



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
“ZARAGOZA”

ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA DE
CARBAMACEPINA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACEÚTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A:
IDALIA ORTEGA FIGUEROA

Director: M. en C. Elizabeth Gpe Sánchez González
Asesor: M. en C. Vicente Hernández Abad

JUNIO 2008



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.



Esta tesis es una parte de mi vida y comienzo de otras etapas por esto y más, la quiero dedicar a dos personas que en mi vida han representado respeto y amor:

Quiero agradecer infinitamente a:

Mi tía Lola

*Por que has estado conmigo desde el día en que nací,
apoyándome, queriéndome, enseñándome, corrigiéndome,
por tu preocupación en todo momento, los múltiples
regalos y todo el apoyo brindado, por ser para mí,
una segunda mamá, y el respeto que me has enseñado
hacia la vida, por cada consejo que he recibido de ti,
por que de ti aprendí a compartir, aprendí que dar siempre es mejor que recibir,
por tu incondicional cariño, por los regaños que siempre han sido con fundamento,
por caminar a mi lado, por ser la persona que tu eres,
por cultivar e inculcar en mi ese sabio don de la responsabilidad.*

A mi tía Mela

*Que también ha sido una madre para mi,
por el apoyo siempre y en todo lugar,
por que de ti he aprendido que el trabajo siempre
produce satisfacción y mas si lo haces de corazón,
por que siempre me has acercado a Dios,
por la sabiduría que me has transmitido,
al compartirme tus vivencias, por enseñarme a respetar,
por que de ti he aprendido a ser servicial.*

Gracias

Idalia Ortega Figueroa



A DIOS Creador del universo y dueño de mi vida que me permite construir otros mundos mentales posibles. Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

Deseo agradecer profundamente a la vida el haberme puesto en un hogar maravilloso al nacer. Sin el apoyo en todo sentido de MIS PADRES Alfonso y Teresita, quienes han sido mi motor de superación y un vivo ejemplo de perseverancia, el placer cotidiano de vivir sería simple monotonía. Es difícil imaginar cómo sería el andar cotidiano sin recordar su comprensión, su apoyo inmenso y su amor. Gracias por compartir y dedicar gran parte de sus vidas a mi, por darme aliento para la ardua tarea de caminar hacia la perspectiva de un nuevo día; de verdad serán inolvidables. Gracias por los principios inflexibles que me dieron, por orientarme hacia ocupaciones intelectuales, por su dedicación a la familia, por su tiempo.

A MI HERMANO Por tener que soportarme a través de todo este recorrido, por que sin el no hubiera podido llevar a cabo este sueño, por los múltiples favores fallidos y acertados, por ser también no solo un apoyo sino también un amigo, por tu tiempo, tu cariño y comprensión, por toda la chispa que le das a mi vida, por hacerme enojar, hacerme reír, hacerme ver mis faltas, por engrandecer mis virtudes por que desde niños has sido mi mas fiel amigo.

A MIS PRIMOS Y TÍOS que siempre han estado a mi lado y que representan un lazo de amor indestructible, quienes con sus consejos y alegría han dado a mi vida fortaleza, por enseñarme que la familia es lo más importante aun estando lejos. Gracias a sus consejos, por el amor que siempre me has brindado, por su gran apoyo y motivación para la culminación de mis estudios profesionales. Gracias Yazz, Tito, Víctor, Ceci, Papá Héctor y Tío Vicente.

A quien por mucho tiempo me brindo su amistad, y apoyo, por ser un persona admirable, y estar conmigo en tiempos de alegría y de angustia más de 5 años, por enseñarme a perseverar para conseguir mis objetivos, y haberle dado a mi vida un toque singular, Gracias ADRIANA, por tu amistad.

A mis abuelitas por que siempre fueron y serán un ejemplo de AMOR. Gracias Panchita † y mamá Lupita.

A la familia Córdova Chávez que durante mas de 5 años me adopto como un miembro más de su familia y de quienes constantemente recibí aprecio, comprensión y hospitalidad. Siempre estarán en mi corazón.

A mi directora y asesor de tesis por la confianza depositada y el apoyo para realizar este proyecto.

