



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN :

ANESTESIOLOGÍA

***“APLICACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN LA
INDUCCIÓN ANESTÉSICA Y SU
TRASCENDENCIA CLÍNICO-FARMACOLÓGICA”***

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DR. CARLOS LARA AURELIO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

ANESTESIOLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS
DR. ANTONIO FEDERICO CAMPOS VILLEGAS

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Aplicación de la farmacovigilancia en la inducción anestésica y su trascendencia clínico-farmacológica

Dr. Carlos Lara Aurelio.

Vo. Bo.
Dr. Antonio Federico Campos Villegas.

Titular del Curso de Especialización
en Anestesiología.

Vo. Bo.
Dr. Roberto Sánchez Ramírez

Director de Educación e Investigación.

DEDICATORIAS:

PRIMERAMENTE A MI ÁNGEL JAZMÍN:

AUNQUE YA NO ESTAS AQUÍ, SE QUE TE HUBIERA GUSTADO QUE TE DEDICARA ESTE TIEMPO PARA TENERTE EN MIS BRAZOS, ERES LA LUZ QUE GUÍA MI VIDA.

A DULCE ANGÉLICA Y YOLANDA:

GRACIAS POR ESTAR CONMIGO, POR SU PACIENCIA Y EL TIEMPO QUE NO PASE CON USTEDES, SON MI RAZÓN DE SEGUIR ADELANTE.

A MIS PADRES:

POR HABERME DADO LAS BASES PARA SEGUIR ADELANTE; ESTO ES EL FIN QUE DESEABAN VER, ESPERO NO DEFRAUDARLOS.

Indice.

Capitulo 1. INTRODUCCION	Pag	1
Capitulo 2. Planteamiento del problema	Pag	20
Capitulo 2. Objetivo	Pag	20
Capitulo 2. Justificación	Pag	21
Capitulo 3. MATERIAL Y METODOS	Pag	22
Capitulo 4. RESULTADOS	Pag	24
Capitulo 5. CONCLUSIONES	Pag	25
Capitulo 6. BIBLIOGRAFIA	Pag	26
Capitulo 7. ANEXOS	Pag	28

Resumen.

La NOM-220-SSA1-2002 INSTALACION Y OPERACION DE LA FARMACOVIGILANCIA. –Incluye definiciones, responsable y tipo de notificación, clasificación de los efectos adversos a los medicamentos y requisitos necesarios para reporte de caso.

UPPSALA MONITORING CENTRE, OMS 2001 .- Requisitos para instalación de un centro de farmacovigilancia.

Se realiza una investigación de tipo observacional-multicentrico-descriptivo-prospectivo-transversal, en las áreas de quirófanos de los H.G. Iztapalapa y H.G. Balbuena dentro del periodo de junio y julio del 2006, se incluyo en el estudio un total de 87 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, distribuidos en H.G. Balbuena de 39 pacientes y en H.G. Iztapalapa 48 pacientes , los resultados obtenidos durante el periodo de estudio fueron ubicados en una base de datos en Excel después importados a Epi Info versión 5.0 y una vez efectuado este estudio demuestra que la presencia de las reacciones adversas a medicamentos en general es más alto (15.30%, 20.80%) a las reportadas en otros estudios.

Palabras clave: Farmacovigilancia, reacciones adversas, anestesia

Introducción.

Farmacovigilancia

Los medicamentos y sus efectos indeseables son tan antiguos como la medicina misma, Sin embargo, el primer testimonio formal que se tiene de los efectos indeseables data del siglo XVI, cuando Paracelso expreso: “todo medicamento es veneno y todo veneno es medicamento, solamente depende de la dosis”.

En el siglo XX , justamente después de la Segunda Guerra Mundial, existe un crecimiento acelerado en la producción de nuevos medicamentos , lo que condiciono a diversas instituciones medicas a prestar una atención sistematizada a los efectos indeseables de los mismo.

Durante el periodo de 1959 a 1961, los pediatras alemanes atendieron un numero creciente de niños con deformaciones en las que las extremidades semejaban a las focas, por lo que esta patología recibió el nombre de focomelia. Este mismo fenómeno se presento en otros países como Inglaterra y Estados Unidos del Norteamérica. Derivado del análisis cuidadoso de los casos, se encontró que la epidemia obedeció a la administración de talidomida, fármaco indicado como hipnótico a mujeres en etapas tempranas de la gestación, introducido al mercado en 1956.

Ante esta desafortunada situación, en 1962 la Organización Mundial de la Salud elaboró un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos, a partir del cual se constituyo en 1963, en el Reino Unido, el Committee on Safety of Drugs. En 1964, la Organización Mundial de la Salud solicito a sus estados miembros, establecieran sus propios sistemas de registro sobre los efectos indeseables de los medicamentos. Además considero establecer un centro internacional con su respectivo programa, encargado de monitorear estos efectos indeseables a través de una comunicación sistemática con los centros nacionales.

Después de varias asambleas de la Organización Mundial de la Salud , llevadas a cabo entre 1966 y 1967, finalmente se inició en 1968 el proyecto piloto de investigación para el monitoreo internacional de los medicamentos cuyo financiamiento corrió a cargo de los EU, mientras que la selección del personal fue realizada por la misma Organización Mundial de la Salud, en el proyecto inicial participaron diez países.

Hacia la mitad de la década de los setenta del siglo pasado, surgió la amenaza de discontinuar el programa debido a problemas financieros y cambio de prioridades en la Organización Mundial de la Salud. Afortunadamente, el 1978 el gobierno sueco se hizo cargo del financiamiento del programa y el centro migró a Uppsala , Suecia. Ya con 24 países participantes se procedió a desarrollar una base de datos.

Hasta el momento, 71 países se ha unido al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. México ingreso en 1999, según se señala en la página web del Uppsala Monitoring Centre, previo establecimiento de Centro Nacional (3333331989) con su programa de farmacovigilancia.

En 1969, la Organización Mundial de la Salud la definió de la siguiente forma “La notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas de los medicamentos que se despachan con o sin receta.

En el 2000 la redefine : “La farmacovigilancia se ocupa de la detección, evaluación y prevención de las reacciones adversas de los medicamentos.

Para el 2002 se amplia su alcance : “La farmacovigilancia es la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la casualidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes acerca de los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos y herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño a los pacientes.¹

En 1969 , La Organización Mundial de la Salud emitió la primera definición de reacción adversa, misma que modificó en 1972, que hasta la fecha se mantiene vigente : “ cualquier respuesta a un medicamento que sea perjudicial y no deseada, la cual se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis , el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función “.

Cabe destacar el hecho de que en esta definición se incluye la ineffectividad terapéutica y se excluye el envenenamiento accidental o intencional. Se entiende por ineffectividad terapéutica a la ausencia , disminución o cambios del efecto que aparecen de manera inesperada, es decir, respuestas débiles o ausentes, de inicio retardado, de corta duración o que disminuyan o desaparezcan después de un periodo de uso satisfactorio²

Considerando que existe una norma en México para la farmacovigilancia para la instalación y operación de farmacovigilancia la cual se cita :

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002, INSTALACION Y OPERACION DE LA FARMACOVIGILANCIA.

ERNESTO ENRIQUEZ RUBIO, Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, 3 fracción XII, 13 apartado A fracciones I y IX, 17 bis, 58 fracciones V bis, VI y VII, 107, 194, 222, 226, 227, 231 y demás aplicables de la Ley General de Salud; 38 fracción II, 40 fracciones I y XII, 41, 43 y 47 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 38 y 131 del Reglamento de Insumos para la Salud; 28 y 34 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2 literal C fracción X y 36 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud y 3 fracción I literal b) y III, 10 fracciones IV y VII, 12 fracción III y 15 fracción IV del Reglamento de la Comisión Federal para Protección contra Riesgos Sanitarios, me permito ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación de la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2004, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

Esta Norma Oficial Mexicana establece los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la farmacovigilancia

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos.³

Para efectos de esta Norma Oficial Mexicana se establecen las siguientes definiciones, símbolos y abreviaturas:

Definiciones

Abuso, al empleo excesivo y voluntario de un fármaco o medicamentos, intermitente o permanentemente, en condiciones distintas a las recomendadas en la información para prescribir que ha sido autorizada en su registro o en la práctica médica común. Este hábito puede producir lesiones orgánicas, dependencia y trastornos de conducta.

Atención médica, al conjunto de servicios que se proporcionan al individuo, con el fin de promover, proteger y restaurar su salud.

Calidad de la información, a la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación de sospecha de reacción adversa. Se evalúa de acuerdo a 4 categorías:

Grado 0, cuando se desconoce la fecha en que se presentó la sospecha de reacción adversa o las fechas del tratamiento.

Grado 1, cuando se especifican las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa y del tratamiento.

Grado 2, cuando además de los datos del Grado 1, se reporta el medicamento involucrado, su indicación, posología y el desenlace.

Grado 3, cuando además de los datos anteriores contiene aquellos relacionados con la reaparición de la manifestación clínica consecuentemente a la readministración del medicamento (readministración positiva).

Centro Estatal o Institucional de Farmacovigilancia, a la unidad de farmacovigilancia que participa oficialmente en el Programa Nacional de Farmacovigilancia de manera coordinada con el CNFV, la cual puede estar incluida en: los Servicios de Salud de los Estados de la República Mexicana, las instituciones de salud, las Escuelas de Medicina o de Farmacia o en un Centro de Toxicología Clínica.

Centro Nacional de Farmacovigilancia, al organismo de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud que organiza y unifica las actividades de farmacovigilancia en el país y que participa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

Confidencialidad, a la garantía de no divulgar la identidad y los datos clínicos de los pacientes, así como la identidad de los profesionales de la salud, instituciones y organismos que formulan las notificaciones de sospecha de las Reacciones Adversas de los Medicamentos.

Evento adverso/experiencia adversa, a cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento.

Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV), a las manifestaciones clínicas que se presentan dentro de los 30 días posteriores a la administración de una o más vacunas y que no pueden ser atribuidos inicialmente a alguna entidad nosológica específica.

Fármaco o principio activo, a toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Farmacovigilancia, a "la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes" (OMS 2002).

Farmacovigilancia Intensiva, a la vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados.

Formato Oficial para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas, al instrumento empleado para recopilar datos clínicos e información relacionada con el medicamento sospechoso y la manifestación clínica considerada como reacción adversa.

Fuente Documental, a la fuente primaria, secundaria o terciaria en la que se haga referencia a una determinada reacción adversa.

Medicamento, a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

Notificación, al informe concerniente a un paciente que ha desarrollado una manifestación clínica que se sospecha fue causada por un medicamento.

Notificación Espontánea, al método empleado en farmacovigilancia consistente en el reporte voluntario que hacen los profesionales de la salud en lo concerniente a las sospechas de reacción adversa de los medicamentos.

Profesionales de la Salud, a los profesionistas con título, o certificado de especialización legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes, que ejercen actividades profesionales para proveer cuidados a la salud en humanos.

Reacción Adversa, a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.

Reacción Adversa Inesperada, a una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información contenida en la etiqueta o en la información para prescribir, ni en la documentación presentada para su registro además que no es posible inferirla de su actividad farmacológica.

Reporte de Sospecha de Reacción Adversa, al formato oficial llenado por el notificador o por el responsable de farmacovigilancia correspondiente.

Reporte Periódico de Seguridad, es un resumen de la información global actualizada sobre la seguridad de una especialidad farmacéutica, realizado por el responsable de la seguridad del medicamento en el laboratorio productor.

Sospecha de Reacción Adversa, a cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.

Unidad de Farmacovigilancia, a la entidad dedicada al desarrollo de actividades de farmacovigilancia tales como son: el CNFV, los Centros Estatales e Institucionales y las áreas responsables de la seguridad de los medicamentos de las empresas farmacéuticas.

Valoración de la causalidad, a la metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento la reacción adversa observada. Ubica a las reacciones adversas en categorías probabilísticas. ³

Clasificación de las reacciones adversas a los medicamentos.

Las reacciones adversas se clasifican según Rawlins y Thompson en reacciones tipo A y tipo B y recientemente tipo C

Reacciones tipo A

- a) Son exageraciones del efecto terapéutico, como la hipoglucemia por hipoglucemiantes orales
- b) Obedecen a la acción farmacológica que da lugar al efecto terapéutico en in sitio diferente del sitio de acción, como la carcinogenesis por estrógenos
- c) Pueden ocurrir debido a la naturaleza no selectiva de algunos medicamentos , como suceda con los analgésicos antiinflamatorios no esteroides, que producen irritación del tracto gastrointestinal debido a la inhibición de la biosíntesis de la prostaglandina E1
- d) Por el espectro de su acción farmacológica, como los antidepresivos que producen efectos anticolinérgicos

Se caracterizan por :

1. Ser generalmente dependiente de la dosis
2. Ser predecibles con base en las acciones farmacológicas del medicamento
3. Tener tasas elevadas de morbilidad y tasas de mortalidad bajas ²

Reacciones tipo B

Son reacciones no relacionadas con la acción farmacología de la droga, que aparece solamente en ciertos individuos susceptibles. Son comparativamente raras y no por guardar relación con la acción farmacológica de las drogas, generalmente tienen una limitada dependencia respecto a la dosis ²

Estas reacciones incluyen las siguientes:

1. Intolerancia: se refiere a la presencia de un umbral particularmente bajo de reacción ante una droga determinada, que puede tener una base genética o representar simplemente el extremo de la distribución poblacional de efectos en una curva dosis-respuesta (curva cuantil). Un ejemplo de este tipo de RAM es la aparición de tinitus con el uso de aspirina.
2. Reacción Idiosincrásica: reacciones no características que no pueden ser explicada en términos de la farmacología conocida de la droga: El efecto farmacológico es *cualitativamente* diferente. Se excluyen los casos mediados inmunológicamente. Estos fenómenos tienen generalmente una base genética, como ocurre en el déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos, lo que conlleva a que el uso de antioxidantes pueda ocasionar anemia en estos pacientes (el metabolismo alterado de la glucosa modifica los niveles de glutatión reducido en los eritrocitos).²

3. Hipersensibilidad o Alergia: reacciones de origen inmunológico (“inmunoalérgicas”), como por ejemplo, la anafilaxia que puede ocurrir con el uso de penicilina. Aunque en cierto grado, se puede presentar con otras RAM de tipo B, la hipersensibilidad se asocia particularmente al fenómeno de “sensibilidad cruzada”, en otras palabras, esta RAM podría presentarse no solo ante la droga original sino ante otras relacionadas químicamente. Abarcan cuatro mecanismos fundamentales:
 - a. Tipo I: Reacciones alérgicas inmediatas, mediadas por IgE.
 - b. Tipo II: Reacciones alérgicas dependientes de complemento y células efectoras (citotóxicas).
 - c. Tipo III: Reacciones del tipo “Enfermedad del Suero”, mediadas por IgG.
 - d. Tipo IV: Alergia mediada por células. ⁴
4. Pseudoalergia (no inmunológica): Las reacciones pseudoalérgicas a fármacos son aquellas RAM que simulan una reacción alérgica pero que no se producen por un mecanismo inmunitario. Por ejemplo, ciertos relajantes musculares usados en la anestesia general pueden inducir la liberación no-inmunológica de histamina desde los basófilos y mastocitos, por lo que se pueden producir manifestaciones clínicas que son poco distinguibles de aquellas realmente alérgicas.

