiento se cuenta a este antibiótico.

Las enfermedades mayormente diagnosticadas fueron las relacionadas a las vías respiratorias altas, evento que fue de esperarse dado al clima prevaleciente durante el período de estudio (diciembre-marzo).

Ahora bien, se podría explicar por el hecho de que las reacciones adversas pueden presentarse en los niños por su piel es más permeable, así también porque sus sistemas de defensa no están bien desarrollados" ¹³, el porque los

niños menores de 1 año y los de 1 a 2 años fueron más susceptibles a sufrir una reacción adversa.

En el caso de los niños la mayoría de las reacciones adversas son atribuidas a una sobredosificación, en este caso particular no sucedió lo mismo, ya que sólo un 11% de los pacientes relacionados con un evento adverso la presentaron.

Las reacciones adversas que se presentaron en este estudio fueron (siguiendo un orden decreciente): diarrea, vómito, hipersensibilidad, artralgia, hipertermia, dolor estomacal y náusea; lo anterior concuerda con datos en los que se menciona que las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con los antibacterianos β -lactámicos son las de tipo gastrointestinal y las de hipersensibilidad. Se tiene por ejemplo que la ampicilina y la amoxicilina producen diarrea, irritación gástrica y rash ¹⁸.

Una reacción adversa puede tener diferente naturaleza, ya que puede ser dependiente o no de la dosis, del tiempo de exposición a un medicamento, de si el medicamento puede producir un tipo de dependencia, o de algún error en la terapia (como el administrar un antibiótico junto con otro medicamento con el que puede interactuar y producir un evento adverso), así como de las características propias de un individuo. Es por ello que en este estudio el tiempo promedio en que tardaron en aparecer las reacciones adversas, y el tiempo en que tardaron en desaparecer varío.

Todos los antibacterianos β -lactámicos prescritos a los pacientes en estudio (entre los que se cuentan las penicilinas, y cefalosporinas de 1^a, 2^a, y 3^a generación), tienen atribuido los mismos eventos adversos, sin embargo el hecho de que la amoxicilina en su combinación con clavulanato, y la penicilina sean los que se relacionan más con las reacciones adversas presentadas, se debe a que estos antibacterianos se encuentran entre los más recetados a los niños durante el tiempo de estudio.

El hecho de que por algún método de farmacovigilancia, se pueda conocer la imputabilidad de una reacción adversa con respecto a un medicamento, no quiere decir que se tenga probada la correlación exacta entre un fármaco y un evento adverso, esto es por la imposibilidad de tener disponibles todos los datos requeridos para el método seleccionado (por ejemplo en este caso, en el Algoritmo de Naranjo y cols., no se pudieron llenar algunos campos de información requeridos); además cabe señalar de que si un paciente recibe más de un medicamento en su terapia (como lo fue en la mayoría de los casos de este estudio), es más difícil establecer la causalidad de un evento adverso a un medicamento.

El que no haya aparecido interacción farmacológica reportada, entre los antibacterianos en estudio y los demás medicamentos administrados a los pacientes, no establece la inexistencia de una reacción adversa derivada de una interacción farmacológica de tipo aditiva o sinérgica. Ya que algunos medicamentos de los prescritos a los pacientes tenían reportadas algunas de las reacciones adversas relacionadas también con los β -lactámicos; esto quiere decir que quizá un β -lactámico por sí solo no hubiera provocado una

determinada reacción adversa, más sin embargo el acompañarlo con otro medicamento que pudiera provocar la misma reacción dio pie a la aparición de un evento adverso.

5.0. CONCLUSIONES.

Los pacientes masculinos fueron más afectados por las reacciones adversas a los medicamentos, así como los pacientes cuya edad fue igual o menor a 2 años.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las de tipo gastrointestinal.

Los antibacterianos β -lactámicos más relacionados con la aparición de reacciones adversas fueron amoxicilina en su combinación con clavulanato y la penicilina procaínica combinada con la penicilina cristalina.

El periodo promedio en que tardó en aparecer cada reacción adversa desde su primera administración, fue de 1 a 8 días y el periodo promedio de duración fue de 1 a 5 días.

Los eventos adversos no fueron dosis-dependientes, por lo que puede decirse que en dicha clínica la aparición de reacciones adversas se debe a factores ajenos a la dosis administrada.

No se presentó ninguna interacción farmacológica que pudiera explicar la aparición de alguno de los eventos adversos reportados.

GLOSARIO

Agranulocitos. Disminución cuantitativa en la sangre de los granulocitos (una variedad de leucocitos), los cuales desempeñan un papel muy importante en la lucha contra infecciones.

Anafilaxis. Reacción de hipersensibilidad exagerada frente a un antígeno con el que previamente se ha entrado en contacto.

Anemia. Disminución de eritrocitos o de la hemoglobina.

Anemia Hemolítica. Cualquiera de un gran grupo de anemias causadas por un aumento en la destrucción de los eritrocitos con insuficiente compensación por parte de la médula ósea.

Angioedema. Edema dérmico, subcutáneo o submucoso, agudo e indoloro, de breve duración, que afecta la cara, cuello, labios, laringe, manos, pies, genitales o vísceras.

Anorexia. Falta más o menos acentuada del apetito, que puede aparecer en los más diferentes procesos y que puede afectar a todos los individuos en cualquier momento particular de la vida, como consecuencia de trastornos emocionales , de conflictos emocionales, etc.

Artralgia. Dolor en las articulaciones.

Asma. Síndrome que es caracterizado por la dificultad respiratoria, debida a espasmos de la musculatura de los bronquiolos, últimas ramificaciones de los bronquios.

Azoemia. Acumulación en la sangre de los productos de excreción que contienen nitrógeno. Un aumento de la azoemia es indicio de enfermedades hepáticas o renales.

Bacteremia. Presencia de bacterias en la circulación sanguínea. Pueden provenir de focos localizados en diversos lugares.

Broncoespasmo. Contracción anómala del músculo liso de los bronquios que produce estrechamiento y obstrucción de las vías respiratorias.

Candidiasis Bucal. Infección en la boca producida por un hongo, este es la *Candida albicans*.

Cefalea. Sensación dolorosa que afecta a toda o parte de la cabeza y que suele producirse por estimulación de las fibras que inervan, en el interior de la caja craneana, los vasos sanguíneos.

Cilindruria. Presencia en la orina de formaciones cilíndricas microscópicas.

Colitis Pseudomembranosa. Enfermedad intestinal aguda que se caracteriza por necrosis de la mucosa y su reemplazo por un exudado pseudomembranoso.

Cristaluria. Presencia de diferentes cristales (cristales de oxalato de calcio, cristales de urato, etc) en la orina.

Dermatitis. Término genérico con el que se indican una serie de enfermedades de la piel, que dependen de múltiples causas y son variables en su aspecto.

Dermatitis Exfoliativa. Cualquier enfermedad cutánea inflamatoria en la cual se produce una descamación excesiva.

Díscnea. Respiración difícil o alterada, acompañada o no de un sùido sibilante.

Dispepsia. Término genérico con el que se indican diversos trastornos digestivos: náusea, vómitos, eructación excesiva, estreñimiento y diarrea.