M. en C. Vicente y M. en C. Elizabeth

Por último quiero dar las gracias a todos aquellos que me han devuelto una sonrisa, a todos aquellos que me ofrecieron un pan en tiempos difíciles, a todos aquellos que han puesto de su parte para que el trajín diario sea más llevadero gracias: Toño, Eli, Yurytzi, Juan Carlos, Mary, Ivon



ÍNDICE

	Pags.
I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	2
III. ANTECEDENTES TEÓRICOS.....	4
3.1. Farmacovigilancia.....	4
3.1.1. Definición.....	4
3.1.2. Historia.....	4
3.1.3. Farmacovigilancia a nivel pediátrico.....	5
3.2. Reacciones adversas.....	6
3.2.1. Definición.....	6
3.2.2. Clasificación de acuerdo a Rawlins y Thompson.....	7
3.2.2.1. Reacciones tipo A.....	7
3.2.2.2 Reacciones tipo B.....	7
3.2.2.3. Reacciones tipo C.....	7
3.2.3. Clasificación de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2002 Instalación y Operación de Farmacovigilancia.....	7
3.3. Tipo de efectos indeseables.....	8
3.4. Tipo de reacciones adversas.....	9
a. Dependientes de la dosis.....	9
b. Independiente de la dosis.....	9
3.5. Factores de riesgo.....	9
3.5.1. Factor edad.....	9
3.5.2. Género.....	10
3.5.3. Enfermedades concomitantes.....	11
3.5.4. Historia de RAM o alergias.....	11
3.5.5. Factores genéticos.....	11
3.6. Estudios de Farmacovigilancia.....	11
3.6.1. Notificaciones espontáneas.....	11



3.6.2. Estudios generales.....	12
3.6.3. Estudios específicos.....	13
3.7. Algoritmos.....	14
3.8 Aspectos especiales de la farmacología pediátrica.....	15
3.8.1. Terapéutica farmacológica en lactantes y niños.....	15
3.8.1.1 Vehículos y vías.....	15
3.8.1.2. Absorción de los Fármacos.....	16
a. Flujo sanguíneo.....	16
b. Función gastrointestinal.....	16
3.8.1.3. Distribución de Fármacos.....	17
3.8.1.4. Metabolismo de los fármacos.....	18
3.8.1.5. Excreción del fármaco.....	18
3.8.1.6. Tolerancia y toxicidad.....	18
3.8.2. Farmacodinamia.....	19
3.4.2.1. Función de los receptores.....	19
3.9. Epilepsia.....	19
3.9.1. Definición.....	19
3.9.2. Clasificación de la epilepsia.....	19
3.9.2.1. Parcial.....	20
3.9.2.2. Generalizadas.....	21
3.10. Antiepilépticos.....	22
3.10.1. Clasificación.....	22
3.10.1. Historia.....	24
3.10.2. Química.....	24
3.10.3. Mecanismo de acción general.....	24
3.10.3.1 Regulación de canales iónicos.....	25
3.10.3.2. Facilitación de la neurotransmisión GABAérgica.....	25
3.10.3.3. Disminución de la neurotransmisión mediada por aminoácidos excitadores.....	26
3.10.4. Farmacocinética.....	26
3.11. Carbamacepina.....	27
3.11.1. Química.....	27
3.11.2. Mecanismo de acción.....	27



3.11.3. Farmacocinética.....	28
3.11.4. Uso clínico.....	29
3.11.5. Efectos adversos.....	30
3.11.6. Interacciones farmacológicas.....	31
3.12. Presentaciones farmacéuticas.....	35
3.13. Contraindicaciones.....	36
3.14. Sobredosificación.....	36
3.15. Posología.....	36
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	37
V. OBJETIVOS.....	38
5.1. Objetivo general.....	38
5.2. Objetivos particulares.....	38
VI. HIPÓTESIS.....	39
VII. MATERIALES.....	40
VIII. METODOLOGÍA.....	41
IX. DIAGRAMA DE FLUJO.....	42
X. RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	43
XI. CONCLUSIONES.....	51
XII. RECOMENDACIONES.....	52
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
XIV. ANÉXOS.....	56
1. Instructivo para el llenado del formato de farmacovigilancia.....	56
2. Formato de Farmacovigilancia FCIM-FESZ-008.....	65
3. Algoritmo de Naranjo.....	67



I. RESUMEN

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte, hasta el punto en el que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad. En ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos. Además, cuando se prescriben varios fármacos existe siempre el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones perjudiciales. Por ello, dada la gran variedad de medicamentos existentes, la elección y utilización del o de los más apropiados y seguros para cada persona exige una considerable habilidad por parte del personal de salud que los prescribe.