Muchas veces el diagnóstico final depende de la determinación de los niveles de Inmunoglobulina E, que obviamente están aumentados sólo en las reacciones de tipo verdaderamente anafiláctico. ⁵

Son efectos aberrantes que se presentan a las dosis terapéuticas usualmente empleadas en el hombre, los cuales se caracterizan por :

- a) No ser predecibles a partir de las acciones farmacológicas del medicamento
- b) Generalmente no ser dependiente de la dosis
- c) Tener una morbilidad baja y una tasa de mortalidad elevada

Estas reacciones adversas a menudo son referidas en los textos como reacciones de idiosincrasia o de hipersensibilidad.

Reacciones tipo C

Se definen como incrementos en la frecuencia de un determinado padecimiento en los pacientes que utilizan un fármaco en particular comparativamente con la frecuencia del mismo en los pacientes no expuestos a dicho medicamento ²

Manifestaciones clínicas frecuentemente derivadas de RAM

En realidad, no existen manifestaciones clínicas patognomónicas de RAM; sin embargo, existen ciertas manifestaciones que se presentan frecuentemente asociadas a las mismas, siendo raras en otros casos. Las siguientes son las manifestaciones clínicas más comúnmente relacionadas con RAM:

1. Depresión de la medula ósea
2. Sangramiento
3. Efectos del SNC
4. Reacciones alérgicas, cutáneas

5. Efectos metabolicos
6. Efectos cardiacos
7. Efectos gastrointestinales
8. Efectos renales
9. Efectos respiratorios ⁶

Clasificación de las sospechas de reacciones adversas.

Las sospechas de reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:

Cierta. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

Probable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.

Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.

Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.

Condicional/Inclasificable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.

No evaluable/Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

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

Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

Graves (serio). Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.

Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.

Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.

Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

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

Además de estas clasificaciones se debe de notificar según el marco de las disposiciones de salud

3

Tiempos “obligatorios” para someter Reportes de Sospechas de Reacción /evento adverso

De acuerdo con lo señalado en la NOM:

- Las sospechas de reacciones adversas graves y letales deben ser reportadas hasta siete días naturales después de su identificación y no más de quince días si se trata de un solo caso, cuando se trate de tres o más casos iguales con el mismo medicamento o que se presenten en el mismo lugar, deben ser reportadas inmediatamente

Las sospechas de reacciones adversas leves o moderadas, deben reportarse en un periodo de 30 días naturales después de su identificación “

RECORDATORIO: La calidad de la información proporcionada en el reporte, permitirá evaluar la relación de causalidad entre el medicamento y la RA/EA, y por consiguiente, analizar de manera objetiva cada reporte

Información a las autoridades sanitarias acerca de efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud por el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas, peligrosas y sus desechos.⁷

En farmacovigilancia, una notificación individual de un caso se puede definir así “ una notificación relativa a un paciente que ha presentado un acontecimiento médico adverso (o alteración en pruebas de laboratorio) del que se sospecha esta ocasionado por un medicamento

Una notificación individual de un caso debe contener (como mínimo para poder considerarse como tal) información de los siguientes aspectos :

1. El paciente : edad, sexo, breve historia clínica (cuando sea relevante) . En algunos países se necesita especificar el origen étnico

2. Acontecimiento/s adversos s descripción (naturaleza , localización, intensidad, características), resultados de investigaciones y pruebas , fecha de inicio , evolución y desenlace.
3. Fármaco/s sospechosos/s : nombre (marca comercial o nombre genérico del fármaco y fabricante) , dosis, vía de administración , fechas de inicio y final del tratamiento
4. Todos los demás fármacos utilizados por el paciente (incluyendo los de automedicaron) nombre, dosis, vías de administración, fechas de inicio y final.
5. factores de riesgo (por ejemplo , alteración de la función renal, exposición previa al fármaco sospechoso, alergias conocidas, uso de drogas asociantes).
6. El nombre y la dirección del notificador (debe considerarse confidencial y sólo utilizarse para verificar los datos, completarlos o hacer un seguimiento de caso)⁸

LA COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
(COFEPRIS)

En su artículo 3. Para el cumplimiento de su objeto, la Comisión Federal tiene a su cargo las siguientes atribuciones:

- I. Ejercer la regulación, control, vigilancia y fomento sanitarios, que en términos de las disposiciones aplicables corresponden a la Secretaría en materia de:
 - a. Establecimientos: de salud, de disposición de órganos, tejidos, células de seres humanos y sus componentes, de disposición de sangre y los demás establecimientos que señala el citado ordenamiento, con las excepciones a que hace referencia la Ley.
 - b. Medicamentos, remedios herbolarios y otros insumos para la salud.
 - c. Alimentos y suplementos alimenticios.
 - d. Bebidas alcohólicas y bebidas no alcohólicas.
 - e. Productos de perfumería, belleza y aseo.
 - f. Tabaco.
 - g. Plaguicidas y fertilizantes.
 - h. Nutrientes vegetales.
 - i. Sustancias tóxicas o peligrosas para la salud.
 - j. Químicos esenciales, precursores químicos, estupefacientes y psicotrópicos.
 - k. Productos biotecnológicos.
 - l. Materias primas y aditivos que intervengan en la elaboración de los productos señalados en las fracciones b) a k) anteriores, así como los establecimientos dedicados al proceso o almacenamiento de éstos.
 - m. Fuentes de radiación ionizante para uso médico.
 - n. Efectos nocivos de los factores ambientales en la salud humana.
 - ñ. Salud ocupacional.;

- o. Saneamiento básico.
 - p. Importaciones y exportaciones de los productos a que se refiere la fracción II del artículo 17 bis de la Ley.
 - q. Publicidad y promoción de las actividades, productos y servicios a que se refiere la Ley y demás disposiciones aplicables.
 - r. Sanidad internacional, salvo en las materias exceptuadas por la Ley.
 - s. En general, los requisitos de condición sanitaria que deben cubrir los procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades relacionados con las materias anteriormente descritas, en los términos de la Ley y demás disposiciones aplicables.
- II. Elaborar y emitir, en coordinación con otras autoridades competentes en los casos que proceda, las normas oficiales mexicanas, salvo lo dispuesto por las fracciones I y XXVI del artículo 3º de la Ley, así como las demás disposiciones administrativas de carácter general relativas a las materias a que se refiere la fracción I del presente artículo;
 - III. Conducir el sistema federal sanitario, en coordinación con los gobiernos de los estados y del Distrito Federal;
 - IV. Coordinar las acciones para la prestación de los Servicios de Salud a la Comunidad en materia de su competencia, por parte de los gobiernos de los estados y del Distrito Federal, así como para el destino de los recursos previstos para tal efecto en el Fondo de Aportaciones para los Servicios de Salud a la Comunidad, de conformidad con las disposiciones aplicables y en términos de los acuerdos de colaboración y coordinación;
 - V. Identificar, analizar, evaluar, regular, controlar, fomentar y difundir las condiciones y requisitos para la prevención y manejo de los riesgos sanitarios;
 - VI. Expedir certificados oficiales de la condición sanitaria de procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades relacionadas con las materias de su competencia;
 - VII. Emitir, prorrogar o revocar las autorizaciones sanitarias en las materias de su competencia, así como ejercer aquellos actos de autoridad que para la regulación, control y fomento sanitarios se establecen o derivan de la Ley y sus reglamentos, las normas oficiales mexicanas, el presente Reglamento y las demás disposiciones aplicables;
 - VIII. Operar los servicios de sanidad internacional que la Ley y sus reglamentos le confieren a la Secretaría de Salud, con excepción de lo relativo a las personas;
 - IX. Aplicar estrategias de investigación, evaluación y seguimiento de riesgos sanitarios, conjuntamente o en coadyuvancia con otras autoridades competentes;
 - X. Imponer sanciones administrativas por el incumplimiento de disposiciones de la Ley, sus reglamentos y demás ordenamientos aplicables, así como determinar medidas de seguridad, preventivas y correctivas, en el ámbito de su competencia;
 - XI. Ejercer las acciones de control, regulación y fomento sanitario correspondientes, para prevenir y reducir los riesgos sanitarios derivados de la exposición de la población a factores químicos, físicos y biológicos;

- XII. Participar, en coordinación con las unidades administrativas correspondientes de la Secretaría, en la instrumentación de las acciones de prevención y control de enfermedades, así como de vigilancia epidemiológica, cuando éstas se relacionen con los riesgos sanitarios derivados de los procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades en las materias a que se refiere la fracción I del presente artículo, y
- XIII. Las demás que señalen las disposiciones legales aplicables.¹⁶

FARMACOLOGIA DE LOS ANESTESICOS INTRAVENOSOS

BARBITURICOS

Los más comunes usados en anestesia son: el tiopental, metohexital, y el tiamilal sódico. Tiopental Sodico

Farmacodinamia. La liposolubilidad es paralela a la unión a las proteínas. El tiopental se une altamente (72-86%) y es muy liposoluble. El descenso de la unión a las proteínas produce un aumento de los efectos. La distribución está determinada por el flujo de sangre en los tejidos. La máxima captación cerebral está dentro de los 30 segundos. La redistribución es el principal mecanismo del despertar temprano después de una única dosis de tiopental. El músculo esquelético es el primer lugar de la redistribución inicial. La grasa es el único compartimento que muestra un incremento de tiopental en los 30 minutos después de la inyección. Las dosis grandes o repetidas de tiopental producen un efecto acumulativo. La acidosis favorece la forma no ionizada del tiopental y por lo tanto el aumento de sus efectos

Farmacocinética y Metabolismo. El tiopental se metaboliza primariamente en el hígado pero también es metabolizado en menor proporción en localizaciones extrahepáticas como los riñones y el sistema nervioso central. La oxidación de la cadena en el carbono 5 es el paso más importante para la terminación de la actividad biológica. La vida media de eliminación es de 11.6 horas. El paso del compartimento central al periférico es más lento en pacientes ancianos y por lo tanto, el tiopental tiene un efecto anestésico mayor en estos pacientes de edad. Los pacientes pediátricos tienen un aclaramiento hepático del tiopental mayor

Es un hipnótico de acción ultracorta, sin efecto analgésico que se usa como sedante o inductor para producir inconciencia. el tiopental produce depresión respiratoria y circulatoria progresiva, en relación directa con la dosis y la velocidad de aplicación. su pico de acción está entre los 20 y 40 segundos después de su aplicación y duran de 3 a 5 minutos después de su concentración. estos están contraindicados en pacientes con hiperreactividad bronquial pues suele desencadenar un severo broncoespasmo secundado a un músculo directo liso.

Los barbituricos desencadenan crisis de profiria inminente como también entran en un estado de shock que ocasionan colapso cardiovascular por su efecto cardiodepresorio.

El tiopental aumenta la presión intragástrica y combinando con la succinilcolina aumenta el peligro de broncoaspiración. Siempre que se aplique tiopental deberá estar disponible y funcionando una fuente de oxígeno.⁹

Efectos Indeseables. Por su carácter básico es capaz de liberar histamina. La incidencia de reacciones alérgicas serias es de 1 : 14 000, aunque las manifestaciones cutáneas, sin relevancia clínica, son muy frecuentes, produciendo erupciones eritematosas de predominio cervicotorácico

Presenta una incidencia de dolor local tras la inyección en venas de pequeño calibre entre el 1 y 2%. En el caso de extravasación de tiopental, se produce dolor, edema y eritema; según la concentración y la cantidad inyectada pueden apreciarse reacciones que van desde escoria local a zonas de necrosis. La administración intraarterial inadvertida provoca una endarteritis química con el consiguiente riesgo de vasoespaso y trombosis.¹⁰

Ketamina

La ketamina es una molécula hidrosoluble con una pKa de 7.5 y una solubilidad en líquido 10 veces mayor que la del tiopental. Es un depresor del SNC de rápida acción que produce sedación, hipnosis, amnesia y analgesia.

Farmacocinética y Metabolismo. Después de un bolus IV, la ketamina produce anestesia quirúrgica en 30-60 segundos. El despertar aparece en 10-15 minutos. La inconsciencia aparece dentro de los 5 minutos de la inyección IM con un efecto pico que aparece después de 20 minutos. Una dosis oral produce máxima sedación en 20-45 minutos.⁹

Farmacodinamia. La ketamina es un potente agente hipnótico y analgésico. La ketamina produce un estado de inconsciencia llamado "anestesia disociativa" caracterizado por el mantenimiento de los reflejos (p.e. de la tos y corneal) y movimientos coordinados pero no conscientes. Los pacientes anestesiados con ketamina frecuentemente se quedan con los ojos abiertos y parecen estar en un estado cataléptico. La analgesia que produce es profunda pero la amnesia puede ser incompleta. La ketamina produce un aumento importante de la presión intracraneal, flujo sanguíneo cerebral, metabolismo cerebral de O₂ y presión intraocular. El efecto de la ketamina sobre el sistema cardiovascular se manifiesta por un aumento de la presión arterial sistólica de 20-40 mmHg, aumento de la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y consumo de O₂. También se elevan las resistencias vasculares pulmonares. Estos efectos son secundarios a un aumento de la actividad simpática. La ketamina tiene paradójicamente un efecto depresor miocárdico directo que puede llegar a ser clínicamente evidente en pacientes en estado crítico (p.e. en pacientes hipovolémicos traumatizados, o pacientes con permanencia prolongada en UCI).

La repetición de las dosis produce progresivamente menor estimulación hemodinámica con cada dosis. La ketamina tiene un efecto mínimo sobre la función respiratoria, aunque una apnea transitoria (duración < 5 min.) puede verse después de administrar dosis de intubación. La ketamina es un relajante del músculo liso bronquial que mejora la compliancia pulmonar en pacientes anestesiados.¹¹

En la anestesia producida por Ketamina el paciente no pierde el reflejo parpebral y permanece con los ojos abiertos en un estado similar a la catatonía. La ketamina preserva los reflejos protectores de la vía aérea particularmente el reflejo laríngeo-traqueal y puede inducir laringoespaso, pero en dosis corrientes no impide la broncoaspiración.