Distensión Abdominal. Lesión muscular por tracción excesiva o estiramiento. La que puede venir como consecuencia de un ejercicio desacostumbrado y violento.

Disuria. Dificultad para la micción –expulsión de la orina-, acompañada de dolor.

Edema. Acumulación excesiva de líquidos en los espacios hísticos.

Enterocolitis. Inflamación de la mucosa del intestino delgado y del colon. Puede ser causada por excesos alimenticios o por bacterias de distintos tipos.

Eosinofilia. Aumento del porcentaje en sangre de granulocitos eosinófilos.

Eritema. Enrojecimiento o inflamación de la piel o las membranas mucosas como resultado de la dilatación y congestión de los capilares superficiales. Un ejemplo es un quemadura solar leve.

Eritema Multiforme. Síndrome de hipersensibilidad caracterizado por una erupción polimorfa de la piel y las mucosas, con formación de máculas, pápulas, nódulos, vesículas o bulas y lesiones en forma de diana. Una forma grave de esta enfermedad se denomina **Síndrome de Stevens-Johnson**.

Estomatitis. Trastorno inflamatorio de la boca producido por una infección bacteriana, vírica o fúngica.

Exantema. Erupción de lesiones cutáneas puede ser macular o máculopapulomatoso, en ocasiones se llama morbiliforme porque se parece a los de las enfermedades eruptivas infantiles (sarampión o rubéola).

Flebitis. Inflamación de una vena. A menudo es causa de trombosis (formación de un coágulo en la pared interna del vaso). Se produce especialmente en las piernas.

Glositis. Inflamación aguda o crónica de la lengua.

Granulocitopenia. Aumento de granulocitos(tipo de leucocitos).

Hepatitis. Infección del hígado, causada en la mayoría de los casos por un virus. Las formas más comunes la hepatitis A y hepatitis B.

Hiperventilación. Es el tipo de respiración rápida, excesiva y profunda producto de la disminución del dióxido de carbono en la sangre.

Hipopotrombinemia. Disminución de la cantidad normal de plaquetas.

Ictericia. Coloración amarillenta, más o menos intensa, de la piel, de las mucosas y de las escleróticas o blanco de los ojos. Es un síntoma debido a la presencia en la sangre de una cantidad excesiva bilirrubina.

Leucopenia. Disminución del número total de leucocitos sanguíneos.

Letargia. Estado de sueño profundo patológico, a menudo invencible, que implica una completa relajación muscular y desaparición total de la sensibilidad.

Lupus. Término común utilizado para definir algunas enfermedades de localización preferentemente cutánea, caracterizadas por la presencia de lesiones de tipo erosivo.

Mácula. Es una erupción pequeña (<10mm), plana, de forma variable y discrómica. Ej. Rubéola, sarampión y algunas erupciones medicamentosas alérgicas.

Mialgias. Denominación médica del dolor muscular.

Necrólisis Epidérmica Tóxica. La necrolisis epidérmica tóxica (NET) es una afección rara, pero de carácter mortal, que ataca a niños y adultos; se caracteriza por la pérdida epidérmica de más de 30% del área de la superficie del cuerpo y de las mucosas.

Nefritis Intersticial. Trastorno del riñón causado por la inflamación de los túbulos y de los espacios entre los túbulos y los glomérulos.

Neumonía. La neumonía es una infección o una inflamación grave de los pulmones. Los sacos de aire de los pulmones se llenan de pus y de otro líquido. Ello dificulta que el oxígeno llegue a la sangre. La neumonía no está causada por un solo agente. Puede tener más de 30 causas diferentes. Hay cinco causas principales de la neumonía: bacterias, virus, micoplasmas, agentes químicos y otros.

Neutropenia. Reducción del recuento absoluto de neutrófilos por debajo del límite inferior de referencia 2,000 por mm^3 para individuos de raza blanca y 1,300 por mm^3 para los de raza negra. Puede producirse por alteraciones en la médula ósea, entre otras enfermedades.

Oliguria. Disminución de la cantidad de orina eliminada diariamente. A menudo está causada por enfermedades renales o por una excesiva retención de agua en los tejidos.

Otoxicidad. Se entiende por ototoxicidad al efecto nocivo que determinadas sustancias ejercen sobre el oído.

Pápula. Lesión cutánea pequeña, sólida acuminada y con un diámetro menor a un centímetro, como las lesiones del acné pustuloso.

Parestesia. Cualquier sensación subjetiva experimentada como entumecimiento, hormigueo o sensación de pinchazos.

Piuria. Presencia de pus en la orina.

Proteinuria. Presencia de proteínas en la orina.

Prurito. Sensación que generalmente sucede en la piel, que incita a rascarse (comezón).

Púrpura. Trastorno hemorrágico que se caracteriza por la presencia de hemorragias en los tejidos, especialmente bajo la piel o las membranas mucosas, y que produce equimosis o petequias. Los dos tipos principales Púrpura trombocitopénica y la no trombocitopénica.

Rash Cutáneo. Erupción transitoria que recuerda la de la escarlatina, rubéola, o púrpura según los casos, en el curso de ciertas enfermedades febriles no eruptivas, o como reacción de intolerancia a un medicamento.

Rinitis. Inflamación aguda o crónica de las mucosas nasales que producen secreción.

Tenesmo. Espasmo frecuente y doloroso del esfínter anal o vesical, con estímulo a la defecación o la micción, y con la posterior emisión de una escasa cantidad de heces o de orina.

Tinnitus. Sensación acústica variada en el oído interno, que se compara con los ruidos más diversos, como zumbidos, campanadas, agua que cae, ruidos de insectos, etc.

Trombocitopenia. Reducción en el número de plaquetas por debajo de 100,000 por mm^3 .

Tromboflebitis. Forma de trombosis venosa, caracterizada por la adherencia de un trombo a la pared de un vaso inflamado.

Urticaria. Erupción cutánea con prurito caracterizada por anillos de tamaño y forma variables, eritematosos en los bordes y pálidos en el centro. Se debe a la liberación local de histamina y otra sustancia vasoactiva.

Vaginitis. Inflamación de la vagina, que causa prurito, ardor, y aumento de las secreciones vaginales.

ANEXO 2
ENTREVISTA A LOS TRES DÍAS DE HABER INICIADO EL TRATAMIENTO
CON ANTIBACTERIANOS β -LACTÁMICOS

Nombre: _____

Fecha: _____

1. ¿Cómo se ha sentido el paciente después de tomar el medicamento?
2. ¿Ha notado la presencia de manchas, erupciones, enrojecimiento o comezón en la piel?. Si es afirmativa la respuesta, ¿ha recibido alguna vacuna recientemente o es sensible a la luz del sol?
3. ¿Ha presentado algún síntoma o malestar que pudiera relacionarse con el medicamento, como diarrea, náuseas, vómito, fatiga, fiebre o dolor?
4. En caso de haberse sentido mal durante el periodo en que ha tomado el medicamento, ¿acudió al médico?
5. ¿Qué le dijo el médico, le receto algo, le dio alguna recomendación y/o le mencionó cuál era la causa de su malestar?
6. ¿Qué otros medicamentos, suplementos alimenticios, vitaminas o productos herbolarios ha estado tomando?
7. ¿Con qué toma sus medicamentos: con jugo, leche, agua simple, yogurth, té u otra bebida?
8. ¿A tomado los medicamentos junto a las comidas?