En el presente trabajo se llevó a cabo un estudio de Farmacovigilancia intensivo de un medicamento de primera elección en el tratamiento de la epilepsia, la carbamacepina. Se incluyeron en el proyecto 20 pacientes pediátricos de algunos servicios de traumatología, neurocirugía y cirugía general del Instituto Nacional de Pediatría, a los cuales se les prescribió carbamacepina en su tratamiento. El estudio consistió en un monitoreo intensivo de los pacientes pediátricos, mediante la recolección de datos en un formato. Además se le dió un seguimiento a cada paciente incluido en el proyecto. Éste estudio se llevó a cabo dentro del período comprendido entre los meses de Noviembre del 2005 a Marzo del 2006. De la población total, el 90% presentó reacciones adversas, las de mayor frecuencia fueron principalmente; náuseas (frecuencia del 75%), irritación estomacal (frecuencia de 75%) y vómito (frecuencia del 55%). Las reacciones con menor frecuencia fueron; estupor (20%), depresión respiratoria (20%), mareos (40%), vértigo (40%) y visión borrosa (10%). Las reacciones adversas detectadas fueron evaluadas mediante el algoritmo de Naranjo. El 66.6% de las reacciones presentadas en los 18 pacientes se encontraron dentro de la categoría “dudosa”, lo que indica que la carbamacepina no necesariamente fue la causa de estas. Sin embargo la irritación estomacal, las náuseas y el vómito fueron clasificadas como posibles reacciones adversas debidas a la administración de la carbamacepina.



II. INTRODUCCIÓN

El empleo de cualquier tipo de medicamentos, implica el potencial riesgo de que se presente alguna reacción adversa medicamentosa (RAM), por lo que es trascendente establecer altos estándares en materia de Farmacovigilancia para identificar oportuna y adecuadamente cualquier RAM relacionada al uso de productos farmacéuticos que pueda representar riesgo para el paciente, con el fin de ejecutar las acciones sanitarias o regulatorias necesarias, para evitar o prevenir dichos eventos.

Vale la pena mencionar que la Farmacovigilancia también contribuye a identificar propiedades benéficas de los medicamentos que aún son desconocidas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados con el control y vigilancia de los medicamentos, como la Secretaría de Salud y el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) en el caso de México, han establecido sistemas que faciliten la identificación y el reporte de RAM provocadas por medicamentos, a fin de limitar en lo posible riesgos en los consumidores.

Es responsabilidad ética de todos los profesionales del cuidado de la salud, Instituciones de Salud públicas o privadas, de la industria farmacéutica, investigadores y unidades de investigación, contribuir de forma activa en las tareas de Farmacovigilancia en México en beneficio de todos los mexicanos.

En diferentes países se han realizado estudios acerca del uso de la carbamacepina, interacciones con otros fármacos y detección de reacciones adversas que este puede ocasionar. Sin embargo, toda la información que se encuentre relativa a este fármaco, está basada en pacientes adultos y ningún estudio está enfocado a pacientes pediátricos. Además, desde que se introdujo en México no se ha realizado un estudio en donde se evalúen los aspectos antes descritos. Por lo anterior, se realizó un estudio intensivo-transversal en el Instituto Nacional de Pediatría de Noviembre del 2005 a Marzo del 2006, con pacientes



pediátricos hospitalizados en los servicios de traumatología, neurocirugía y cirugía general, donde se evaluaron las reacciones adversas que presentaron y las interacciones de la carbamacepina con otros fármacos.

Se incluyeron en el estudio pacientes sin importar sexo, edad, y los resultados fueron evaluados de acuerdo al Algoritmo de Naranjo modificado.



III. ANTECEDENTES TEÓRICOS

3.1. Farmacovigilancia

3.1.1. Definición

En 1969 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la Farmacovigilancia 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.¹

En el 2000 redefine:

La Farmacovigilancia se ocupa de la detección evaluación y prevención de las reacciones adversas de los medicamentos.

Para 2002 se amplía su alcance:

La Farmacovigilancia se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad 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 en los pacientes.

3.1.2. Historia

En el devenir del tiempo, el hombre en su lucha incesante contra la enfermedad ha logrado avances importantes en el tratamiento de un sin número de patologías; entre sus principales herramientas destacan los medicamentos.

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 expresó: “Todo medicamento es veneno y todo veneno es medicamento, solamente depende de la dosis”.²

En el siglo XX, justamente después de la Segunda Guerra Mundial, existe un acelerado incremento en la producción de medicamentos, lo que condicionó a diversas instituciones médicas a prestar una atención sistematizada, a los efectos indeseables de los mismos.¹

Durante el período de 1959 a 1961, los pediatras alemanes atendieron un número creciente de niños con deformaciones en las que las extremidades semejaban a las de las focas. Este mismo fenómeno se presentó en diversos países. 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 de la gestación, introducido al mercado en 1956.³



Ante esta desafortunada situación, en 1962 la OMS elaboró un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos, a partir del cual se constituyó en 1963 el *Comité de Seguridad de Medicamentos*. Finalmente se inició en 1968 el proyecto piloto de investigación para el Monitoreo Internacional de los Medicamentos.