El uso de la ketamina ha facilitado al médico bastante pues esta es muy fácil de manejar y segura. Un problema es que producen un despertar con agitación y delirio, alucinaciones y sueños vívidos. En oftalmología el uso de ketamina es limitado pues produce hipertensión, se puede usar siempre y cuando el paciente tenga intubada la tráquea.

En los asmáticos es el inductor de elección ya que produce broncodilatación. La complicación más frecuente es la excitación psicomotora y la disociación persistente en el post-operatorio.

La ketamina no se recomienda como coadyuvante de anestesia regional por el riesgo de broncoaspiración o laringoespaso. La ketamina atraviesa la placenta pero deprime el feto, cuando se usa para inducir anestesia en cesáreas.¹¹

Efectos indeseables. Durante la recuperación postanestésica produce alteraciones psicológicas desagradables que se conocen como «reacción al despertar» y que consiste en pesadillas, experiencias extracorpóreas e ilusiones que suelen asociarse a excitación, confusión, euforia y miedo.

Los factores asociados a una mayor incidencia de reacciones al despertar son: Edad mayor de 16 años, sexo femenino, aquellos que tienen sueños habitualmente, dosis supraclínicas (mayor de 2 mg/Kg) inyección rápida, alteraciones previas de la personalidad y premedicación con atropina y droperidol.¹⁰

Etomidato

El etomidato es un anestésico intravenoso no barbitúrico conocido por su estabilidad cardiovascular. Se introdujo para el uso clínico en 1972. Es un derivado del imidazol inmiscible en agua.

Mecanismo de acción. El mecanismo o mecanismos por los que el etomidato produce hipnosis en el SNC no son conocidos con seguridad. El etomidato aumenta las vías inhibitorias del GABA en el SNC.

Farmacodinamia. El etomidato es un agente anestésico intravenoso que produce hipnosis sin analgesia. Después de una dosis de 0.3 mg/kg se reduce el flujo sanguíneo cerebral en un tercio, el consumo de oxígeno se reduce en un 45%, y la presión intraocular desciende en un 30-60%. Se ha demostrado que el etomidato aumenta la actividad en el foco epiléptico. El etomidato tiene mínimos efectos sobre la ventilación. La inducción con etomidato puede producir breves periodos de hiperventilación seguidos de periodos igualmente breves de apnea. La respuesta ventilatoria al CO₂ elevado es mínimamente debilitada. Puede aparecer tos o hipo cuando el etomidato se usa para la inducción. El etomidato produce mínima o ninguna depresión cardiovascular en pacientes normales o en aquellos con enfermedad coronaria. La presión arterial media puede ser mínimamente deprimida después de la administración de etomidato en pacientes con enfermedad de la válvula mitral o aórtica. La perfusión coronaria disminuye aproximadamente el 50% pero el consumo de O₂ se reduce de forma similar por lo que la relación aporte/demanda de O₂ permanece estable. El etomidato produce una inhibición reversible dosis dependiente de la enzima 11-β-hidroxi-lasa, esencial para la producción de cortisol y aldosterona.

Los pacientes que reciben infusiones continuas de etomidato tienen manifestaciones clínicas significantes de supresión corticoadrenal. En pacientes sanos que reciben dosis en la inducción de etomidato para procedimientos quirúrgicos menores, los niveles de cortisol son mínimamente y transitoriamente (<20 hrs) deprimidos.¹²

Estudios similares evaluando el uso en la inducción de dosis de etomidato en pacientes críticos no han sido realizados; por lo tanto, el uso del etomidato en esta situación tiene una dudosa seguridad. El etomidato no induce la liberación de histamina y no provoca hipertermia maligna.

Farmacocinética y Metabolismo. Después de la administración IV, el etomidato es rápidamente distribuido por el VRG con un t_{1/2} de 2.7 minutos. La iniciación de la acción del etomidato después de la dosis de inducción es de 30-60 seg. La rápida redistribución es responsable de la inversión de los efectos hipnóticos del etomidato, que ocurre en un t_{1/2} de 29 minutos. Los pacientes despiertan después de la dosis de inducción dentro de los 3 a 10 minutos. La duración del sueño producido por el etomidato está linealmente relacionado con la dosis; un bolus de 0.1 mg/kg produce unos 100 segundos aproximadamente de sueño, 0.2 mg/kg producirán 200 segundos, etc. El Etomidato se une a las proteínas en un 75% y tiene un V_d de 2.5-4.5 litros/kg. El etomidato es metabolizado en el hígado y solo es excretado el 2% intercambiable por la orina.

El aclaramiento plasmático es de 18-25 ml/kg/min. En pacientes cirróticos el aclaramiento disminuye por el aumento del Vd. La eliminación t_{1/2} en pacientes normales es de 3-5 horas.¹³

Reacciones Adversas. El etomidato puede producir movimientos de los ojos y mioclonias hasta en 1/3 de los pacientes. El etomidato se asocia con una incidencia alta de (del 30-40% en algunos estudios) náuseas y vómitos. El etomidato produce dolor en el punto de inyección IV y se han informado de incidencias de tromboflebitis debido a su uso.¹³

Propofol

Es el último agente hipnótico intravenoso con propiedades farmacocinéticas muy rápidas, que se usa para procedimientos de corta y larga duración. El propofol fue introducido para uso clínico en 1977. Es el (2, 6, di-isopropilfenol) IC35868. Con un PM de 178.

Su solvente es una emulsión lipídica de a base de aceite de soja de fosfátidos de huevo y glicerol. Es isotónico con un pH neutro. Debe guardarse entre 2 y 25° C. No contiene antimicrobianos.

Farmacocinética. El mecanismo de acción de sus efectos hipnóticos es desconocido. El propofol sigue la correlación entre potencia anestésica y liposolubilidad. Algunas evidencias sugieren que el propofol puede aumentar la depresión del SNC mediada por el GABA.

La farmacocinética obedece a un modelo tricompartmental. Se liga fuertemente a las proteínas humanas (97 - 98%), albúmina y eritrocitos.

El metabolismo es por gluco y sulfoconjugación hepática, eliminándose los productos de degradación en un 88 % por el riñón.

Tiene un aclaramiento metabólico muy elevado (25 - 35 ml/kg/min) que es mayor que el débito sanguíneo hepático, por lo que no existen otros lugares de iotransformación.

Existe un retraso en obtener el equilibrio entre las concentraciones plasmáticas y cerebrales llamado histéresis. Después de un bolus el pico cerebral aparece entre el segundo y tercer minuto. En perfusión continua la farmacocinética es lineal y el plateau de concentración medido es proporcional al débito. Por los fenómenos de histeresis el equilibrio entre las concentraciones plasmática y cerebral en la perfusión por TCI (Target Controlled Infusion) tarda de 10 a 15 min.

La semi-vida contextual el propofol es el retraso en obtener una disminución de la concentración del 50 % después de parar la infusión. Si la duración es corta la semi-vida contextual es de 5 - 10 min. Al aumentar el tiempo de infusión la semi-vida contextual aumenta.

Factores que influyen en la farmacocinética son:

- Sexo. Despertar más rápido en el hombre por tener el aclaramiento aumentado y menor volumen de distribución.
- Edad. Por disminución de (la proteinemia, volumen del compartimiento central, aclaramiento) y menor gasto cardiaco.
- Obesidad. El volumen de distribución y la semivida de eliminación permanecen sin cambios. Las dosis de inducción son similares a los pacientes normales pero las dosis de mantenimiento deben ser aumentadas.
- Insuficiencia renal y hepática. En el cirrótico e insuficiente renal hay pocas diferencias en las dosis. En el alcohólico las dosis de inducción hay que aumentarlas (2.7 mg/kg)

- Interacciones con otros agentes anestésicos. El alfentanilo no altera la cinética del propofol pero disminuye el aclaramiento del morfíco. Con el midazolam no parece existir interacción.¹³

Farmacodinamia. El propofol produce una rápida anestesia sin analgesia. Produce una amnesia marcada pero menor que las benzodiazepinas para la misma sedación. Existe riesgo de memorización durante la sedación.

En el SNC disminuye las resistencias vasculares, el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno hasta un 36 %, conservándose el acoplamiento FSC-CMRO₂ y disminuyendo la PIC. Mantiene la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y la reactividad al CO₂. El efecto protector cerebral es controvertido. Los efectos sobre el EEG dependen de las dosis. Modifica poco los potenciales evocados somestésicos en infusión continua.

La imputabilidad sobre la inducción de convulsiones es actualmente dudosa. Ha sido utilizado en el tratamiento del estatus epiléptico. Son frecuentes los movimientos como mioclonias, hipertonia (hasta opistótonos). Son raros al despertar y parecen tener un origen subcortical.

Sobre el sistema cardiovascular produce una pronunciada disminución de la función cardiovascular. La reducción de la presión sanguínea es mayor en pacientes hipovolémicos, ancianos, y en pacientes con disfunción ventricular izquierda. A dosis de 2-2.5 mg/kg se produce una disminución de la presión arterial del 25 al 40 %. El gasto cardiaco cae un 15 %, el volumen sistólico de eyección un 20 %, las resistencias vasculares sistémicas 15-25 % y el índice de trabajo del ventrículo izquierdo un 30 %.¹¹

El efecto sobre el sistema cardiovascular se aumenta con la adición de morfícos, benzodiazepinas, betabloqueantes, edad (> 65 años) y pacientes ASA III y IV.

El propofol tiene un efecto simpaticolítico que produce una vasodilatación pulmonar y sistémica más venosa que arterial. Produce disminución del flujo coronario y consumo de O₂. Es muy debatido el efecto inotrópico negativo del propofol.

Sobre el sistema respiratorio produce un efecto depresor pronunciado. A dosis de 2.5 mg/kg produce una disminución del volumen corriente del 60 % y un aumento de la frecuencia respiratoria del 40 %. Produce apnea dependiendo de la dosis administrada y de la adición de morfícos. Produce también pérdida de la respuesta al CO₂ tardando hasta 20 min en recuperarla después del despertar. La vasoconstricción hipóxica se mantiene con la utilización del propofol. Puede producir una disminución del diámetro anteroposterior de la faringe y ser responsable de una apnea por obstrucción. Es el agente de elección en el paciente asmático.

El propofol produce una disminución de la presión intraocular del 30 al 40 % durante la inducción.

Puede ser utilizado en pacientes sensibles a la hipertermia maligna o en miopatías.

Aparecen rashes cutáneos en el 0.2 % de los pacientes. Ha sido descrito un aumento del riesgo de alergia con la utilización de relajantes no despolarizantes. No inhibe la función corticosuprarrenal; No afecta ni a la coagulación ni a la función hematológica; MPuede utilizarse en portadores de porfiria hepática asintomática.

Riesgo de infección. La emulsión lipídica favorece la proliferación bacteriana y fúngica. Es indispensable aplicar una asepsia segura en la manipulación del propofol.(13)

Dolor a la inyección. La aparición de dolor durante la administración del propofol es variable. Aparece del 28 al 90 % y es atribuido a la molécula del propofol. No se acompaña de trombosis.

La administración de lidocaina disminuye la incidencia al 13 %. Se puede utilizar en bolus de 0.5 mg/kg o a dosis de 20 a 40 mg con oclusión venosa durante 20 seg. Puede utilizarse también mezclada con el propofol. ¹⁴

BENZODIAZEPINAS

DIAZEPAM.

El diazepam es una benzodiazepina que puede ser administrada por vía oral, intramuscular, o intravenosa para la ansiólisis (incluyendo desórdenes de ansiedad y de pánico), actividad anticonvulsivante, sedación preoperatoria, desintoxicación alcohólica/delirium tremens, y relajación del músculo esquelético. El nombre químico es 7- cloro-1,3- dihidro-1- metil-5- fenil- 2H- 1,4- benzodiazepina-2- ona. Tiene un peso molecular de 284.74. El diazepam fue inicialmente formulado como diazepam glicol propilénico causando dolor a la inyección y tromboflebitis. Ahora esta disponible como una emulsión en soyabean protein/fosfátido de huevo que es indolora y no produce flebitis a la inyección intravenosa. ¹³

Mecanismo de acción. Las benzodiazepinas potencian el efecto inhibitorio del ácido gamma aminobutírico (GABA) sobre las neuronas del SNC por unión a los receptores de las benzodiazepinas. Estos receptores se localizan cerca de los receptores GABA en los canales del cloro dentro de la membrana celular neuronal. La combinación GABA ligando/receptor mantiene un canal abierto de cloro produciendo hiperpolarización de la membrana quedando la neurona resistente a la excitación.

Farmacodinamia. El diazepam es un gran depresor del SNC con propiedades sedantes, ansiolíticas, amnésicas, anticonvulsivantes y relajantes musculares.

El diazepam, como otras benzodiazepinas reduce el índice metabólico cerebral del consumo de oxígeno (CMRO₂) y flujo sanguíneo cerebral (FSC) de una forma dosis dependiente manteniendo un índice FSC/CMRO₂ normal. También aumenta el umbral de convulsión.

El diazepam también produce depresión respiratoria central dosis dependiente, aunque probablemente menor que el midazolam (no existen estudios comparativos).

El diazepam produce efectos hemodinámicos muy modestos. A dosis anestésicas de inducción, por ejemplo, la presión arterial media cae de un 0-19% primariamente secundaria al descenso de las resistencias vasculares sistémicas.

Farmacocinética y Metabolismo. El diazepam se administra por vía oral, intramuscular e intravenosa. Por vía oral e intramuscular la biodisponibilidad es del 86-100%. Se absorbe rápidamente, tiene una vida media de 20-70 horas, un gran volumen de distribución (0.7-1.7 L/kg), y un relativamente aclaramiento bajo (0.2-0.5 ml/kg/min).

El diazepam es metabolizado en el hígado a desmetildiazepam, un metabolito mayor activo con una vida media de 50- 100 horas. La vida media del diazepam y sus metabolitos se incrementa en el anciano, neonatos y pacientes con desórdenes hepáticos. ¹⁴

MIDAZOLAM. El midazolam es una benzodiazepina que se utiliza normalmente por vía intravenosa para la sedación. El nombre químico es la 8-cloro-6-(2- fluorofenil)-1 metil- 4H- imidazo [1,5- a] [1,4] hidrocliclorato benzodiazepina; la fórmula en la ampolla con un Ph de 3 tiene el anillo de la benzodiazepina abierto y la molécula es soluble en agua. Al alcanzar en la sangre un pH de 7.4 el anillo se cierra y es entonces liposoluble.