9. ¿Cuándo el médico le receta algún medicamento, suplemento alimenticio o vitaminas, sigue sus recomendaciones, de cómo tomarlos, cada cuando y concluye el tratamiento según se lo indicó?

10. ¿A tomado medicamentos que no le haya recetado el médico, o de aquellos que le hayan sobrado de anteriores visitas a éste?

**ENTREVISTA A LOS TRES DÍAS DE HABER CONCLUIDO EL
TRATAMIENTO CON ANTIBACTERIANOS β -LACTÁMICOS**

Nombre: _____

Fecha: _____

1. Durante el tiempo en que el niño (a) tomó el medicamento, ¿ha presentado alguno de los siguientes signos o síntomas?

	SI	NO
Manchas o enrojecimiento de la piel		
Erupciones o granitos en la piel		
Comezón		
Diarrea		
Náusea		
Vómito		
Cansancio		
Dolor		
Fiebre y/o escalofrío		

2. ¿Ha presentado algún otro tipo de síntoma o malestar que no se haya mencionado?

En caso de que sea afirmativa alguna de las respuestas anteriores conteste:

3. Al darse cuenta de tal signo o síntoma, ¿le dejó de administrar el medicamento?
4. ¿Llevó al niño (a) con el médico?

5. ¿Qué dijo este, le mencionó cuál era la causa del estado del (a) niño (a)?

6. ¿Le recetó algún otro medicamento, le sugirió que suspendiera el tratamiento o qué otra recomendación le dio?

ANEXO 3

FORMATO DE LA SECRETARIA DE SALUD PARA REPORTAR LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO O ADJUNTO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

LEERSE EN LETRA DE MODE LEGIBLE O A MAQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DE LA SSA

	No DE NOTIFICACION (laboratorio)	FECHA:
--	----------------------------------	--------

1.- DATOS DEL PACIENTE

Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento			Edad	Sexo	Estatura (cm)	Peso (kg)
	Año	Mes	Día				
				Años	Mez	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

Inicio de la reacción			Descripción de(los) evento(s) adverso(s) (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)	Consecuencia del Evento	
Día	Mes	Año		<input type="checkbox"/> Recuperado sin secuela	<input type="checkbox"/> Recuperado con secuela
				<input type="checkbox"/> No recuperado	
				<input type="checkbox"/> Muerte - debido a la reacción adversa	
				<input type="checkbox"/> Muerte - el fármaco pudo haber contribuido	
				<input type="checkbox"/> Muerte - no relacionada al medicamento.	
				<input type="checkbox"/> No se sabe	

3.- INFORMACION DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Nombre Genérico	Denominación Comercial	Laboratorio Productor
Número de Lote	Fecha de Caducidad	Dosis
Vía de Administración	Fecha de la Administración	
	Inicio	Término
	DÍA MES AÑO	DÍA MES AÑO
¿Se retiró el medicamento sospechoso? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		¿Se cambió la Farmacoterapia? <input type="checkbox"/> Sí ¿A cuál?
¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe		¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe
¿Se disminuyó la dosis? <input type="checkbox"/> Sí ¿A Cuánto?		Si no se retiró el medicamento ¿Persistió la reacción? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACION	FECHAS				MOTIVO DE PRESCRIPCION
			INICIO		TERMINO		
			DIA	MES	AÑO	DIA	

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE FORMATO, SERVISE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SACTEL) A LOS TELEFONOS: 5-480-3000 EN EL D.F. Y AREA METROPOLITANA DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-901-4800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1-888-884-3372 O AL TELEFONO 5-483-7990 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO, EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL.

EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE



5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA: Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION

UNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO PRODUCTOR		NOTIFICADOR INICIAL	
Nombre y dirección del laboratorio productor		Nombre y dirección del Profesional	
TELEFONO: Fecha de recepción en el laboratorio Día _____ Mes _____ Año _____		TELEFONO: ¿ Informó esta reacción al laboratorio productor? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
¿ Informado en el periodo estudiado? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		Tipo de informe: <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento	
Origen y tipo del informe <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/> Estudio <input type="checkbox"/> Literatura <input type="checkbox"/> Profesional de la salud <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria		Origen: <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria	

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

INSTRUCTIVO DE LLENADO

SSA-63-621 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSA DE MEDICAMENTOS

(LA INFORMACION QUE USTED PROPORCIONE ES ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL)
ESTE INFORME DEBE SER ENVADO A SUBDIRECCION DE FARMACOPEA, FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS
GAUSS NUMERO 4, 7o PISO COL. CASA BLANCA, MEXICO D.F. CP. 11590, TEL. y FAX. 203-43-78 E-mail: cpltem@imspnet.com.mx

1.- INFORMACION DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO

- a. **INICIALES DEL PACIENTE.** Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente.
- b. **FECHA DE NACIMIENTO.** Indicar año, mes y día en que nació el paciente.
- c. **EDAD.** En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarse en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
- d. **SEXO.** Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
- e. **ESTATURA.** Indicar la estatura del paciente en cm.
- f. **PESO.** Indicar el peso del paciente en kg.

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA:

- a. **INICIO DE LA REACCION.** Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento.
- b. **DESCRIPCION DE LA REACCION, RESULTADOS DE LABORATORIO Y EXPLORACION.** Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas, precise el momento del embarazo en que ocurrió el suceso. Si se detectara falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe consignarse como una reacción adversa.
- c. **CONSECUENCIAS DEL EVENTO.** Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedió la reacción y cuál fue el resultado final.

3.- INFORMACION DEL O LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

- a. Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad; indicar la dosis diaria, (en pediatría indicar la dosis por kg. de peso). Señale la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la

preparación.

- b. **CONSIDERACIONES DEL EVENTO.** Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

- a. Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

- a. Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION.

- a. Para laboratorios productores
Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta al fuera necesario.

b. Notificador Inicial

- Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta al fuera necesario.

NOTA: Tiempo de envío: Evento serio de Estudio clínico a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.

Evento no serio de Estudio clínico al final del estudio.

Informe espontáneo serio, a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.
Informe espontáneo evento no serio, a más tardar 15 días hábiles posteriores a la notificación.

CONSIDERACIONES GENERALES

- ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCION EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND.
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: 06-IV-1999
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD DE DESREGULACION ECONOMICA: 06-IV-1999
- ESTE TRÁMITE NO REQUIERE DE DOCUMENTOS ANEXOS.

ANEXO 4
ALGORITMO DE NARANJO Y COLS.

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

REACCIÓN ADVERSA PRÓBADA:	PUNTUACIÓN ≥ 9
REACCIÓN ADVERSA PROBABLE:	PUNTUACIÓN 5-8
REACCIÓN ADVERSA POSIBLE:	PUNTUACIÓN 1-4
REACCIÓN ADVERSA DUDOSA:	PUNTUACIÓN ≤ 0

El mayor problema al que se puede enfrentar al evaluar una reacción adversa a un medicamento, es determinar si existe una asociación causal entre el efecto indeseable y el medicamento.