En un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificación de reacciones adversas. Desde entonces la red se ha ampliado considerablemente, a medida que países de todo el mundo se iban dotando de centros nacionales de farmacovigilancia para registrar las reacciones adversas a los medicamentos.

Hoy son 86 los países que participan en el programa, coordinado por la OMS y su Centro Colaborador de Uppsala. Este último se ocupa del mantenimiento de Vigibase, base de datos mundial sobre reacciones adversas a los medicamentos en la que constan ya más de tres millones de notificaciones.

El Centro Colaborador de la OMS analiza los informes contenidos en la base de datos con objeto de:

- reconocer con prontitud señales que indiquen reacciones adversas de gravedad a algún medicamento
- evaluar los peligros
- investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces.

Por mediación de un Comité Consultivo, la OMS ejerce un importante papel de asesoramiento especializado sobre todos los temas relativos a la seguridad farmacéutica. El Comité sirve también para favorecer políticas y actuaciones coherentes entre los Estados Miembros y asesorar a los que puedan verse afectados por medidas adoptadas en otro país.²

El 15 de noviembre del año 2004 entra en vigor la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia de observancia obligatoria en el territorio nacional en el que se establecen los lineamientos sobre los cuales se debe realizar las actividades de farmacovigilancia.³

No obstante que la Farmacovigilancia en México comenzó en 1989, fue hasta 1999 que se integró al Programa Internacional. El Instituto Mexicano del Seguro Social - en cumplimiento a lo establecido en el artículo 58, fracción V bis, de la Ley General de Salud - implementó en 1997 este Programa.⁴

3.1.3. Farmacovigilancia a nivel pediátrico

La población pediátrica está definida como las personas que se encuentran dentro de los 0 a 18 años de edad. Muchos medicamentos son prescritos a la población pediátrica sin haber sido debidamente probados y/o elaborados y autorizado para su uso en grupos de edad pediátrica. La farmacovigilancia de los medicamentos de uso pediátrico requiere una atención especial. Las enfermedades de la infancia y los trastornos pueden ser cualitativa y cuantitativamente diferentes a los adultos. Esto puede afectar a cualquiera de los beneficios o los riesgos de las terapias (o ambos), con el consiguiente impacto. En la relación riesgo / beneficio las condiciones crónicas pueden requerir tratamiento crónico y la susceptibilidad a



RAM puede cambiar en toda la vida del paciente de acuerdo a la edad y la etapa de crecimiento y desarrollo.

Esto es especialmente cierto para los efectos sobre el sistema nervioso central. El crecimiento y el desarrollo durante la infancia hacen eco de muchas causas subyacentes y los procesos interrelacionados. Una interacción con estas puede dar lugar a las RAM que no se habían visto en la población adulta, independientemente de la duración del tratamiento.⁵

La Farmacovigilancia a nivel pediátrico está determinada por varios factores que se tienen que tomar en cuenta antes de administrar cualquier fármaco, como la edad, el peso del niño, la talla y los riesgos en los que se puede incurrir por el uso incorrecto de los fármacos. Esta observación y notificación de los efectos adversos por los pediatras constituyen las bases para la prevención de reacciones adversas en los niños.⁶

3.2. Reacciones adversas

En 1969, la OMS emitió la primera definición de *reacción adversa*, misma que modificó en 1972, que hasta la fecha se mantiene vigente y que por su importancia constituye uno de los términos armonizados y adoptado por la mayoría de los centros nacionales.

3.2.1. Definición

Según la OMS:

Reacción adversa a los medicamentos es 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.

En Inglaterra:

Efectos no deseados o perjudiciales que se presentan después de la administración de un fármaco, o de una combinación de fármacos, los cuales están relacionados a la administración de estos mismos. La reacción puede ser un efecto colateral conocido del medicamento o bien, no había sido reconocida anteriormente.

En Estados Unidos de Norteamérica, la Food and Drug Administration (FDA) decidió incorporar el término de evento adverso:

Cualquier incidente médico indeseable que se presenta durante el tratamiento médico con un producto farmacéutico pero que no necesariamente muestra una relación causal con el tratamiento.⁷



En México las reacciones adversas son definidas de la siguiente forma:

Reacción Adversa: se le denomina así 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.⁸

3.2.2. Clasificación de acuerdo a Rawlins y Thompson

Las reacciones adversas se clasifican según Rawlins y Thompson en reacciones tipo A, tipo B y recientemente tipo C.⁷

3.2.2.1. Reacciones tipo A

Son exageraciones del efecto terapéutico, como la hipoglucemia por hipoglucemiantes orales. Obedecen a la acción farmacológica que da lugar al efecto terapéutico en un sitio diferente al de acción. Pueden ocurrir debido a la naturaleza no selectiva de algunos medicamentos. Se caracterizan por ser generalmente dependientes de la dosis, predecibles con base en las acciones farmacológicas del medicamento y tener tasas elevadas de morbilidad y tasas de mortalidad bajas.