Mecanismo de acción. Las benzodiazepinas potencian el efecto inhibitorio del ácido aminobutírico (GABA) en las neuronas del SNC en los receptores benzodiazepina. Estos receptores están localizados cerca de los receptores del GABA dentro de la membrana neuronal. La combinación del GABA ligando/receptor mantiene un canal del cloro abierto ocasionando hiperpolarización de la membrana que haciendo a la neurona resistente a la excitación.

Farmacodinamia. El midazolam es una droga con una duración de acción depresora corta sobre el sistema nervioso central con propiedades sedantes, ansiolíticas, amnésicas, anticonvulsivantes y relajantes musculares.

Sistema Nervioso Central- El midazolam reduce el metabolismo cerebral (CMRO₂) por disminución del consumo de oxígeno y flujo sanguíneo cerebral (FSC) de una forma dosis dependiente mientras mantiene una relación FSC/CMRO₂ normal. También aumenta el umbral de excitación para las convulsiones.

Sistema Pulmonar- El midazolam produce depresión del centro respiratorio relacionada, utilizando dosis de inducción, y deprime la respuesta al dióxido de carbono, especialmente en pacientes con enfermedad obstructiva crónica.

Sistema Cardiovascular- Los efectos hemodinámicos del midazolam incluyen un moderado descenso de la presión arterial media (15 al 20 % con grandes dosis), gasto cardiaco, y volumen sistólico.⁹

Farmacocinética y Metabolismo. Después de la administración intravenosa, la sedación aparece en 3 - 5 minutos (la iniciación es menor de 3 minutos con dosis altas o con la coadministración de narcóticos). La recuperación total es en menos de 2 horas. Después de la administración intramuscular, al iniciación se produce en aproximadamente 15 minutos con un efecto pico en 30-60 minutos. La biodisponibilidad es aproximadamente del 90% después de la administración intramuscular.

La vida media de eliminación es de 1-12 horas, y el volumen de distribución grande (.95-6.6 L/kg). El midazolam es rápidamente metabolizado en el hígado a 1-hidroxiacetil midazolam y excretado por la orina.

FENTANIL

El fentanil es un opioide sintético agonista relacionado con las fenilpiperidinas con el nombre químico de N-(1-fenetil-4-piperidil) propionanilide citrato (1:1) y una fórmula química de C₂₂H₂₈N₂O₇ y un peso molecular de 528.60. El citrato de fentanil es un potente narcótico analgésico de 75-125 veces más potente que la morfina

Farmacodinamia. Los primeros efectos manifestados por el fentanil son en el SNC y órganos que contienen músculo liso. El fentanil produce analgesia, euforia, sedación, disminuye la capacidad de concentración, náuseas, sensación de calor en el cuerpo, pesadez de las extremidades, y sequedad de boca. El fentanil produce depresión ventilatoria dosis dependiente principalmente por un efecto directo depresor sobre el centro de la ventilación en el SNC. Esto se caracteriza por una disminución de la respuesta al dióxido de carbono manifestandose en un aumento en la PaCO₂ de reposo y desplazamiento de la curva de respuesta del CO₂ a la derecha. El fentanil en ausencia de hipoventilación disminuye el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal.

Puede causar rigidez del músculo esquelético, especialmente en los músculos torácicos y abdominales, en grandes dosis por vía parenteral y administradas rápidamente. El fentanil puede causar espasmo del tracto biliar y aumentar las presiones del conducto biliar común, esto puede asociarse con angustia epigástrica o cólico biliar. El estreñimiento puede acompañar a la terapia con fentanil secundario a la reducción de las contracciones peristálticas propulsivas de los intestinos y aumento del tono del esfínter pilórico, válvula ileocecal, y esfínter anal.

El fentanil puede causar náuseas y vómitos por estimulación directa de la zona trigger de los quimiorreceptores en el suelo del cuarto ventrículo, y por aumento de las secreciones gastrointestinales y enlentecimiento del tránsito intestinal.

El fentanil no provoca liberación de histamina incluso con grandes dosis. Por lo tanto, la hipotensión secundaria por dilatación de los vasos de capacitancia es improbable. El fentanil administrado a neonatos muestra marcada depresión del control de la frecuencia cardíaca por los receptores del seno carotídeo.

La Bradicardia es más pronunciada con el fentanil comparada con la morfina y puede conducir a disminuir la presión sanguínea y el gasto cardíaco. Los opioides pueden producir actividad mioclónica debido a la depresión de las neuronas inhibitorias que podría parecer actividad convulsiva en ausencia de cambios en el EEG.¹³

Farmacocinética y Metabolismo. En comparación con la morfina, el fentanil tiene una gran potencia, más rápida iniciación de acción (menos de 30 seg), y una más corta duración de acción. El fentanil tiene una mayor solubilidad en los lípidos comparado con la morfina siendo más fácil el paso a través de la barrera hematoencefálica resultando en una mayor potencia y una más rápida iniciación de acción. La rápida redistribución por los tejidos produce una más corta duración de acción.

El fentanil se metaboliza por dealquilación, hidroxilación, e hidrólisis amida a metabolitos inactivos que se excretan por la bilis y la orina. La vida media de eliminación del fentanil es de 185 a 219 minutos reflejo del gran volumen de distribución.¹⁴

Reacciones Adversas. Las reacciones cardiovasculares adversas incluyen hipotensión, hipertensión y bradicardia. Las reacciones pulmonares incluyen depresión respiratoria y apnea. Las reacciones del SNC incluyen visión borrosa, vértigo, convulsiones y miosis. Las reacciones gastrointestinales incluyen espasmo del tracto biliar, estreñimiento, náuseas y vómitos, retraso del vaciado gástrico. Las reacciones musculoesqueléticas incluyen rigidez muscular.¹³

RELAJANTES NEUROMUSCULARES

Atracurio. El Atracurio es un compuesto del amonio cuaternario clasificado con un agente bloqueante neuromuscular no despolarizante de acción intermedia. El atracurio tiene una estructura voluminosa con un peso molecular de 1243.49. La estructura benzolisoquinolínica es la responsable del único método de degradación del atracurio.

Mecanismo de Acción. El atracurio se une a los receptores colinérgicos en la unión neuromuscular e inhibe competitivamente a la acetilcolina uniéndose al receptor. Más específicamente, el atracurio se une a las subunidades alfa del receptor nicotínico sin producir un cambio en la conformación del receptor.

Farmacodinamia. El atracurio produce un bloqueo de duración intermedia con un único e eficiente mecanismo de aclaramiento. La ED₉₅ para el atracurio es 0.2 mg.kg⁻¹ intravenoso. Una dosis de intubación de (0.4-0.5 mg.kg⁻¹ IV) produce una relajación adecuada para la intubación en 2-3 minutos, se logra el bloqueo máximo en 3-5 minutos.

El retorno al 25% de la altura de la sacudida (twitch) de control normalmente aparece dentro de los 25-30 minutos, con una recuperación del 95% en 60-70 minutos.¹⁴

Farmacocinética y Metabolismo. El atracurio experimenta un extenso metabolismo seguido a la inyección intravenosa, con menos del diez por ciento excretado sin cambios en la orina. El atracurio es metabolizado por dos distintos mecanismos, la eliminación pH dependiente de Hoffman y la hidrólisis ester.

La eliminación de Hoffman es una rotura espontánea no enzimática a temperatura y pH fisiológicos. La hidrólisis ester es mediada por esterazas no específicas no relacionadas con la colinesterasa plasmática. Ambas rutas para la eliminación son independientes de la función renal y hepática.

La Laudanosina, es una amina terciaria que cruza la barrera hemato-encefálica, es un subproducto de las dos vías del metabolismo. La Laudanosina ha sido asociada a vasodilatación y a estimulación del sistema nervioso central en el modelo animal, incluyendo cambios electroencefalográficos que indican actividad convulsiva. Sin embargo, el significado clínico de la toxicidad de la laudanosina en humanos no ha sido aun confirmada, a pesar de las infusiones continuas de atracurio en pacientes en las unidades de cuidados intensivos.

Reacciones Adversas. El atracurio se relaciona con reacciones adversas en un (0.01-0.02 % de los pacientes), la mayoría son sugestivas de liberación de histamina. Los efectos adversos incluyen anafilaxia, hipotensión (2%), vasodilatación, flushing (5%), taquicardia (2%), disnea, broncospasmo (0.2%), laringospasmo, rash y urticaria (0.1%).¹⁵

Vecuronio. El vecuronio es un curare esteroideo derivado del pancuronio.

Farmacodinamia : *Influencia de la edad.*

- Existe una resistencia en el niño al vecuronio no bien explicada que hace justificar la utilización de dosis de 70 a 120 mg/kg.

Dosis de 100mg/kg producen un inicio de la acción en 70 seg en el recién nacido por aumento del gasto cardiaco y en 107 seg en el niño de 3 a 10 años. La recuperación del 10% de la fuerza muscular del adductor del pulgar en 15 minutos en el niño de 3 a 10 años, 24 minutos en el niño de 1 a 3 años y 42 minutos en el recién nacido. A esto contribuye el aumento del volumen aparente de distribución del recién nacido, alargándose por esta causa la duración de acción.

- En el anciano no se produce un aumento de la sensibilidad al vecuronio. Si existe un aumento significativo en la duración de la acción y en el índice de recuperación respecto a los adultos jóvenes por disminución de la eliminación.

Insuficiencia renal. El vecuronio ha sido propuesto para la curarización en el insuficiente renal severo por su eliminación predominantemente hepática.

La duración de acción se prolonga en el insuficiente renal en unos 6 minutos aproximadamente. En el insuficiente renal el aclaramiento de la eliminación baja un 20% con un alargamiento de la vida media de eliminación del 15%. Las dosis repetidas aumentan la duración de la acción.

Insuficiencia hepática. La vida media de eliminación a 53-73 minutos en el cirrótico por disminución del aclaramiento de eliminación.

La respuesta del cirrótico depende de la dosis administrada. A dosis de 100mg/kg la duración de acción no se prolonga. A fuertes dosis de 200 mg/kg la duración clínica pasa de 67 a 93 minutos.

El aclaramiento de eliminación baja un 45% en la colestasis y la duración clínica se prolonga a dosis de 200 mg/kg.

Obesidad. La prolongación de la duración en el obeso y el índice de recuperación es por utilizar dosis en función del peso corporal. Si se tiene en cuenta la superficie corporal y las dosis son normalizadas no hay diferencias con los sujetos sanos.

Farmacocinética y Metabolismo. El vecuronio se fija poco a las proteínas plasmática, aproximadamente en un 30 %. Es metabolizado en el hígado por desacetilación. El metabolito 3-desacetilvecuronio tiene propiedades curarizantes con una potencia del 50 al 100 % según las especies. El 3-17 bis-desacetilvecuronio tiene propiedades 60 veces menos potentes que el vecuronio. El vecuronio tiene una captación hepática rápida e importante en la fase de distribución. La eliminación renal tiene un papel menos importante. Se elimina del 20 al 30 % por la orina.

La vida media de eliminación del 3-desacetilvecuronio es más larga que la del vecuronio por tener un mayor volumen de distribución. El 3-desacetilvecuronio no contribuye al bloqueo muscular en el hombre a excepción de la administración prolongada y a fuertes dosis en pacientes de reanimación en los que la capacidad de captación hepática está saturada.

La vida media de eliminación del vecuronio es de 116 minutos con una duración de acción comparable al atracurio.

Reacciones Adversas. La liberación de histamina escasi inexistente. A dosis 10 veces superiores a las curarizantes no tiene efectos gangliopléjicos; No tiene efectos simpaticomiméticos como en pancuronio.

Los efectos hemodinámicos son discretos. Se han descritos casos de bradicardia importantes en la inducción posiblemente por la utilización de fuertes dosis de mórnicos ¹⁵

El objetivo del presente estudio es identificar las reacciones adversas de los medicamentos en la inducción anestésica por medio de la farmacovigilancia. Se acepta que muchas reacciones adversas medicamentosas pueden ser nunca diagnosticadas como tales; adicionalmente, una gran parte de ellas, especialmente de menor gravedad, tienden a no ser reportadas. Por estas razones las reacciones adversas medicamentosas tienden a estar subestimadas

Dependiendo del tipo de estudio y la población que se investiga, las incidencias de las RAM oscila entre 1 y 30 %. Se estima que pueden ser responsables del 2 al 3 % de las consultas generales, 3 a 7 % de las hospitalizaciones y 0.3 % de las muertes hospitalarias.

Como causa de muerte general, las RAM podrían ocupar incluso el 6 to lugar, solo superadas por cardiopatías, las neoplasias, los accidentes cerebrovasculares, las enfermedades respiratorias y los accidentes de tránsito

Tomando en consideración que alrededor del 10 al 20 % de los pacientes hospitalizados pueden presentar al menos una reacción adversa medicamentosa, se puede deducir que las RAM en esta población es del 1.5 a 3 %

Dentro del área de anestesiología la inducción anestésica se efectúa con varios fármacos que nos llevan a un estado de hipnosis, analgesia y relajación neuromuscular las cuales pueden causar una reacción adversa, la mayor parte no son reportadas por el servicio debido al tratamiento específico en cada caso por lo que se subestima las posibles complicaciones y no se lleva un seguimiento estadístico confiable de estas reacciones.

Al conocer que es la farmacovigilancia y la llevamos a cabo en el departamento de anestesiología durante la inducción anestésica, podremos identificar y notificar las reacciones adversas de ciertos medicamentos de uso diario, detectaremos los aumentos de las frecuencias de reacciones ya conocidas, por lo que también se identificarán los factores de riesgo y posibles mecanismos de presencia de estas reacciones adversas, por lo que se notificará y se propondrá el uso racional de medicamentos en anestesia, educar e informar a los pacientes de los efectos conocidos y mejorar la calidad anestésica durante la utilización de agentes intravenosos.

Se podrá realizar un reporte de caso, el cual se envía hacia el centro nacional de farmacovigilancia (COFEPRIS) y al laboratorio productor de fármacos, para así cambiar fórmula farmacéutica, discontinuar el fármaco, o realizar nuevas investigaciones clínico-farmacológicas, llevándonos a mejorar la calidad de los fármacos utilizados en anestesiología. Para llevar a cabo este estudio se tenía en cuenta ciertos objetivos específicos los cuales se llevaron a cabo :

Se detectaron de manera temprana las reacciones adversas de los anestésicos intravenosos utilizados en la inducción anestésica; se identificaron efectos adversos de los medicamentos en la anestesia intravenosa; se identificó el uso racional de los anestésicos intravenosos con fundamento a sus reacciones adversas; reforzamos el conocimiento de la normatividad en farmacovigilancia; Instauramos el uso de la farmacovigilancia de manera normativa en el departamento de anestesiología.