La probabilidad de que un efecto adverso esté asociado con la administración de un medicamento particular se clasifica como sigue:

Probada. Una reacción que (1) muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento o en la que los niveles del medicamento han sido determinados en los líquidos o tejidos corporales; (2) muestra un patrón de respuesta que se conoce y se asocia con el medicamento sospechoso; (3) se confirma mediante mejoría al suspender el medicamento, y reaparición después de readministración del medicamento; y que (4) no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

Probable. Una reacción que (1) muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento; (2) muestra un patrón de respuesta conocido; (3) se confirma al suspender el medicamento, pero no después de la readministración del medicamento; y que (4) no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

Posible. Una reacción que (1) muestra una relación temporal razonable; (2) puede o no seguir un patrón de respuesta conocido; pero que (3) se puede explicar por las características del estado clínico del paciente.

Dudosa. El evento está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento implicado.

ANEXO 5
REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR LAS
PENICILINAS 12,18,19,20,21,22,23,25,26,36

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Amoxicilina	Erupción eritematosa maculopapular, urticaria, anafilaxis, angioedema.	Náusea, vómito, diarrea, aumento pasajero de fosfatasa alcalina deshidrogenasa láctica.	Anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia.	Casos aislados de nefritis intersticial.	Letargia, convulsiones a altas dosis por vía parenteral.	Crecimiento excesivo de microorganismos sensibles, hipertermia.
Amoxicilina/ Clavulanato	Exantema maculopapular eritematoso, urticaria, anafilaxis.	Náusea, vómito, diarrea, disfunción hepática incluyendo aumento de enzimas.	Anemia, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia.	Casos aislados de nefritis intersticial.	Letargia, convulsiones a altas dosis por vía parenteral.	Hipertermia, crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles.
Amoxicilina / Sulbactam	Exantema maculopapular eritematoso, urticaria, anafilaxis.	Náusea, vómito, diarrea, disfunción hepática incluyendo aumento de enzimas.	Anemia, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia.	Casos aislados de nefritis intersticial.	Letargia, convulsiones a altas dosis por vía parenteral.	Hipertermia, crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles.

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Ampicilina	Exantema eritematoso maculopapular, urticaria, dermatitis exfoliativa, anafilaxis.	Náusea, vómito, diarrea, glositis, estomatitis, colitis pseudomembranosa, enterocolitis, aumento en suero de enzimas Hepáticas.	Anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia.	Nefritis intersticial y cristaluria.	Convulsiones sobre todo a altas dosis y con disfunción renal.	Crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles, dolor en el sitio de inyección, tromboflebitis, hipertermia.
Ampicilina/ Sulbactam	Exantema, prurito, eritema, anafilaxis.	Diarrea, Náusea, vómito, flatulencias, distensión abdominal, aumento de TGO.	Neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia Hemolítica y anemia.	Disuria, retención urinaria.	Fatiga, malestar, cefaleas, escalofríos.	Hipertermia, dolor en el sitio de inyección.
Bacampicilina	Exantema eritematoso maculopapular, urticaria, anafilaxis.	Náuseas, vómito, Diarrea, flatulencias, cólicos, sabor desagradable.	Anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia.	Oliguria.	Mareo	Hipertermia, proliferación excesiva de microorganismos no sensibles.

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Carbenicilina	Exantema, urticaria, anafilaxis.	Náusea, vómito, diarrea, flatulencias, sabor desagradable.	Leucopenia, neutropenia, eosinofilia, anemia trombocitopénica.			Hipertermia, proliferación excesiva de microorganismos no sensibles.
Cloxacilina	Exantema, urticaria, anafilaxis.	Náusea, vómito, malestar epigástrico, flatulencias, diarrea.	Eosinofilia.			Hipertermia, escalofrío, sibilancia.
Dicloxacilina	Prurito, urticaria, exantema, anafilaxis.	Náusea, vómito, malestar epigástrico, flatulencias, diarrea.	Eosinofilia.		Irritabilidad neuromuscular, convulsiones.	Proliferación excesiva de microorganismos no sensibles, hipertermia.
Flucloxacilina	Prurito, eritema, anafilaxis, urticaria.	Diarrea, indigestión.				

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Meticilina	Edema, exan- tema, urticaria, anafilaxis.	Glositis, es- tomatitis.	Agranulocito- sis, eosinofilia, anemia hemo- lítica, neutro- penia.	Nefritis inters- ticial.	Neuropatía, convulsiones.	Prolifera- ción exce- siva de microor- ganismos no sensi- bles, hi- pertermia.
Mezlocilina	Edema, exan- tema, prurito, urti- caria, anafilaxis.	Náusea, diarrea.	A dosis altas hemorragias, neutropenia, eosinofilia, leu- copenia, trom- bocitopenia.		Irritabilidad neuromuscu- lar.	Hiperter- mia, esca- lofrío, pro- liferación excesiva de micro- organismos no sensibles.
Nafcilina	Exantema, pruri- to, urticaria, ana- filaxis.	Náusea, vó- mito, dia- rrea.	Leucopenia transitoria, neutropenia, granulocitope- nia, a dosis elevadas trom- bocitopenia.			Escalofrío, hiperter- mia, irri- tación de la vena.

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Oxacilina	Exantema, urticaria, anafilaxis.	Lesiones en la boca, colitis pseudo-membranosa, hepatitis, elevación transitoria de enzimas.	Granulocitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, neutropenia transitoria.	Nefritis intersticial, hematuria transitoria, proteinuria.	Neuropatía, Irritabilidad neuromuscular, convulsiones.	Hipertermia, escalofrío, proliferación excesiva de microorganismos no sensibles.
Penicilina Benzatínica	Dermatitis maculopapular y exfoliativa, edema. anafilaxis.		Eosinofilia, anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia.		Neuropatía, a dosis altas convulsiones.	Hipertermia, escalofrío.
Penicilina procaínica/ penicilina cristalina	Anafilaxis, urticaria, broncoespasmo, enfermedad del suero, eritema nodoso, dermatitis exfoliativa.	Glositis, estomatitis, diarrea, vómito, enterocolitis, colitis pseudo-membranosa.	Trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia.		Neuropatía, convulsiones.	Escalofrío, hipertermia, proliferación excesiva de microorganismos no sensibles.

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Penicilina cristalina (bencilpeni- cilina)	Edema, exante- ma maculopapu- lar, dermatitis exfoliativa, urtica- ria, anafilaxis.		Anemia hemo- lítica, leucope- nia, tromboci- topenia.		Neuropatía, convulsiones.	Artralgia, a dosis al- tas insu- ficiencia cardíaca, hiperter- mia, pro- liferación excesiva de micro- organismos no sensibles.
Penicilina V	Rash cutáneo, urticaria, ana- filaxis y eritema multiforme.	Náusea, diarrea.	Eosinofilia, anemia hemo- lítica, leucope- nia, tromboci- topenia.		Neuropatía.	Escalofrío hiperter- mia, pro- liferación excesiva de micro- organismos no sensibles.
Piperacilina/ Tazobactam	Exantema, pruri- to, edema, urti- caria, anafilaxis.	Náusea, diarrea.	Hemorragia con dosis al- tas, neutrop- nia, eosinofilia, leucopenia, trombocitope- nia.		Irritabilidad neuromuscu- lar, convulsio- nes, cefa- leas, mareos.	Dolor en el sitio de inyección, irritación venosa, flebitis, hi- pertermia, escalofrío.