3.2.2.2. Reacciones tipo B

Son efectos aberrantes que se presentan a las dosis terapéuticas usualmente empleadas en el hombre y se caracterizan por no ser predecibles a partir de las acciones farmacológicas del medicamento, no son dependientes de la dosis y tienen una morbilidad baja y una tasa de mortalidad elevada.

3.2.2.3. Reacciones tipo C

Estas reacciones 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. Estas pueden ser farmacéuticas, farmacocinéticas y farmacodinámicas.^{7,8}

3.2.3. Clasificación de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2002 Instalación y Operación de la Farmacovigilancia

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.^{7, 8}

3.3. Tipo de efectos indeseables

Existen en la actualidad diferentes tipos de efectos indeseables algunos de ellos son: efecto colateral, efecto secundario o bien la sobre dosificación.

- **Efecto colateral:** Efecto indeseable, pero que se llega a presentar aún con la dosis requerida. Forma parte de la acción del fármaco.
- **Efecto secundario:** Efecto indeseable consecuencia de la acción fundamental del fármaco, pero que no forma parte de ella. Solo aparece en algunos pacientes.



- **Sobredosificación o intoxicación:** La ingestión deliberada del medicamento excediendo la dosis recomendada, no es considerada como reacción adversa, pero sí en aquellos medicamentos que tienen efecto acumulativo y es posible intoxicar a un paciente, si el fármaco es administrado en forma repetida en la dosis terapéutica. La sobredosis también puede ocurrir si el paciente tiene alguna anomalía en los órganos responsables del metabolismo y excreción de dicho medicamento.⁹

3.4. Tipos de reacciones adversas

Las reacciones adversas se dividen en dos grupos:

a. Dependientes de la dosis.

- **Absoluta:** Cuando se le administra al paciente una dosis más elevada a la que requiere. Al aumentar la dosis aumenta la concentración plasmática del fármaco.
- **Relativa:** Cuando se le administra al paciente una dosis correcta en circunstancias normales, en este caso el paciente posee circunstancias anormales que obligan a disminuir la dosis, P. ej. Insuficiencia hepática.

b. Independiente de la dosis.

- **Reacciones idiosincráticas:** Son reacciones particulares del individuo, es decir la manera independiente de cada paciente de reaccionar a un determinado fármaco. La causa es desconocida, pero se sabe que suele ser un problema enzimático.
- **Reacciones de hipersensibilidad:** El organismo identifica al fármaco como un antígeno y desarrolla una reacción alérgica.¹⁰

3.5. Factores de riesgo

Existen diversos factores de riesgo para desarrollar reacciones adversas a los medicamentos en los usuarios, por lo que es importante considerar estos factores; edad, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, estados patológicos, factores genéticos, antecedentes de reacciones adversas e historia general de alergias.

3.5.1. Factor edad

Los extremos de la vida, neonatos y ancianos, son los de mayor riesgo. Las reacciones adversas a los medicamentos se producen más frecuentemente en los pacientes muy jóvenes y en los ancianos. En los neonatos, el metabolismo no está totalmente desarrollado.⁹

Consideraciones en ancianos:

Las RAM son más frecuentes en los ancianos. A esa edad, los procesos patológicos son más graves por lo que hay que recurrir a terapéuticas más agresivas. Además se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.



ABSORCIÓN: en los ancianos, la producción de jugo gástrico es más lenta, el número de células absorbentes intestinales es menor y la irrigación intestinal también está disminuida. Por lo tanto, se encuentra disminuida la absorción de medicamentos que requieren transporte activo.

DISTRIBUCIÓN: En los ancianos varía el volumen de distribución. Tienen menor masa protoplasmática activa (masa magra), menos agua total y porcentual (en particular intracelular), aumento relativo de los líquidos extracelulares, por lo que sustancias liposolubles pueden quedar almacenadas allí, prolongándose la vida media y la duración de su acción.

Hay menor cantidad de proteínas plasmáticas, particularmente albúmina, por lo tanto los medicamentos se unen menos a ellas y aumenta la fracción libre.

METABOLISMO: está disminuido también en los ancianos. La menor irrigación hepática, propia del envejecimiento, afecta sobre todo a los fármacos con importante efecto del “primer paso” (propranolol, lidocaína, nitritos, etc.). La edad disminuye la actividad de las reacciones enzimáticas de la fase I (reducción, oxidación, hidrólisis, hidroxilación, N- alquilación y sulfoxidación).