Material y métodos.

Diseño de la Investigación.

Investigación de tipo observacional-multicentrico- descriptivo-prospectivo-transversal.

Universo

Ubicación temporal y espacial

Se realizó estudio en las áreas de quirófanos de los H.G. Iztapalapa y H.G. Balbuena dentro del periodo de junio y julio del 2006.

Definición del universo

Toda población aparentemente sana de edad comprendida de 15 a 55 años programada y de urgencia que fue aplicado Anestesia General Balanceada o intravenosa, durante el periodo de junio y julio del 2006 en los H.G. de Balbuena y H.G. Iztapalapa, que como técnica anestésica se utilizó Inductores Intravenosos, Benzodiazepinas, Relajantes Musculares y uso de Opióides, que se identificaron reacciones adversas de dichos medicamentos

Criterios de Inclusión

Todo paciente masculino y femenino que fue aplicado anestesia general Intravenosa o balanceada de edad comprendida de 15 a 55 años, Programado o de Urgencia, con evaluación del estado físico ASA I, que fue inducido por medios de agentes inductores, Benzodiazepinas, Relajantes neuromusculares y Opiodes. Sin antecedentes de reacciones alérgicas y reacciones adversas a medicamentos o alimentos y que no tomen algún otro medicamento de control habitualmente, o que su toma no se hayan reportado efectos adversos conocidos. Pacientes los cuales se cambiaron de técnica anestésica loco regional a general

Criterios de Exclusión

Pacientes menores de 15 años y mayores de 55 años, con estado físico Asa II, III, los que se realizó anestesia general pura, los que se eligió como técnica anestesia combinada (regional + general) .Con antecedentes familiares e individuales de Alergias o reacciones adversas a medicamentos y/o alimentos, pacientes que tomen medicamentos para control de enfermedades crónicas y de manera idiosincrásica, con antecedentes de toxicomanías conocida de uso crónico. Pacientes con intoxicación aguda de alcohol y de alguna otra droga

Criterios de Interrupción

Pacientes que presentaron alguna reacción adversa por causa conocida independiente a los conocidos por técnica anestésica.

Criterios de Eliminación

Pacientes los cuales se administró otra medicación complementaria como coadyuvantes a la inducción anestésica (lidocaina, esteroide)

Que se establezca una reacción adversa por otra causa conocida, y se presenta como consecuencia de alguna otra patología agregada o inherente a su tratamiento quirúrgico.

Paciente que al momento del estudio se encuentre tomando medicamentos que potencialicen las reacciones adversas de los anestésicos (analgésicos no esteroides, Ranitidina, Metroclorpramida)

Pacientes el cual se presente alguna efecto indeseable en medicación preanestesia o con medicación diferente a inductor, opióide y relajante muscular

Para diseño de la muestra utilizamos Censo.

Para los procedimientos para recolección de datos: Primeramente se identificaron los pacientes que iban a ser intervenidos quirúrgicamente con técnica de anestesia general balanceada y/o intravenosa; se llenó el formato en cada uno de ellos independientemente de presencia de reacción adversa a fármacos, cabe mencionar con la presencia de consentimiento informado de procedimiento anestésico en general y en la valoración preanestésica; posteriormente se realiza observación directa de pacientes sometidos a procedimientos anestésicos con inducción intravenosa, los cuales se dejó 3 minutos en cada aplicación de medicamento (benzodiazepina, opiode, inductor y relajante neuromuscular) esperando encontrar una reacción adversa en cada uno de los medicamentos

Reportamos las reacciones adversas en formato de reporte por parte del personal médico o residentes que aplique los medicamentos y se integra la información en hoja de cálculo Excel y se lleva a análisis en Epi info versión 5.0

Resultados.

Se incluyo en el estudio un total de 87 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, distribuidos en H.G. Balbuena de 39 pacientes y en H.G. Iztapalapa 48 pacientes , los resultados obtenidos durante el periodo de estudio fueron ubicados en una base de datos en Excel después importados a Epi Info versión 5.0 y una vez efectuado el análisis se obtuvo:

Para la edad en relación a pacientes se encontró distribuidos de la siguiente manera H.G.Balbuena una Valor máximo de 55 y un valor mínimo de 16, una media de 30.97 y una desviación estándar de 9.62. En el H.G. Iztapalapa Un valor máximo de 51 y un valor mínimo de 18 con una media de 30.97 y una desviación estándar de 6.44, tabla y grafico 1.

En cuanto a los resultados obtenidos por genero obtuvimos que del total de los 39 pacientes incluidos en e. H.G. Balbuena se dividieron en un total de 26 femeninos y 33 masculinos, de los cuales se encontró 6 RAM divididos en 1 de genero masculino y 5 de genero femenino, en cuanto el H.G. Iztapalapa se obtuvieron que de los 48 pacientes incluidos, 46 corresponden son del genero femenino y 2 del genero masculino, los cuales 10 del genero femenino presentando RAM. Tabla 2 y Grafico 2 , 2b.

En cuanto al diagnostico de ingreso se observa que en el H,G. de Balbuena se tiene los diagnósticos de Desviación Rinoseptal 7 pacientes, Hernia 8 pacientes, Apendicitis 3 pacientes, Colectistitis 3 pacientes, Aborto 1 paciente, Trauma Abdominal 8 pacientes, Trauma Craneal 1 paciente, Insuficiencia Renal 1 paciente; de los cuales los pacientes que presentaron RAM : 2 con Desviación rinoseptal, 1 con Trauma Abdominal, 1 con LUI, 1 con Hernia y 1 con Colectistitis.

En cuanto al H.G. de Iztapalapa , los diagnósticos que se obtuvieron Colectistitis 2 pacientes, Aborto 42 pacientes, Trauma Abdominal 3 pacientes, Embarazo de alto riesgo 1 paciente; con presencia de RAM de 10 pacientes con Aborto. Tabla 3 y Grafico 3, 3b

Respecto a la preferencia de la Utilización de fármacos para la inducción anestésica se encuentra que en el H.G. Balbuena se utilizo como benzodiazepina 2 pacientes con Diazepam y 31 pacientes con Midazolam; como Opiode se encontró en 37 pacientes con Fentanil; como Inductor 29 pacientes con Propofol y 7 pacientes se uso Tiopental; como Relajante neuromuscular 7 pacientes con Atracurio y 32 pacientes se uso Vecuronio. En el H.G. Iztapalapa se utilizo como benzodiazepina 4 pacientes con Diazepam y 42 pacientes con Midazolam; como Opiode se encontro en 48 pacientes con Fentanil; como Inductor 22 pacientes con Propofol , Ketaminas 26 y 1 pacientes se uso Tiopental; como Relajante neuromuscular ningún pacientes con Atracurio y 5 pacientes se uso Vecuronio. Tablas 4,5; Grafico 4 , 4b.

En cuanto la presencia de Reacciones adversas por fármacos encontramos que en el H.G. Balbuena se reportaron 6 reacciones adversas correspondiendo a un 15.30 % de la población estudiada, en cuanto al H.G. Iztapalapa se reportaron 10 reacciones adversas correspondiendo a un 20.80 % de la población estudiada. Tabla 6, Grafico 5

De los fármacos que se presento reacción adversa en el H.G.Balbuena 2 pacientes correspondieron al Fentanil y 4 pacientes se reportaron por el Propofol, en el H.G. Iztapalapa 6 corresponden al Fentanil y 4 al Propofol, De estos en el H.G. Balbuena se reportaron 6 casos de Rash los cuales respondieron favorablemente y sin secuelas, En el H.G. Iztapalapa 9 correspondieron con Rash y a 1 pacientes con Rash y Broncoespasmo, que también cedieron bajo Tratamiento y sin secuelas. Tabla 7,8, Grafico 6, 6b

Conclusiones.

Este estudio demuestra que la presencia de las reacciones adversas a medicamentos en general es más alto (15.30%, 20.80%) a las reportadas en otros estudios.

Cabe mencionar que se subestimaron resultados en el H.G. de Iztapalapa debido a que la frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos no se reporta por parte de los médicos adscritos debido al desconocimiento del protocolo de investigación, y por lo tanto solo se reporto los vistos de manera directa.

La edad para los pacientes con presencia de RAM en nuestro estudio se encontró una proporción de 90 % correspondiendo a la edad de 21 a 25 años y un 10 % a la edad de 26 a 30 años con un valor de P de 0.00043 con significación estadística.

Este ultimo puede ser debido a que dentro de los diagnósticos de ingreso de los pacientes corresponden en el H.,G. Iztapalapa a Aborto Incompleto en un 100% esto es con pacientes con vida sexual activa en contraparte de H.G. Balbuena correspondiendo a Desviación Rinoseptal (30%), Colecistitis(15%), Insuficiencia Renal(15%),Hernia (15%) y Aborto Incompleto (15%)

Por lo que respecta a genero en el H.G. de Iztapalapa en porcentaje del 100 % corresponden al genero femenino y en el H.G. Balbuena un 15 % al genero masculino y 75 % de genero femenino, esto con una significación estadística con una $p = 0.000045$

Dentro de los pacientes que presentaron RAM en el estudio se encuentra que la mayor proporción a estos corresponden a Rash (90%), broncoespasmo (10%), esto con la aplicación de Fentanilo (66.6 %) y Propofol (33.3%), con lo que coincide a los efectos secundarios por medicamento debido a la liberación de histamina. Con un valor de p de 0.00032, presentando una significancia estadística

Se observa que dentro de la aplicación de medicamentos en el H.G. de Balbuena no se utiliza Ketamina para la inducción anestésica, en contraparte al H.G. Iztapalapa la cual se utiliza al 98% de todos los pacientes, por lo que se pudiera explicar los pocos reportes del Propofol en este ultimo, se encontró una aplicación similar en ambos hospitales para la aplicación de Fentanilo, de manera similar con Midazolam y Diazepam, respecto a la aplicación de relajantes neuromusculares, no se reportaron reacciones adversas, esto puede ser debido a que en el H.G. Iztapalapa se observa un porcentaje bajo 1% de anestesia general en contraparte del H.,G. Balbuena en un 95 % del estudio.

Los resultados de nuestro estudio concluye que existe un alto porcentaje de RAM no reportadas por parte del servicio de anestesiología, los cuales son subestimadas y que podrían aumentar la morbimortalidad de nuestros pacientes, estos aumentan la aplicación de mas fármacos para tratar las RAM generalmente con corticoesteroides por vía intravenosa, generando así un costo mas alto por paciente, la estancia de mas tiempo en el área de recuperación, y tener secuelas si no se trata a tiempo, por lo que se demuestra la importancia de seguir con la instauración de la farmacovigilancia en el área de anestesiología de toda la red de la secretaria de salud, para tener un reporte estadístico general mas confiable, y así llevar un mejor control de calidad de fármacos e inferir y demostrar el lote y/o la marca que se puede modificar y tener una inducción anestésica mas confiable para nuestros pacientes

BIBLIOGRAFIA

1. Rodriguez –Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral- Barmes C, Hernández-SantillanD, Jasso Gutierrez L. “Farmacovigilancia I . El Inicio. Rev Med IMSS 2004; 42 (4): 327-329
2. Rodriguez –Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral- Barmes C, Hernández-SantillanD, Jasso Gutierrez L. “Farmacovigilancia II . Las reacciones Adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos” Rev Med IMSS 2004; 40 (2): 297-301
3. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002, INSTALACION Y OPERACION DE LA FARMACOVIGILANCIA Diario Oficial de la Nacion 15 Nov 2004
4. Lake DF, Akporiaye ET, Hersh EM. 2001. Immunopharmacology. In: Katzung B; Basic & Clinic Pharmacology, p. 959 - 86. 8th ed. Appleton & Lange. USA.
5. Igea JM, Fernández M, Lázaro M. 1997. Reacciones pseudoalérgicas durante la anestesia general. Rev Esp Alergol Inmunol Clín; 12 (3): 139 – 54.
6. Rodriguez –Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral- Barmes C, Hernández-SantillanD, Jasso Gutierrez L. “Farmacovigilancia III. El monitoreo y reporte en farmacovigilancia” Rv Med IMSS 2004:42 (5): 419-423
7. Ley General de Salud
Artículo 58 V-bis Participación de la comunidad
8. The Uppsala Monitoring Centre, OMS , Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos , 2001 pp 7 - 8
9. Miller, RD, ed., Anesthesia, 4th ed, Churchill Livingstone, NY, 1999 pp 485-489
10. Ma Sol Carrasco Jiménez, MD- Bovill, J.G., Carracosa Moreno,F, MD “ Anestesia Intravenosas “ 1 era ed, Ed Auroch, 2000, pp. 75-93.
11. Plaa GL. 2001. Introduction to Toxicology: Occupational & Environmental. In: Katzung B; Basic & Clinic Pharmacology, p. 987 - 98. 8th ed Appleton & Lange. USA.
12. Paul G. Barash, MD. Bruce F. Cullen, MD, RobertK.Stoelting, MD “Anestesia Clinica “ tercera ed, ed. Interamericanna, 1999 pp 612- 617.
13. Stoelting RK, Ed., Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, 2nd ed., JB Lippincott, Philadelphia, PA, 1991

14. Goodman & Gilman AG. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8 ed. New York. Pergamon Press, Inc.; 1990, pp 1145-1148

15. Meistelman C, Debaene B et Donati F. Pharmacologie des curares. Enc. Med Chir (Elsevier, Paris) 3 er ed. 2002 pp 1201 -1205

16. Reglamento de la Comisión Federal para la protección contra Riesgos Sanitarios, Secretaría de Salud, Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, y con fundamento en los artículos 17 y 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal 1994,

ANEXOS

ANEXO 1 (TABLAS)

tabla 1

Edades comprendidas de los pacientes incluidos en el estudio de Farmacovigilancia

Edad	H.G. Balbuena		H.G. Iztapalapa	
	No.	%	No.	%
15 - 20	4	10.2	4	8.3
21 - 25	11	28.2	16	33.3
26 - 30	6	15.3	14	29.1
31 - 35	5	12.8	8	16.6
36 - 40	7	17.9	5	10.4
41 - 45	4	10.2	0	0
46 - 50	0	0	0	0
51 - 55	2	5.1	1	2
Total	39	100	48	100

Fuente.- Formato de recolección de datos- 2006.

tabla 2

Genero de pacientes incluidos en el estudio de farmacovigilancia

SEXO	H.G. Balbuena		H.G. Iztapalapa	
	No.	%	No.	%
FEMENINO	17	43.5	46	95.8
MASCULINO	22	56.4	2	4.1
Total	39	100	48	100

tabla 3

Diagnóstico de ingreso de los pacientes incluidos en el estudio de Farmacovigilancia

Diagnóstico	H.G. Balbuena		H.G. Iztapalapa	
	No.	%	No.	%
Desviación Septal	7	17.9	0	0
Hernia	8	20.5	0	0
Apendicitis	3	7.6	0	0
Colecistitis	10	25.6	2	4.1
Aborto	1	2.5	42	87.5
Trauma Abdominal	8	20.5	3	6.2
Trauma Craneal	1	2.5	0	0
Insuficiencia Renal	1	2.5	0	0
Embarazo alto riesgo	0	0	1	2
Total	39	100	48	100

Fuente.- Formato de recolección de datos- 2006.