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Ticarcilina/ Tazobactam	Rash cutáneo, prurito, urticaria, broncoespasmo, anafilaxis.	Alteraciones en el gusto y olfato, estomatitis, flatulencias, náuseas, vómito, diarrea, dolor epigástrico.	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia, anemia hemolítica, reducción de hemoglobina y hematocrito.		Cefalea, vértigo, alucinaciones, irritabilidad neuromuscular, convulsiones.	Dolor, calor local, tromboflebitis.

ANEXO 6
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LAS PENICILINAS

14,15,24,35,36,37

Antibacteriano	Combinado con	Efecto	Mecanismo
Amoxicilina	Acido clavulánico	Aumento del espectro de actividad	Inhibe las β -lactamasas.
Amoxicilina Ampicilina Cloxacilina Nafcilina Penicilina V	Alimentos	Disminución de la eficacia del antibacteriano	Disminución y retraso de la absorción
Ampicilina Bacampicilina Flucloxacilina	Alopurinol	Incremento de la posibilidad de desarrollo de rash	No establecido
Bacampicilina Carbenicilina	Aminoglucósidos	Reducción del efecto del aminoglucósido	Hay una inactivación química del aminoglucósido
Todas las penicilinas	Anticonceptivos orales	Probablemente se disminuye la eficacia del anticonceptivo oral	El antibiótico reduce la circulación enterohepática de los anticonceptivos orales, estos cambios se relacionan con alteraciones de la flora gastrointestinal
Ampicilina	Cloroquina	Se disminuye la eficacia del antibacteriano	El cloranfenicol como agente bacteriostático, inhibe la producción de enzimas necesarias para la síntesis de la pared celular.
Todas las penicilinas	Eritromicina y otros macrólidos	Antagonizan el efecto bactericida del antibacteriano	Los macrólidos como agentes bacteriostáticos, inhiben la producción de enzimas necesarias para la síntesis de la pared celular.

Antibacteriano	Combinado con	Efecto	Mecanismo
Penicilina V	Neomicina	Reduce la concentración sérica de la penicilina V, y por lo tanto su eficacia	La neomicina oral puede disminuir la absorción de penicilina V, posiblemente por el síndrome de mala-absorción
Todas las penicilinas	Probenecid	Disminuye la excreción del antibacteriano	Ambos fármacos compiten por el transporte activo durante el proceso de secreción tubular
Ampicilina	Sulbactama	Aumento del espectro de actividad	Inhibe las β -lactamasas
Oxacilina	Sulfonamidas	Las concentraciones séricas de la oxacilina pueden reducirse	Algunas sulfonamidas pueden inhibir la absorción de la oxacilina
Todas las penicilinas	Tetraciclinas	Antagonizan el efecto bactericida del antibacteriano	Las tetraciclinas como agentes bacteriostáticos, inhiben la necesarias para la síntesis de la pared celular

ANEXO 7
REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR LAS
CEFALOSPORINAS ^{12,19,20,22,23,26,36}

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Cefalotina (1a generación)	Anafilaxis, exantema maculopapular y eritematoso.	Colitis pseudo-membranosa, náusea, anorexia, vómito, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, prurito anal, candidiasis bucal, elevaciones pasajeras de enzimas hepáticas.	Neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia hemolítica.	Nefrotoxicidad.	Cefalea, mareos.	Dolor en el sitio de inyección, flebitis, tromboflebitis, vaginitis.
Cefazolina (1a generación)	Exantema maculopapular y eritematoso, urticaria, anafilaxis.	Colitis pseudo-membranosa, náusea, anorexia, vómito, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, prurito anal.	Neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia.		Mareos, cefaleas, parestesias.	Disnea, dolor en el sitio de inyección, flebitis, tromboflebitis.

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Cefazolina (1a generación)		candidiasis bucal, elevaciones pasajeras de enzimas hepáticas.				
Cefalexina (1a generación)	Exantema maculopapular y eritematoso, urticaria, anafilaxis.	Colitis pseudo-membranosa, náusea, anorexia, vómito, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, prurito anal, candidiasis bucal, elevaciones pasajeras de enzimas hepáticas.			Neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia.	Disnea, vaginitis
Cefradina (1a generación)	Exantema maculopapular y eritematoso, urticaria, anafilaxis.	Colitis pseudo-membranosa, náusea, anorexia, vómito, diarrea, glosi-	Neutropenia transitoria, eosinofilia.	Elevaciones pasajeras de nitrógeno ureico.	Mareos, cefaleas, parestesias.	Dolor en el sitio de inyección, abscesos estériles, flebitis, trombo-

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Cefradina (1a genera- ción)		itis, dispepsia, cólicos, prurito anal, candidiasis bucal, elevaciones pasajeras de enzimas hepáticas.				flebitis.
Cefadroxil (1a genera- ción)	Exantema maculopapular y eritematoso, urticaria, anafilaxis.	Colitis pseudo-membranosa, náusea, anorexia, vómito, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, prurito anal, candidiasis bucal.	Neutropenia transitoria, eosinofilia, leucopenia, anemia.		Mareos, cefaleas, parestesias.	Prurito genital, candidiasis, disnea.
Cefamandol (2a genera- ción)	Exantema maculopapular y eritematoso, urticaria, anafilaxis.	Colitis pseudo-membranosa, náusea, anorexia, vómito, diarrea, glositis, dispep-	Neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia hemolítica, hipotrombinemia, hemorragia.		Cefaleas, mareos, parestesias.	Prurito genital, candidiasis, dolor en el sitio de inyección, abscesos estériles,

RAM	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Cefamandol (2a generación)		isias, cólicos, prurito anal, candidiasis bucal.				hipertermia, flebitis, tromboflebitis.
Ceforanida (2a generación)	Exantema maculopapular y eritematoso, urticaria, anafilaxis.	Colitis pseudomembranosa, náusea, anorexia, vómito, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, prurito anal, candidiasis bucal.	Neutropenia transitoria, eosinofilia, leucopenia, anemia.		Cefaleas, mareos, parestesias.	Prurito genital, candidiasis, dolor en el sitio de inyección, abscesos estériles, hipertermia, flebitis, tromboflebitis.
Cefonicida (2a generación)	Exantema maculopapular y eritematoso, urticaria, anafilaxis.	Colitis pseudomembranosa, náusea, anorexia, vómito, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, prurito anal, candidiasis bucal, aumento transitorio de	Neutropenia transitoria, leucopenia, eosinofilia, anemia.	Ocasional incremento de la creatinina y el nitrógeno ureico.		Candidiasis genital, vaginitis, abscesos estériles, flebitis, tromboflebitis, disnea.