EXCRECIÓN: También está alterada la función renal. Disminuyen la irrigación, filtración, secreción tubular y reabsorción. Ejemplos:

- Los ancianos son más susceptibles a sangrar durante la terapia con heparina.
- Los ancianos son más susceptibles a los analgésicos potentes.
- Los ancianos corren un mayor riesgo de intoxicación digitalica
- Tienen mayor tendencia a la hipopotasemia cuando se los trata con diuréticos.

Consideraciones en recién nacidos:

SISTEMAS ENZIMÁTICOS: En el recién nacido no han madurado aún los sistemas microsomales hepáticos, sobre todo son deficitarios los sistemas de oxidación, desaminación y sulfonación. También es deficiente la glucoronidación, por lo que sustancias que deberían circular conjugadas lo hacen libremente y pueden desplazar a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas y provocar ictericia nuclear.

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA: Existe mayor permeabilidad de esta barrera, lo que permite a los fármacos acceder más fácilmente al SNC.

DESARROLLO RENAL: En el recién nacido también está inmaduro el riñón, con la alteración a la excreción de los fármacos. La filtración renal es de solo el 30 % de la del adulto y no existe secreción tubular, función a la que se llega aproximadamente al año de edad. Ejemplo: Incremento de toxicidad con el cloranfenicol en recién nacidos.^{10, 11, 12}

3.5.2. Género

Aunque no es un factor de riesgo que predisponga a la aparición de una RAM, existen estadísticas que indican que las mujeres experimentan un mayor porcentaje de RAM que los hombres, debido a los cambios hormonales que presentan.¹³



3.5.3. Enfermedades concomitantes

La existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos.^{11,12}

La insuficiencia renal, por ejemplo, aumenta el riesgo de reacciones adversas debido al retraso en la eliminación de los fármacos que se excretan por riñón.

La insuficiencia hepática, es un problema para aquellos fármacos cuya principal vía de eliminación es el metabolismo.

3.5.4. Historia de RAM o alergias

Las reacciones adversas a los medicamentos se producen más frecuentemente en pacientes que han experimentado anteriormente algunas de ellas, por lo que es importante observar cualquier referencia de algunas reacciones adversas en la historia clínica del paciente.

3.5.5. Factores genéticos

El riesgo de desarrollarse una reacción adversa es también, debido a las características genéticas de cada individuo.⁹

3.5.6. Polifarmacia

El uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de RAM, ya que el organismo recibe mayor agresión, además aumenta la probabilidad de que aparezcan interacciones que puedan desencadenar alguna RAM.¹²

3.6. Estudios de Farmacovigilancia

Los estudios de farmacovigilancia pueden clasificarse en experimentales (ensayos clínicos) y observacionales y, estos a su vez en analíticos y descriptivos. También pueden clasificarse en estudios pre-clínicos, ensayos clínicos pre-comercialización (fases I, II y III) y pos-comercialización (fase IV), notificaciones espontáneas de casos (casos, series de casos, sistemas nacionales y sistemas internacionales), estudios epidemiológicos (de cohorte y caso-control), bases de datos específicas (acontecimientos ligados a la prescripción, monitorización intensiva) y bases de datos con otros propósitos.⁶

3.6.1. Notificaciones espontáneas

a) *Casos clínicos*. Describen casos aislados sobre la toxicidad de un determinado tratamiento. En general, un caso aislado no permite establecer una relación causal ya que no es posible descartar otras explicaciones. Excepcionalmente pueden servir de alerta sobre la posibilidad de que un fármaco produzca un efecto, sirviendo para formular hipótesis que



estimulen la investigación sobre una nueva indicación o una nueva reacción adversa. El caso adquiere más fuerza si el efecto descrito desaparece al retirar la medicación y reaparece al reintroducirla. Este método permitió sospechar la focomelia por talidomida.

b) *Series de casos*. Pueden proceder de un investigador, un grupo de investigadores, un hospital, una compañía farmacéutica o de las autoridades sanitarias. Generan una señal e incluso permiten comparar las características de los casos y obtener un perfil de la reacción adversa. Contribuyen a confirmar la existencia de una relación, pero no permiten establecer una relación causal ni dan idea de la frecuencia con la que se produce en la población expuesta.

c) *Programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas*. Es un método de detección de reacciones adversas que emplea la OMS en su programa internacional de farmacovigilancia en el que participan más de 47 países y contiene más de 2 millones de notificaciones. Existe la posibilidad de que notifiquen también los propios usuarios. Su objetivo principal es detectar precozmente las reacciones adversas nuevas de los nuevos medicamentos y vigilar las reacciones adversas graves de todos los medicamentos, alertando a las autoridades sanitarias para que tomen medidas que las eviten. Es particularmente útil para la detección de reacciones adversas de tipo B de baja incidencia ya que, al agrupar a un gran número de países, la población bajo estudio es muy grande. Sus principales limitaciones son la infranotificación (falsos positivos) y la dificultad en valorar la relación causa-efecto ya comentada.