Tabla 4

Comportamiento de la utilización de farmacos para induccion anestésica

Medicamento	H.G. Balbuena				Total
	SI	%	NO	%	
Diazepam	2	5.1	37	94.8	39
Midazolam	31	79.4	8	20.5	39
Fentanil	37	94.8	1	2.5	39
Propofol	29	74.3	10	25.6	39
Ketamina	0	0	39	100	39
Tiopental	7	17.9	32	82	39
Atracurio	7	17.9	32	82	39
Vecuronio	32	82	7	17.9	39
Total					

Fuente.- Formato de recolección de datos- 2006.

Tabla 5
Comportamiento de la utilización de fármacos para inducción anestésica

Medicamento	H.G. Iztapalapa				Total
	SI	%	NO	%	
Diazepam	4	8.3	44	91.6	48
Midazolam	42	87.5	6	12.5	48
Fentanil	48	100	0	0	48
Propofol	22	45.8	26	54.1	48
Ketamina	26	2	22	45.8	48
Tiopental	1	2	47	97.9	48
Atracurio	0	0	48	100	48
Vecuronio	5	10.4	43	89.5	48
Total					

Fuente.- Formato de recolección de datos- 2006.

Tabla 6
Pacientes que presentaron efectos adversos en el estudio de farmacovigilancia

	H.G. Balbuena		H.G. Iztapalapa	
	No.	%	No.	%
SI	6	15.3	10	20.8
NO	33	84.6	38	79.1
Total	39	100	48	100

Tabla 7

Medicamento	Rash		Broncoespasmo		Anafilaxia	
	No.	%	No.	%	No.	%
	0	0	0	0	0	0
Diazepam	0	0	0	0	0	0
Midazolam	2	33.3	0	0	0	0
Fentanil	4	66.6	0	0	0	0
Propofol	0	0	0	0	0	0
Ketamina	0	0	0	0	0	0
Tiopental	0	0	0	0	0	0
Atracurio	0	0	0	0	0	0
Vecuronio						
Total	6	100	0	0	0	0

Fuente.- Formato de recolección de datos- 2006.

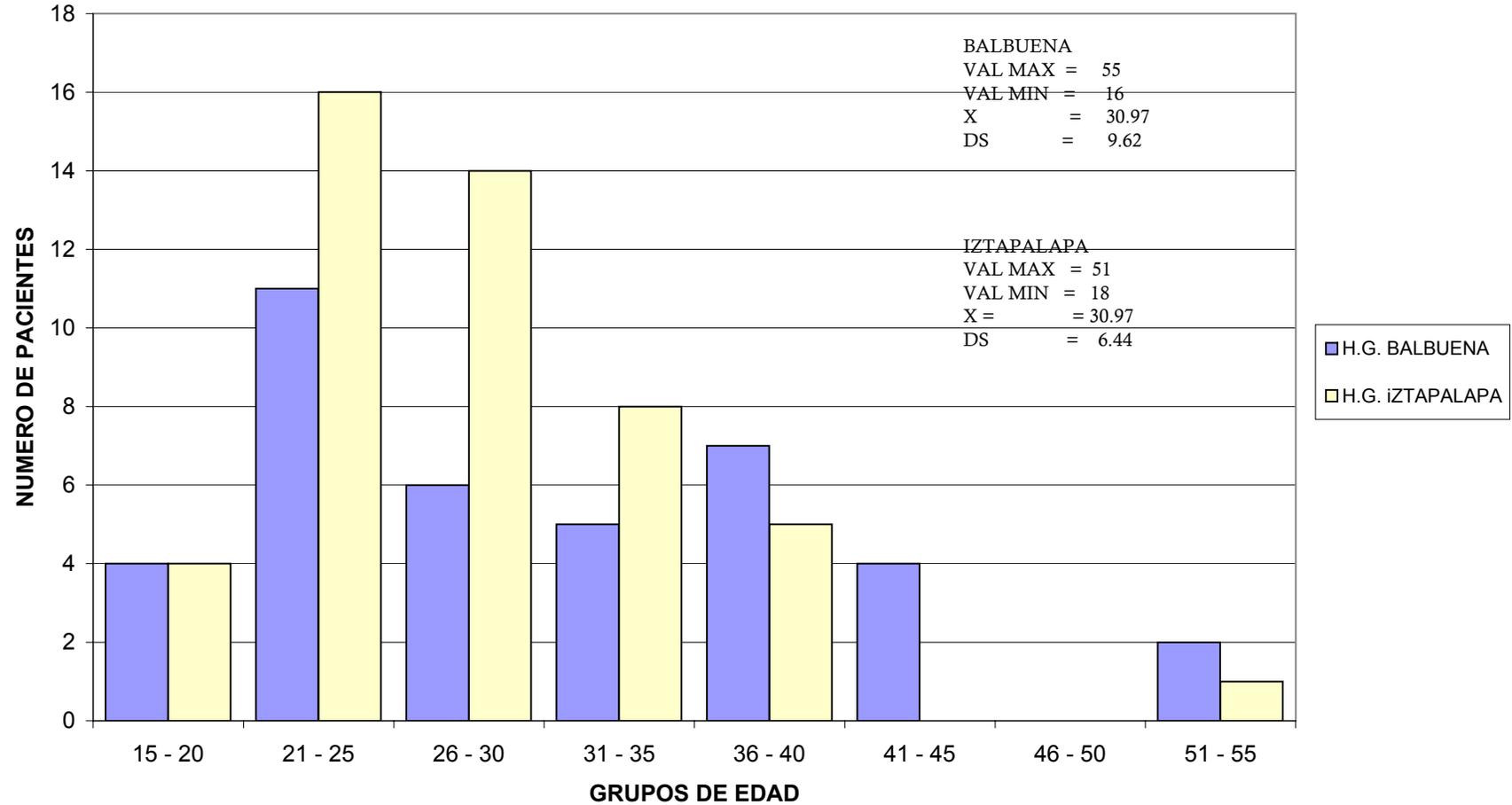
Tabla 8

Medicamento	Rash		Broncoespasmo		Anafilaxia	
	No.	%	No.	%	No.	%
Diazepam	0	0	0	0	0	0
Midazolam	0	0	0	0	0	0
Fentanil	6	60	1	1	0	0
Propofol	4	40	0	0	0	0
Ketamina	0	0	0	0	0	0
Tiopental	0	0	0	0	0	0
Atracurio	0	0	0	0	0	0
Vecuronio	0	0	0	0	0	0
Total	10	100	1	100	0	0

Fuente.- Formato de recolección de datos- 2006.

APLICACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN LA INDUCCION ANESTESICA Y SU TRASCENDENCIA CLINICOFARMACOLOGICA

DISTRIBUCION DE EDAD ESTUDIO

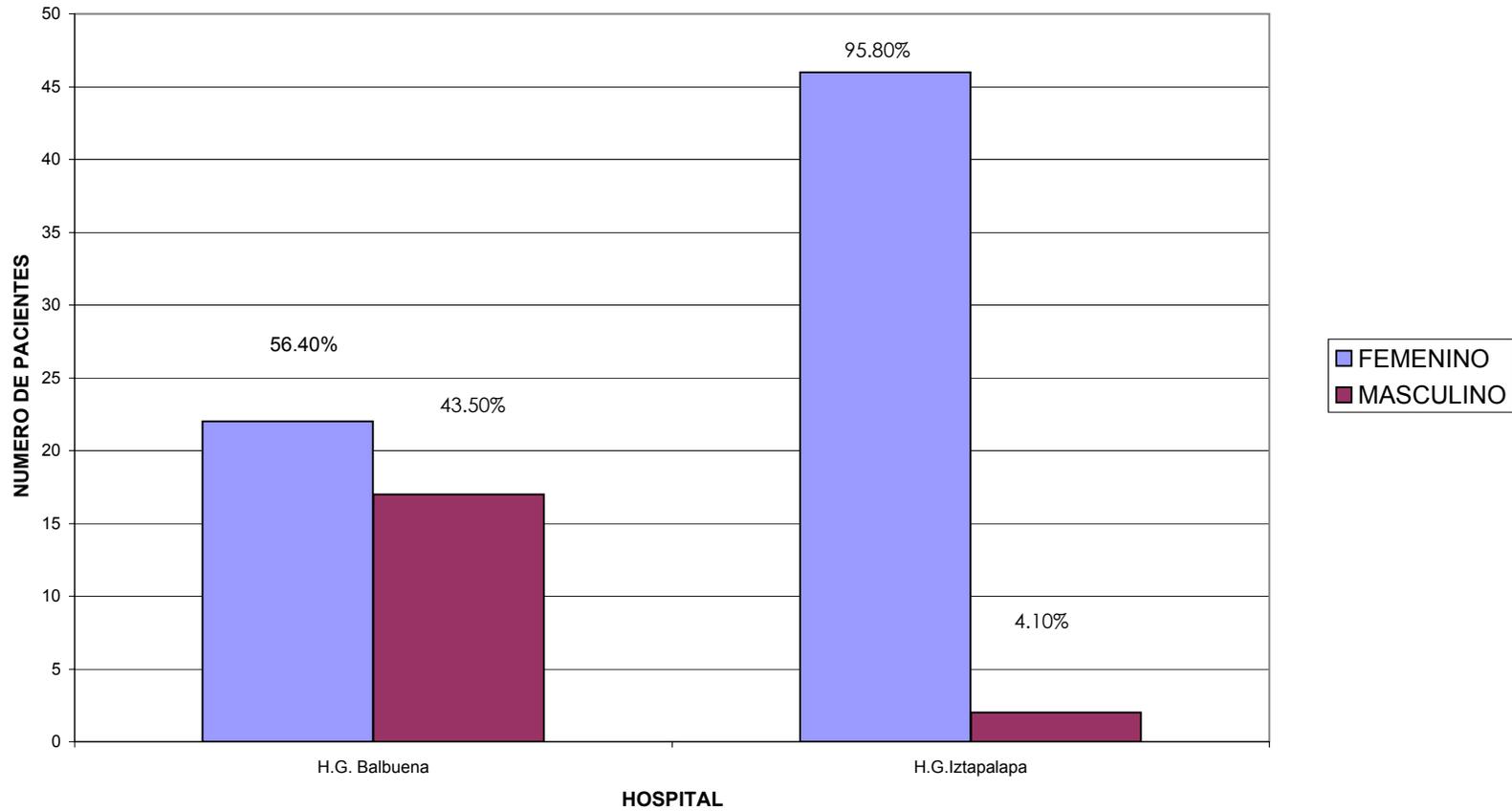


FUENTE : H.G. Balbuena , H.G.Iztapalapa , Junio y Julio 2006

Grafico 1

APLICACION DE LA FARMACOVIGILANCIA EN LA INDUCCION ANESTESICA Y SU TRASCENDENCIA CLINICOFARMACOLOGICA

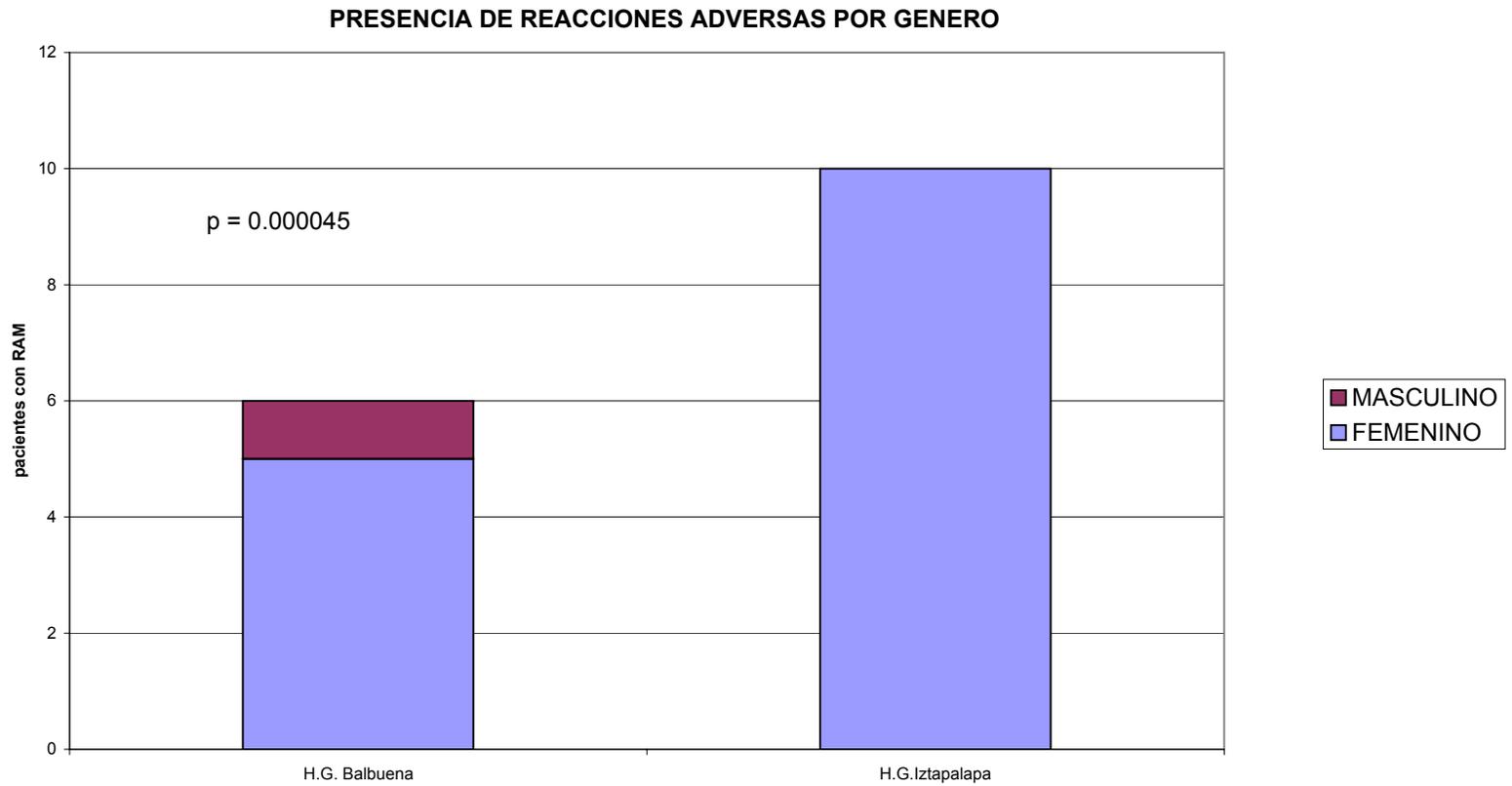
DISTRIBUCION DE SEXO DEL ESTUDIO



Fuente : H.G.Baslbueno, H.G. Iztapalapa Junio, Julio 2006

GRAFICO 2

APLICACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN LA INDUCCION ANESTESICA Y SU TRASCENDENCIA CLINICOFARMACOLOGICA