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Cefonicida (2a generación)		enzimas hepáticas.				
Cefotetan (2a generación)	Exantema maculopapular y eritematoso, urticaria, anafilaxis.	Colitis pseudo-membranosa, náusea, anorexia, vómito, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, prurito anal, candidiasis bucal.	Neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia hemolítica.		Cefaleas, parestesias, mareos.	Disnea, hipertermia, dolor en el sitio de la inyección, abscesos estériles, flebitis, tromboflebitis.
Cefoxitina (2a generación)	Exantema maculopapular y eritematoso, urticaria, anafilaxis.	Colitis pseudo-membranosa, náusea, anorexia, vómito, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, prurito anal, candidiasis bucal.	Neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia hemolítica.		Cefaleas, parestesias, mareos.	Disnea, hipertermia, dolor en el sitio de la inyección, abscesos estériles, flebitis, tromboflebitis.

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Cefaclor (2a generación)	Exantema maculopapular, dermatitis, anafilaxis.	Náuseas, vómito, diarrea, anorexia, colitis pseudomembranosa, ictericia colestática, elevación transitoria de enzimas hepáticas, rara vez patologías hepáticas clínicas.	Leucopenia transitoria, linfocitosis, anemia, eosinofilia.	Eritrocitos y leucocitos pueden aparecer en la orina.	Mareos, cefaleas, somnolencia, convulsiones.	Candidiasis vaginal, vaginitis, hipertermia.
Cefuroxima axetilo (2a generación)	Exantema maculopapular, dermatitis, anafilaxis.	Colitis pseudomembranosa, náusea, anorexia, vómito, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, prurito anal.	Neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia hemolítica, disminución de la hemoglobina y el hematócrito.	Nefrotoxicidad.	Cefaleas, mareos, parestesias.	Prurito genital, hipertermia, disnea, dolor en el sitio de inyección, abscesos estériles, flebitis, tromboflebitis.

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Cefproxil (2a generación)	Exantema, urticaria.	Colitis pseudo-membranosa, náusea, anorexia, vómito, diarrea, glositis, dispepsias, cólicos, tenesmo, prurito anal, candidiasis bucal, elevación moderada y transitoria de enzimas hepáticas.	Neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia hemolítica.		Cefaleas, parestesias.	Prurito genital, candidiasis, dolor en el sitio de la inyección, abscesos estériles, hipertermia, flebitis, tromboflebitis.
Cefotaxima (2a generación)	Exantema maculopapular, dermatitis, anafilaxis.	Colitis pseudo-membranosa, náusea, anorexia, vómito, diarrea, glositis, dispepsias, cóli-	Neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia hemolítica.		Cefaleas, parestesias.	Prurito genital, candidiasis, dolor en el sitio de inyección, abscesos estériles,

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Cefotaxima (2a genera- ción)		cos, tenes- mo, pruri- to anal, candidia- sis bucal, elevación moderada y transito- ria de enzi- mas hepá- ticas.				hiper- termia, fle- bitis, trom- boflebitis.
Ceftriaxona (3a genera- ción)	Exantema macu- lopapular, dermatitis, ana- filaxis.	Colitis pseudo- membrano- sa, náusea, vómito, dia- rrea, cóli- cos, eleva- ción mode- rada de las enzimas hepáticas.	Eosinofilia, trombocitosis, leucopenia.	Oliguria	Cefaleas, mareos.	Candidia- sis genital, disnea, hiperter- mia, dolor en el sitio de in- yección, flebitis, trombo- flebitis.
Ceftazidima (3a genera- ción)	Exantema macu- lopapular, derma- titis, anafilaxis.	Colitis pseudo- membrano- sa, náusea, vómito, dia- rrea, dis- pepsia, có- licos, eleva- ción transi-	Eosinofilia, trombocitosis, leucopenia.		Cefaleas, mareos.	Prurito ge- nital, can- didiasis genital, do- lor en el sitio de in- yección, abscesos estériles,

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Ceftazidima (3a genera- ción)		toria de en- zimas he- páticas,				esfacelo- tisular, fle- bitis, trom- boflebitis.
Cefoperazo- na (3a genera- ción)	Exantema macu- lopapular, derma- tits, anafilaxis.	Colitis pseudo- membra- nosa, náu- seas, ano- rexia, vómi- to, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, tenesmo, prurito anal, candidia- sis bucal, elevación de enzimas Hepáticas.	Neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia hemo- lítica, hipopo- trombinemia, hemorragia.		Cefaleas, mareos, pa- restesias.	Disnea, dolor en el sitio de inyección, abscesos estériles, hiperter- mia, flebi- tis, trom- boflebitis.
Ceftizoxima (3a genera- ción)	Exantema macu- lopapular, derma- tits, anafilaxis.	Colitis pseudo- membra- nosa, náu- sea, ano- rexia, vómi- to, diarrea, glositis, dispepsia,	Neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia hemo- lítica.		Cefaleas, parestesias, mareos.	Candidia- sis geni- tal, disnea, hiperter- mia, dolor en el sitio de la in- yección, flebitis,

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Ceftizoxima (3a genera- ción)		cólicos, tenesmo, prurito anal, elevación transitoria de enzimas hepáticas.				trombofle- bitis
Moxolactam (3a genera- ción)	Exantema macu- lopapular, derma- titis, anafilaxis.	Colitis pseudo- membra- nosa, náu- seas, ano- rexia, vómi- to, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, tenesmo.	Neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia hemo- lítica, hipopo- trombinemia, hemorragia.		Cefaleas, mareos, parestias.	Disnea, hiperter- mia, dolor en el sitio de in- yección, flebitis, candidia- sis genital.
Cefixima (3a genera- ción)	Exantema macu- lopapular, derma- titis, anafilaxis.	Diarrea, dolor abdo- minal, náu- sea, vómi- to, dispep- sia, flatu- lencias, co- litis pseu- domembra- nosa.	Ocasionalmen- te elevación de enzimas hepáticas.	Trombocito- penia, leuco- penia, eosino- filia.	Cefaleas, mareos.	hiperter- mia, pru- rito genital, vaginitis, candidia- sis vagi- nal.
Proxetil Cefpodoxima	Rash, urticaria, púrpura, prurito,	Náuseas, vómito, do-	Eosinofilia, trombocito-		Cefalea, sensación	Tinnitus, pareste-

RAM	Reacciones de	Trastornos	Alteraciones	Alteraciones	Alteraciones	Otras
Antibacteriano	Hipersensibilidad	Digestivos y hepáticos	hematológicas	renales	del SNC	
Proxetil Cefpodoxima (3a generación)	eritema multi- forme, síndrome de Stevens John- son, anafilaxis.	lor abdomi- nal, dia- rrea, ele- vación transitoria de enzimas hepáticas y bilirrubina.	penia, anemia hemolítica.		de vértigo.	sia.
Cefepima (4a genera- ción)	Erupciones cutáneas, pruri- to, anafilaxis.	Náuseas, vómito, candidiasis bucal, dia- rrea, coliti- tis, colitis pseudo- membrano- sa.			Cefalea, vér- tigo.	Hiperter- mia, vagi- nitis, dis- nea.
Cefpiroma (4a genera- ción)	Angioedema, broncoespas- mo, rash, pruri- to, urticaria, eritema multi- forme, síndrome de Stevens John- son.	Náuseas, vómito, do- lor abdomi- nal, dia- rrea, coliti- tis, colitis pseudo- membrano- sa, eleva- ción de enzimas hepáticas y billirru- bina.	Neutropenia, agranuloci- tosis, eosino- filia, trombo- citopenia, ane- mia hemolíti- ca.	Elevación de creatinina y urea séricas, nefritis inters- ticial.	A dosis altas encefalopatía hepática, ra- ra vez con- vulsiones.	Dolor en el sitio de inyección, flebitis, trombofle- bitis, can- diasis.