3.6.2. Estudios generales

a) *Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados*. Se incluyen los pacientes que ingresan en un área hospitalaria independientemente del motivo de su ingreso. Se recogen los medicamentos tomados por el paciente antes y durante su ingreso y las patologías presentadas por el paciente al ingreso y al alta a partir de la historia clínica del paciente y de entrevistas con los pacientes y médicos.

b) *Bases de datos multipropósito*. Recogen en una gran base los datos sobre acontecimientos médicos ocurridos en una determinada población junto con los tratamientos recibidos, tanto en régimen extra hospitalario como hospitalario. Son de dos tipos, las que fusionan bases diferentes mediante un número de identificación común y las que recogen en una base global los tratamientos y las patologías. Estas bases permiten detectar reacciones adversas de baja frecuencia, establecer su frecuencia y riesgo. Aunque es probable que permitan detectar más señales que otros métodos, las bases de datos multipropósito se utilizan más para investigar la señal que para generarla.¹¹



3.6.3. Estudios específicos

a) *Estudios de farmacovigilancia pos-comercialización (Post-marketing surveillance)*. Estudian de forma sistemática la aparición de reacciones adversas en 5.000-10.000 pacientes tratados con un nuevo medicamento. Pueden ser transversales (en los que se recogen en muestras representativas de la población la prevalencia de reacciones adversas) y longitudinales para el estudio de la incidencia y la estimación del riesgo absoluto. Su principal problema es la falta de un grupo control que permita estimar el riesgo relativo y la imposibilidad de detectar reacciones adversas raras.

b) *Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción (Prescription- Event Monitoring)*. Consiste en identificar a los primeros 5.000 a 10.000 pacientes tratados con un nuevo medicamento a partir de los datos de dispensación y pedir a los médicos prescriptores que notifiquen todos los acontecimientos anómalos que ha tenido el paciente, independientemente de que se sospeche o no que se trata de una reacción adversa.

c) *Estudios de cohorte y caso-control*. Son estudios epidemiológicos en los que se comparan dos poblaciones de características similares: una que ha estado expuesta a un tratamiento farmacológico y otra que no lo ha recibido. No son útiles para detectar reacciones adversas nuevas pero son los métodos epidemiológicos más adecuados para verificar una hipótesis.

Los *estudios de cohorte* pueden ser prospectivos o retrospectivos, la selección de los pacientes se realiza sobre la base de la exposición o no a un medicamento y permite detectar múltiples reacciones adversas; mediante impresos y específicamente diseñados, o a partir de las historias clínicas, se realiza un seguimiento de ambas poblaciones para comparar la tasa de incidencia de las reacciones adversas que interese valorar (p. ej., la relación entre anticonceptivos y cáncer de mama o entre analgésicos y nefrotoxicidad).

En los *estudios caso-control* la selección de las poblaciones se realiza en función de que tengan o no una determinada patología que se considere una reacción adversa relacionada con uno o varios medicamentos; a partir de las historias clínicas y de entrevistas con los pacientes se recogen los datos sobre la exposición previa a uno o varios medicamentos y se comparan los riesgos relativos de que el uso de un medicamento provoque dicha patología. Es especialmente útil para el estudio de reacciones adversas graves que sean poco frecuentes. Así pues, en los estudios de cohorte se parte de la exposición a un medicamento y se analizan las reacciones adversas, mientras que en el caso-control se parte de la reacción adversa y se analiza la exposición a fármacos.

En los estudios de cohorte se estima tanto el riesgo absoluto como el riesgo relativo. En los de caso-control se puede valorar el riesgo relativo como razón de ventajas pero no el riesgo absoluto. Los estudios de cohorte de campo pueden requerir identificar los pacientes, a veces cientos de miles, expuestos y no expuestos a un medicamento mediante entrevista o análisis de sus historias clínicas y seguirlos durante años. Esto hace que este tipo de estudios sea poco frecuente.