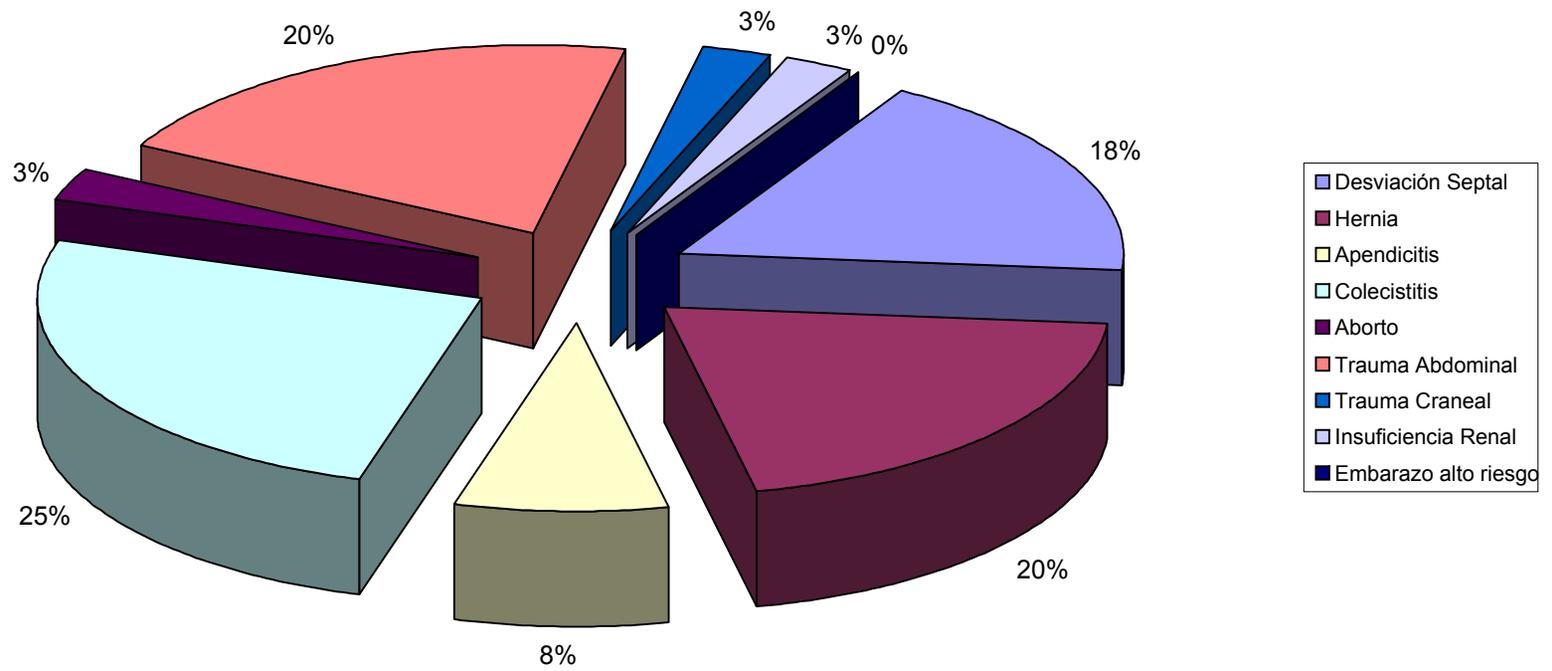


Fuente : H.G.Balbuena, H.G. Iztapalapa, Junio, Julio 2006

Grafico 2b

APLICACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN AL INDUCCION ANESTESICA Y SU TRASCENDENCIA CLINICOFARMACOLOGICA

DIAGNOSTICOS DE INGRESO EN EL H.G.BALBUENA

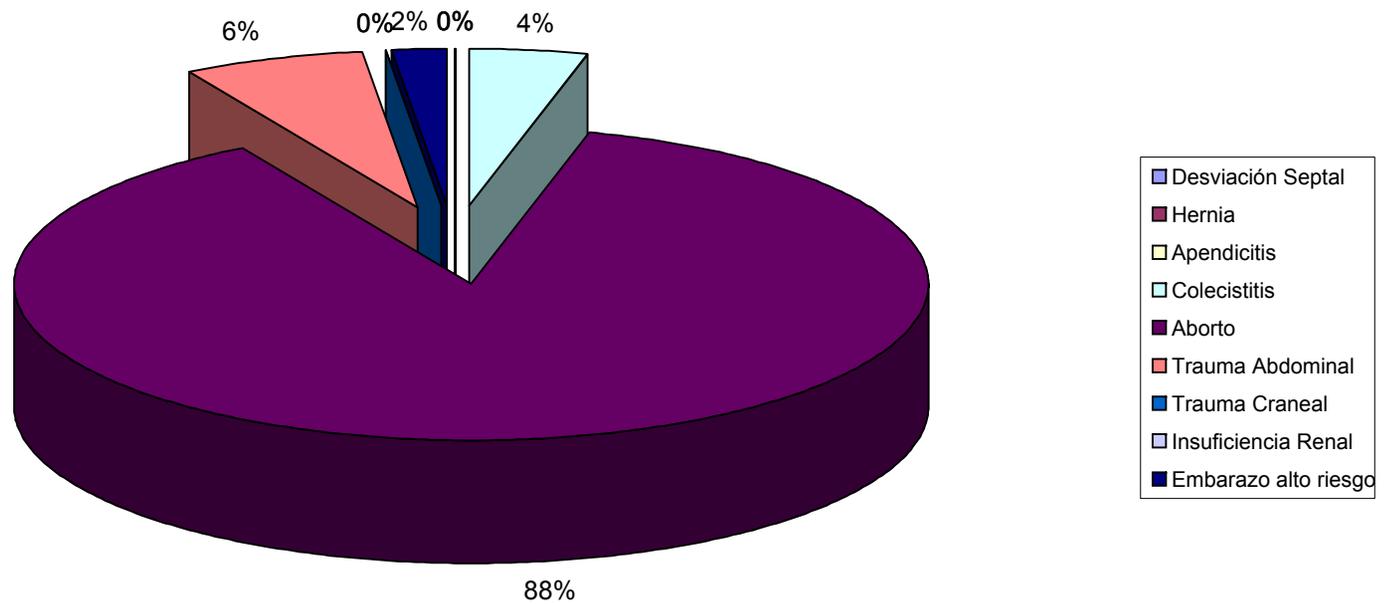


Fuente : H.G.Balbuena , Junio, Julio 2006

GRAFICO 3

APLICACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN LA INDUCCION ANESTESICA Y SU TRASCENDENCIA CLINICOFARMACOLOGICA

DIAGNOSTICO DE INGRESO H.G. IZTAPALAPA

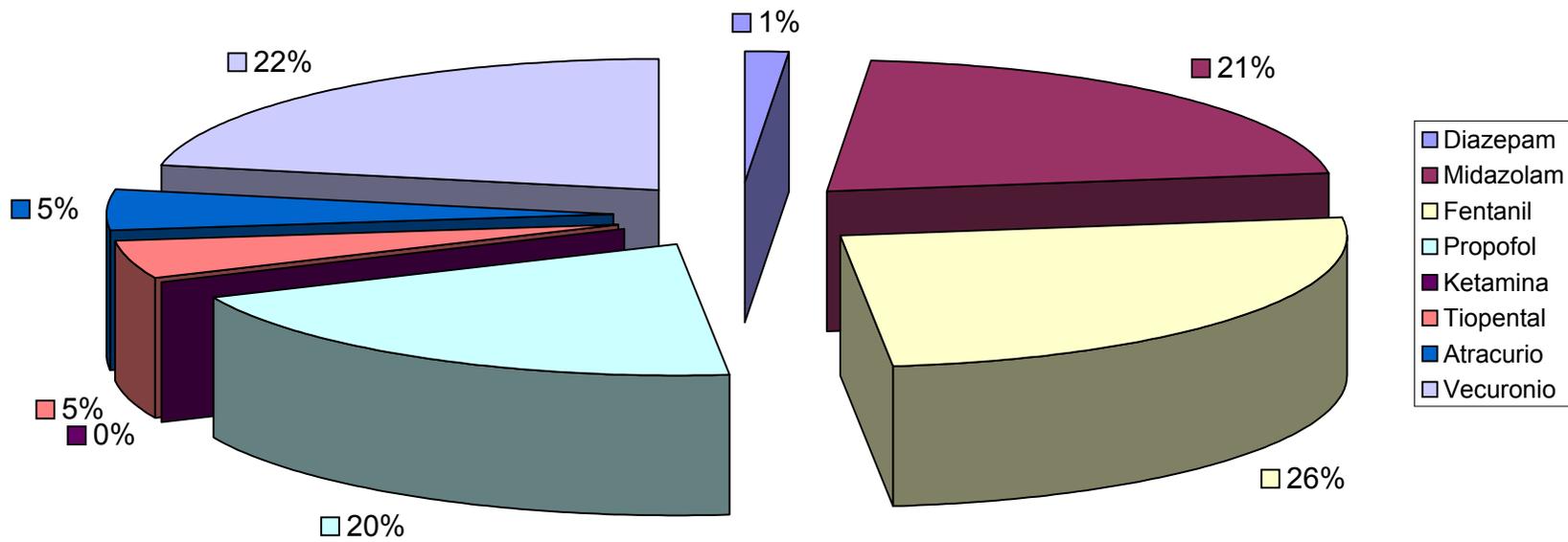


Fuente : H.G. Iztapalapa, Junio, Julio 2006

GRAFICO 3b

APLICACION DE LA FARMACOVIGILANCIA EN LA INDUCCION ANESTESICA Y SU TRASCENDENCIA CLINICOFARMACOLOGICA

COMPORTAMIENTO DE LA UTILIZACION DE FARMACOS PARA LA INDUCCION ANESTESICA
H.G. BALBUENA

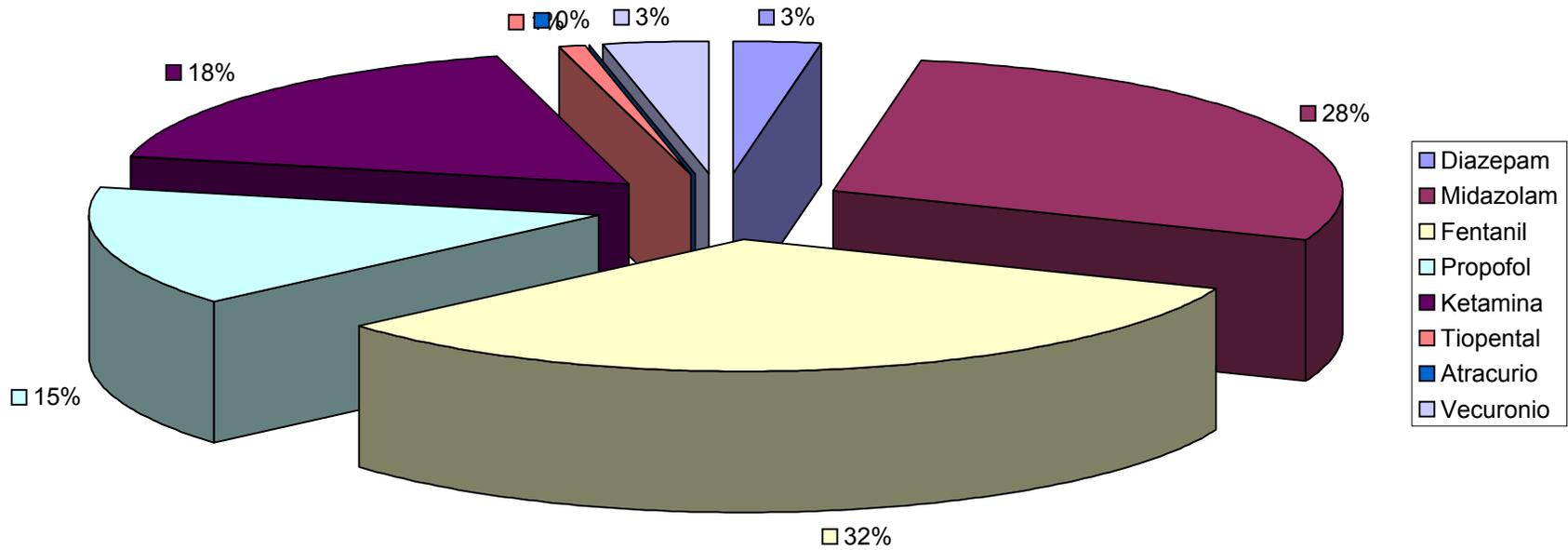


Fuente : Hojas recoleccion datos H.G.Balbuena, Junio, Julio 2006

GRAFICO 4

APLICACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN LA INDUCCION ANESTESICA Y SU TRASCENDENCIA CLINICOFARMACOLOGICA