ANEXO 8
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LAS
CEFALOSPORINAS^{14,15,24,35,36}

Antibacteriano	Combinado con	Efecto	Mecanismo
Cefamandol Cefoperazona	Alcohol	Un efecto semejante al de "Antabus", se ha reportado con el uso concomitante de estas cefalosporinas y el alcohol.	Inhibición del metabolismo del alcohol, produciendo niveles altos de acetaldehído.
Todas las cefalosporinas	Aminoglucósidos	Posible daño renal	En el caso de la gentamicina combinada con la cefalotina, ha aparecido nefrotoxicidad en algunos pacientes predispuestos.
Todas las cefalosporinas	Anticoagulantes	Se potencia la acción del anticoagulante	Las cefalosporinas pueden prolongar el tiempo de protrombina. Hay una posible supresión de la flora intestinal, la cual normalmente sintetiza la vitamina K
Todas las cefalosporinas	Anticonceptivos orales	Probablemente se disminuye la eficacia del anticonceptivo oral	El antibiótico reduce la circulación enterohepática de los anticonceptivos orales, estos cambios se relacionan con alteraciones de la flora gastrointestinal
Todas las cefalosporinas	Cloranfenicol	Se antagoniza el efecto bactericida del antibacteriano	El cloranfenicol como agente bacteriostático, inhibe la producción de enzimas necesarias para la síntesis de la pared celular.
Todas las cefalosporinas	Colistina	Incrementa el riesgo de daño renal	No establecido

Antibacteriano	Combinado con	Efecto	Mecanismo
Cefoxitina	Creatinina	Alteración de los resultados de determinación de creatinina	La cefoxitina sódica actúa como la creatinina en los ensayos de determinación de ésta, que causan su aparente elevación. La magnitud de dicha elevación depende del tipo de ensayo y la concentración de cefoxitina
Cefradina	Diuréticos de asa potentes	Aumenta la posibilidad de toxicidad renal	No establecido
Todas las cefalosporinas	Probenecid	Disminuye la excreción del antibacteriano	Ambos fármacos compiten por el transporte activo durante el proceso de secreción tubular

ANEXO 9
REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR LOS
CARBAPENEMS^{12,19,20,26,41}

RAM Antibacteriano	Reacciones de Hipersensibilidad	Trastornos Digestivos y hepáticos	Alteraciones hematológicas	Alteraciones renales	Alteraciones del SNC	Otras
Imipenem/cilastatina	Rash, urticaria, prurito.	Náusea, vómito, diarrea, colitis pseudomembranosa, aumento relativo de las enzimas hepáticas.	Eosinofilia, prueba de Coombs positiva, trombocitopenia, incremento en el tiempo de protrombina.		Convulsiones, mareos, encefalopatía, confusión.	Hipotensión, crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles.
Meropenem	Rash, prurito.	Náusea, vómito, diarrea, aumento relativo de las enzimas hepáticas.	Trombocitopenia, eosinofilia.			Crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles.

ANEXO 10

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS CARBAPENEMS^{14,15,24,26,40}

Antibacteriano	Combinado con	Efecto	Mecanismo
Imipenem	Ciclosporina	Toxicidad aguda en el SNC	Imipenem incrementa la concentración de ciclosporina o bien hay un adición de los efectos de ambos, dando lugar a un trastorno al SNC
Imipenem	Aminoglucósidos	Reducción del efecto del aminoglucósido	Hay una inactivación química del aminoglucósido
Todos los carbapenems	Probenecid	Disminuye la excreción del antibacteriano	Ambos fármacos compiten por el transporte activo durante el proceso de secreción tubular

ANEXO 11
REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR AZTREONAM^{19,20,26,41}.

RAM	Reacciones de	Trastornos	Alteraciones	Alteraciones	Alteraciones	Otras
Antibacteriano	Hipersensibilidad	Digestivos y hepáticos	hematológicas	renales	del SNC	
Aztreonam	Anafilaxis, púrpura, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa.	Diarrea, náuseas, vómito, úlceras bucales, hepatitis e ictericia.	Neutropenia, leucocitosis, anemia.		Debilidad, cefalea, confusión, vértigo, mareo.	Hipotensión, parestesias, disnea, candidiasis vaginal, vaginitis, dolores musculares.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE AZTREONAM^{14,15,24,26,40}.

Antibacteriano	Combinado con	Efecto	Mecanismo
Aztreonam	Furosemida	Incremento clínicamente significativo del antibacteriano	No establecido
Aztreonam	Probenecid	Disminuye la excreción del antibacteriano	Ambos fármacos compiten por el transporte activo durante el proceso de secreción tubular

REFERENCIAS:

- 1) CARVAJAL, García Pando Alfonso. *Farmacoepidemiología*. Secretariado de Publicaciones Universidad de Valladolid, España. 1993. Pp 11-56, 77-78.
- 2) ROSAS, Gasca Alejandra et al . *Curso de Capacitación "Operación en Farmacias" para Alumnos de la Carrera de Q.F.B.* Secretaria de Salud del Distrito Federal, México, D.F. 2001. Pp 66-69.
- 3) DOMEQ,C. *Fundamentos de Farmacia Clínica*. Editado por Piade, Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas de la Universidad de Chile, Santiago de Chile. 1993. Pp 281-288.
- 4) BONAL, Joaquín y Domínguez Gil Alfonso. *Farmacia Hospitalaria*. 2ª edición. Editorial Médica Internacional, S.A. España.1992. Pp 601-614.
- 5) BUSTO, Usoa E. *Métodos de Farmacología Clínica*, OMS 1992. Pp 330-338.
- 6) ROUTLEDGE, Philip. *150 years of Pharmacovigilance*. The Lancet 1998; **351**: 1200-1201.
- 7) UNAM. *Necesario un Sistema de Farmacovigilancia en México: Especialistas de la UNAM*. Boletín UNAM – DGCS-746 2000.
http://www.dgi.unam.mx/boletin/bdboletin/200_746.htm1

- 8) DEPARTAMENTO INTERNACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA. *Farmacovigilancia una Responsabilidad Compartida*. Adaptación al Sistema Mexicano de Farmacovigilancia. Editorial Alambra Longman, México. 1992. Pp 95-105.

- 9) CADENA, Silva Alejandra. *Farmacovigilancia en Anticonceptivos Orales*. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán., Edo. de México. 2001. Pp 8.