COMPORTAMIENTO DE LA UTILIZACION DE MEDICAMENTOS PARA INDUCCION ANESTESICA H.G. IZTAPALAPA

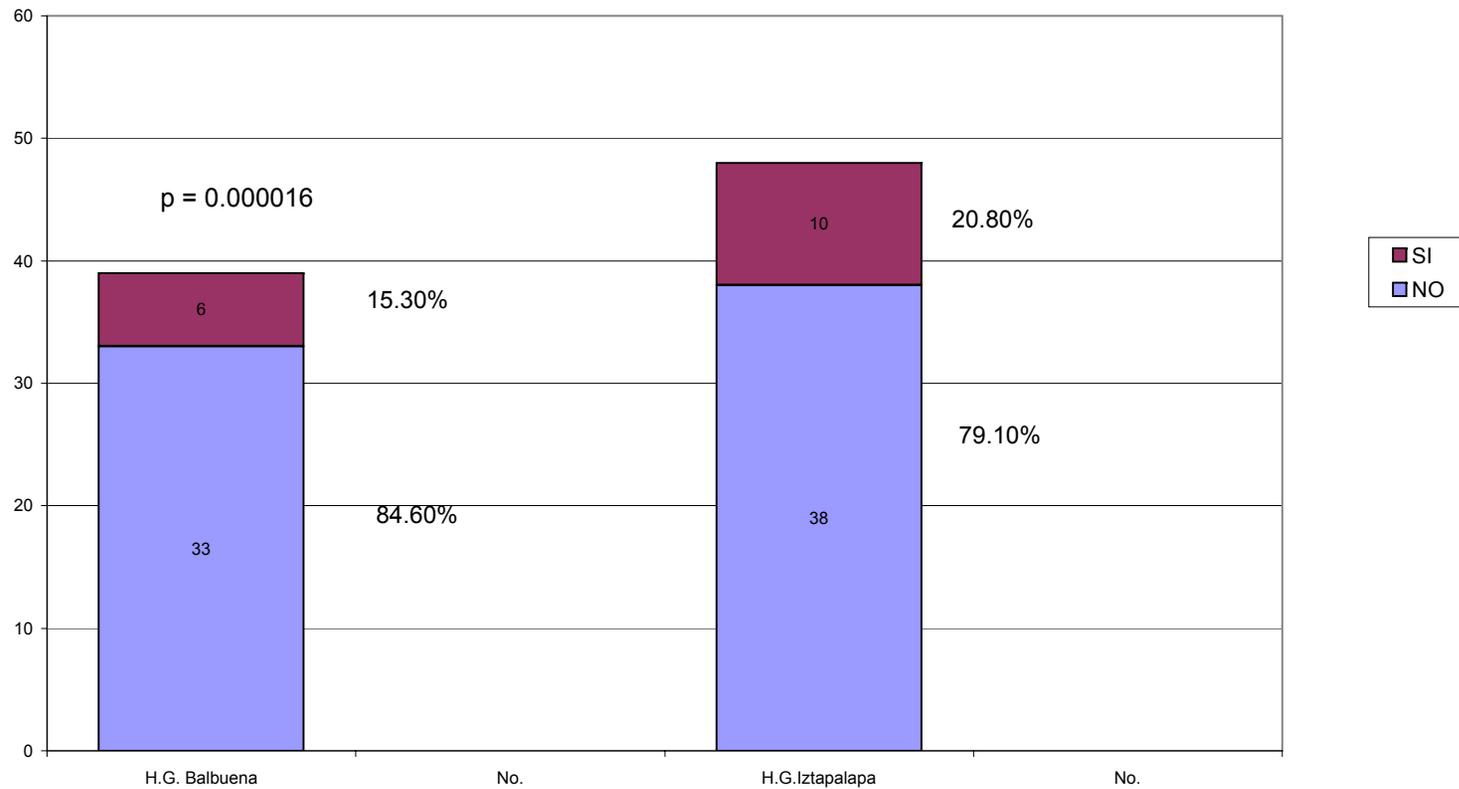


Fuente : Hoja de Recoleccion datos H.G. Iztapalapa, Junio, Julio 2006

GRAFICO 4b

APLICACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN LA INDUCCION ANESTESICA Y SU TRASCENDENCIA CLINICOFARMACOLOGICA

PACIENTES QUE PRESENTARON REACCION ADVERSA EN EL ESTUDIO

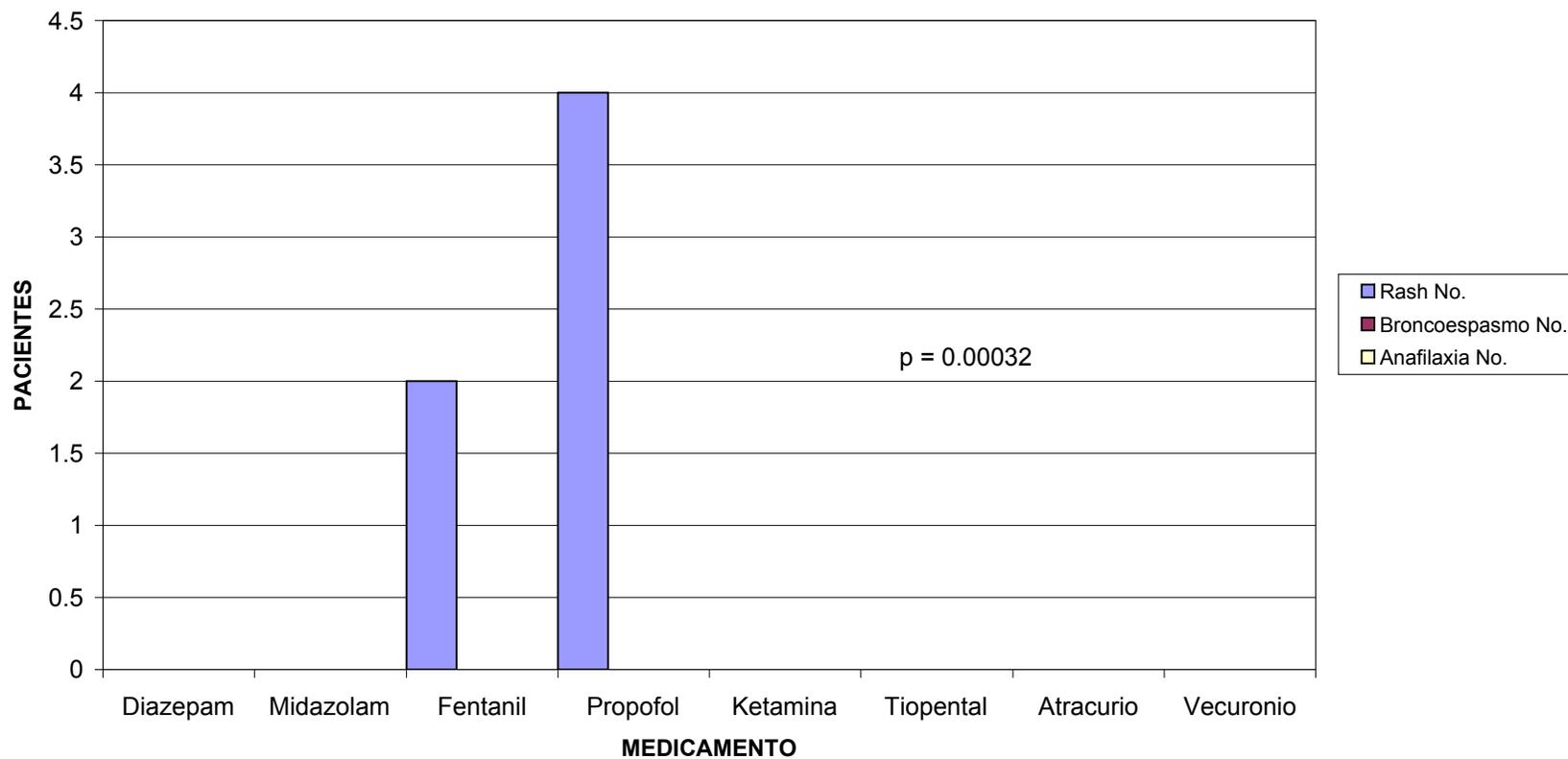


Fuente : H.G.Balbuena, H.G. Iztapalapa, Junio, Julio 2006

GRAFICO 5

APLICACION DE LA FARMACOVIGILANCIA PARA LA INDUCCION ANESTESICA Y SU TRASCENDENCIA CLINICO FARMACOLOGICA

TIPO DE REACCION ADVERSA POR MEDICAMENTO H.G. BALBUENA

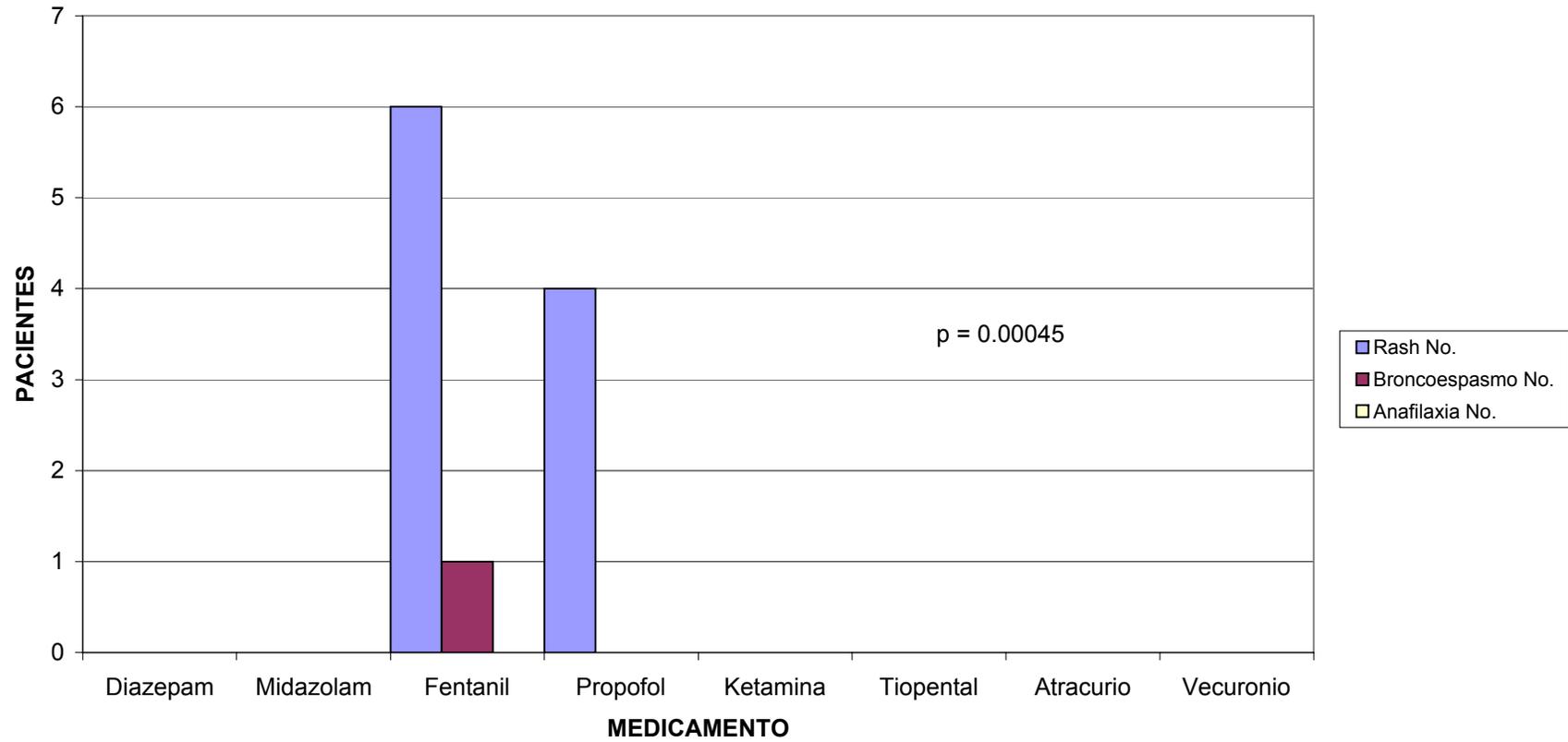


Fuente : Hojas de Recoleccion de datos H.G.Balbuena Junio,Julio 2006

GRAFICO 6

APLICACION DE LA FARMACOVIGILANCIA EN LA INDIUCCION ANESTESICA Y SU TRASCENDENCIA CLINICOFARMACOLOGICA

TIPO DE REACCION ADVERSA POR MEDICAMENTO H.G. IZTAPALAPA



Fuente : Hoja de recoleccion de datos H.G.Iztapalapa Junio, Julio 2006

GRAFICO 6b

ANEXO 2 (FIGURAS)



APLICACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN PROCEDIMIENTOS ANESTÉSICOS

¿ QUE ES LA FARMACOVIGILANCIA ?

- Farmacovigilancia, se define a "la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes" (OMS 2002).
- Considerando que existe una norma en México para la farmacovigilancia para la instalación y operación de farmacovigilancia la cual se cita :
- **NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002, INSTALACION Y OPERACION DE LA FARMACOVIGILANCIA.**

• OBJETIVOS DE APLICACION DE FARMACOVIGILANCIA

- Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta este momento.
- Detección de aumentos de la frecuencia de reacciones adversas (conocidas)
- Identificación de factores de riesgo y los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas
- Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio riesgo y difusión de la información necesaria para la regulación y prescripción de medicamentos



• DEFINICIONES

- Reacción Adversa, a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica
- Reporte de Sospecha de Reacción Adversa, al formato oficial llenado por el notificado o por el responsable de farmacovigilancia correspondiente.

• ¿NOTIFICACION VOLUNTARIA U OBLIGATORIA ?

- En algunos países la notificación de sospechas de reacciones adversas es voluntaria , pero en numero cada vez mayor los países se han establecido normas legales que obligan a los personales sanitarios a realizar notificaciones

• ¿QUÉ NOTIFICAR ?

- En las fases iniciales de todo sistema de farmacovigilancia, debe considerarse como útiles y bienvenidas las notificaciones de todas las sospechas de reacciones adversas , conocidas o no, graves o no, ya que es necesario crear una culturas de la notificación, en la que la respuesta instintiva a cualquier sospecha de una reacción adversa sea notificarla

• ¿POR QUÉ NOTIFICAR ?

- Al conocer que es la farmacovigilancia y la llevamos a cabo en el departamento de anestesiología durante la inducción anestésica podremos identificar y notificar las reacciones y mejorar la calidad anestésica

ELABORO :
CARLOS LARA AURELIO
RESIDENTE ANESTESIOLOGIA



	NOV. 2004	DIC. 2004	SEP. 2005	OCT. 2005	NOV. 2005	DIC. 2005	MAR. 2006	ABR. 2006	MAY 2006	JUL 2006	AGO. 2006
Búsqueda de la Bibliografía	XX	XX									
Elaboración de protocolo			XX	XX	XX						
Registro y revisión por comité						XX	XX				
Estudio de campo								XX	XX		
Elaboración de la base de datos										XX	
Análisis de resultados										XX	
Elaboración del Informe final											XX
Entrega de Tesis											XX

Flujo de Información en el proceso de Farmacovigilancia