- 10) KALANT, Harold y Roschlau Walter . *Principios de Farmacología Médica*, 6ª edición, Editado por Oxford University Press. México, D.F. 2002. Pp 655 - 667.

- 11) CLARK, Wesley et al. *Goth Farmacología Clínica*, 12a edición. Editorial Médica Panamericana, México, 1990. Pp 505 - 520.

- 12) KATZUNG, Bertram. *Farmacología básica y clínica*, 8ª edición. Editorial El Manual Moderno. México D.F. 2002. Pp 850 a 864.

- 13) PELTA, Fernández Roberto y Vivas Rojo Enrique. *Reacciones Adversas a Medicamentosas. Valoración Clínica*. Ediciones Díaz de Santos S.A. Madrid, España. 1992. Pp 3-21.

- 14) ALBANESE, Joseph A. y Bond Thomas. *Drug interactions: Basis Principles and Clinical Problems*. Ed. Mc Graw-Hill Book Company. Estados Unidos, 1978. Pp 21-35

- 15) GRIFFIN, J.P.et al *A Manual of Adverse Drug Interactions*. 4a edición. Editorial Wrig. Londres. 1998. Pp 92,93, 107-116.
- 16) HANSTEN, Philip Dy and Horn John R: *Drug Interactions & Updates*. Editorial Lead Febiger. Estados Unidos. 1990. Pp 244-266, 284-286.
- 17) EDWARDS R. y Aronson Jeffrey. *Adverse drug reactions: diagnosis, and management*. *The Lancet* 2000. 356; 1255-1259.
- 18) HERNÁNDEZ, Barba Cecilia. Investigación Experimental de las Reacciones Adversas provocadas por Ibuprofen, Ketoprofen y Naproxen en ratas Long-Evans. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Estado de México, 1993. Pp 42-45.
- 19) VERMA, Kamini et al. *Ampicillin and Amoxycillin Induced Adverse Drug Reaction Profile*. *J. Of Pharmacology*. 1992. 22;155-161.
- 20) SECRETARIA DE SALUD DEL D.F. *Erupción en Piel (EP), causada por fármacos: Guía para su Detección y Reporte*. Boletín 2001 2; 2-15.
- 21) SECRETARIA DE SALUD DEL D.F. *Crisis Anafiláctica y Anafilactoide Causada por Medicamentos: Guía para su detección y Reporte*. Boletín 2001 3; 2-11.

- 22) ERSOZ G. Et al. *Severe Toxic Hepatitis associated with amoxicillin and clavulanic acid*. J. Of Clinincal Pharmacy and Therapeutics. 2001 **26**;225-229.
- 23) NAHATA. M.C. y Miller M.A. *Diarrhoea Associatd with Ceftriaxone and its Implications in Paediatric Patients*. J. Of Clinical pharmacy and Therapeutic. 1989 **30**(14); 305-307.
- 24) ZAPATER, Hernández Pedro. *Diarrea por antibióticos*. Farmacología Clínica. 1998 **10** (4).
<http://www.hup.es/col/far/pdf4n10.htm>
- 25) LASSNER, Keith. *Interacciones Farmacológicas*. Editorial Organización Mundial, S.A de C.V. México, D.F. 1992. Pp 3.22.
- 26) GOODMAN & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª edición. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México, D.F. 1996. Vol II. Pp 1141-1165.
- 27) DÁMASO, López Diego. *Antibacterianos*. Editorial Marteing Pharm, S.A. Madrid, España. 1990. Pp98-130.
- 28) SKROMNE, K David et al. *Guía Farmacoterapéutica de Antibacterianos*. Secretaría de Salud del Distrito Federal. México, D.F. 2001. Pp 76-86.

-
- 29) MARÍN Mar ; Gudiol Frances. *Antibióticos betalactámicos*. Formación Médica Continuada Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge. Universidad de Barcelona. España. 22003 1(21); 48-50.
- 30) FERRO, Rangel Arturo; Gallegos Cruz Ersila Gabriela. *Recopilación Bibliográfica de antibióticos beta-lactámicos empleados como tratamiento de última elección en cepas multiresistentes de Escherichia coli y Pseudomona aeruginosa*. Cuautitlán Izcalli, Edo. De México. D.F. 1996. Pp 1095-1096, 1141-1152.
- 31) JOKLIK, D.Phil Wolfgang K et al. *Zinsser Microbiología*. 20 a edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1998. Pp 110-113 y 220-2230.
- 32) PRESCOTT, Lasing M; Klein Donald. *Microbiología*. 4a edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. España 1999. Pp 2212-215.
- 33) BROCK, Thomas D. *Biología de los Microorganismos*. 2ª edición. Ediciones Omega S.A. Barcelona, España. 1978. Pp 152-156.
- 34) PELCZAR, Michael J et al. *Microbiology Concepts and Applications*. Editorial Mc graw-Hill. Estados Unidos. 1993. Pp 336-339.
- 35) BALOWS, Albert. *Manual of Clinical Microbiology*. 5a edición. American Society for Microbiology. Estados Unidos. 1991. Pp 1065-1068.

- 36) DICKINSON, B. et al. *Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics*. *Obstetrics & Gynecology*. 2001 **5**(98); 853-860.
- 37) STANLEY, Loeb. *Guía Profesional de Medicamentos Manual de Consulta para Médicos, Odontólogos y Farmacéuticos*. 4ª edición. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. México, D.F. 1993. Pp 59.93.
- 38) ROSENSTEIN, E. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. Edición 37. Thompson PLM México, D.F. 1991. Pp 268.269, 951-952.
- 39) ROSENSTEIN, E. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. Edición 48. Thompson PLM. México, D.F. 2002 . Pp 311-312, 272-273, 1524-1525, 1696.
- 40) ROSENSTEIN, E. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. Edición 47. Thompson PLM México, D.F. 2001. Versión electrónica.
- 41) HELLINGER, Walter C y Breweer, Nelson S. *Carbapenems and Monobactams: Imipenem, em and Aztreonam*. *Mayo Clinic Proceedings*, 1999 **74**(4); 420-434.
- 42) MC VAN, Barbara. *Referencias Farmacéuticas*. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. México, D.F. 1988. Pp 301-303 y 931-933.
- 43) VALSECIA, Mabel et al. *Farmacovigilancia en Pediatría en Nordeste de Argentina (NEA)*. *Investigaciones en América Latina* 2001. 4 (2).
<http://www-boletinfarmacos.org/042001/investigaciones072001A.htm>

- 44) <http://www.farmaciasahumada.cl/stores/fasa/htm/MFI/producto/p2351.htm>
- 45) http://www.medformation.com/mf/crsma.nsf_sm/cefadole.htm
- 46) <http://www.monografias.com/trabajos10/antibi/antib.shtm1>
- 47) http://www.labbehrens.com/antiin_oxipen.htm1
- 48) <http://www.hospitaleltunal.gov.co/betu1/page8.htm1>
- 49) http://www.medformation.com/mf/crsma.nsf_sm/nafcillj.htm
- 50) <http://www.hup.es/ecl/far/indfa8.htm1>