d) *Ensayos clínicos*. Los ensayos clínicos son los únicos métodos experimentales que al controlar todos los factores de confusión permiten comparar dos poblaciones que se diferencian solamente en la exposición al medicamento. Por tanto son los únicos que pueden demostrar estadísticamente una relación de causalidad. Sin embargo, como se ha comentado, tienen importantes limitaciones que impiden su uso más habitual en farmacovigilancia. De hecho, hay estudios como los de los efectos teratógenos que no pueden realizarse mediante ensayos clínicos. Los ensayos clínicos encaminados a investigar posibles reacciones adversas deben incluir un número de pacientes suficientemente grande como para detectar reacciones adversas poco frecuentes y su duración debería permitir detectar las reacciones adversas que aparecen con una exposición prolongada. En cuanto a la selección de los pacientes deberían hacerse en las poblaciones de riesgo como ancianos, niños o pacientes con otras patologías o que toman determinados medicamentos que aumentan el riesgo. En estos ensayos clínicos es importante que haya un grupo independiente de seguridad con capacidad para analizar los acontecimientos adversos que se vayan produciendo en relación con el tratamiento.¹¹

3.7. Algoritmos

El mayor problema al evaluar una reacción adversa a un medicamento en un paciente en particular es el determinar si existe una asociación causal entre el efecto indeseable y el fármaco. Esto puede ser particularmente difícil, ya que con frecuencia las manifestaciones de una reacción adversa a un fármaco son inespecíficas. El fármaco sospechoso se administra generalmente junto con otros fármacos y, con frecuencia, los eventos clínicos adversos no se pueden distinguir de los síntomas de la enfermedad subyacente. Por convención, la probabilidad de que un evento adverso esté asociado con la administración de un medicamento particular se clasifica como; probada, probable, posible y dudosa.⁹

Con frecuencia, hay un desacuerdo con respecto a la causalidad de las reacciones adversas a los medicamentos, por lo cual se han desarrollado varios algoritmos con diversos grados de complejidad. Un método simple, es la escala de probabilidad de una reacción adversa a un medicamento (conocido también como algoritmo de Naranjo Modificado) es válida y confiable en una variedad de situaciones clínicas. Dicha escala está constituida por un cuestionario simple, que analiza sistemáticamente los diferentes factores que se deben evaluar para establecer una asociación causal entre el (los) medicamento(s) y las reacciones adversas observadas (como por ejemplo los patrones de respuesta, secuencia temporal,



descripción del evento al suspender el medicamento, reaparición del evento al reinstaurar el medicamento, causas alternativas, respuesta a placebo, niveles corporales del medicamento, relación dosis-respuesta, experiencia previa del paciente con el medicamento, y confirmación de la evidencia por métodos objetivos). Cada pregunta se puede contestar afirmativamente (sí), negativamente (no), o no se sabe / no aplicable y se le debe asignar un puntaje; la probabilidad de una reacción adversa está determinada por el puntaje total, el cual puede tener un valor entre 0 (evento no relacionado al medicamento) y +12 (un evento definitivamente relacionado al medicamento) Se debe estimular el uso de tal procedimiento en la evaluación de las reacciones adversas a medicamentos observadas en la práctica diaria, así como también de aquellas comunicadas en la literatura.¹³

3.8. Aspectos especiales de la farmacología pediátrica

En la actualidad están comenzando a entenderse factores farmacocinéticos especiales, aunque todavía es incompleta la información respecto a las diferencias farmacodinámicas.¹¹

3.8.1. Terapéutica farmacológica en lactantes y niños

Los procesos fisiológicos que influyen sobre las variables farmacocinéticas en el lactante cambian de manera significativa durante el primer año de vida, particularmente durante los primeros meses. Por tanto debe haber atención especial a la farmacocinética en este grupo de edad.¹⁴

Una diferencia importante entre el niño y el adulto, es su talla. Además el crecimiento y desarrollo del lactante y del niño cambian constantemente, y a diferencia de lo señalado, el adulto normal, ha logrado una etapa “estable” de maduración, después de la cual comienzan a surgir cambios pero en la dirección contraria, esto es, el envejecimiento y el deterioro.

3.8.1.1 Vehículos y vías

El niño de mayor edad puede deglutir una tableta o cápsula, y por esta razón en él no constituye un problema grave la elección de vehículos. Sin embargo, para el menor de edad, el sabor de una suspensión o una solución puede establecer la diferencia entre administrarla o definitivamente no administrarla.

Algunas formas farmacéuticas como la solución y suspensión son menos estables que las demás y, de este modo, tienen un periodo de conservación más breve, cosa que hay que recordar siempre para evitar el empleo de preparados que pueden ser ineficaces, o lo que es peor, tóxicos.

En términos generales, se prefiere la vía bucal, que tiende a llevar al mínimo trauma psíquico. Cuando no conviene usar la vía bucal, algunos medicamentos pueden aplicarse por vía rectal, cuando es necesario, se recurre a las vías intravenosa, intramuscular, intrarraquídea e incluso intraventricular. Cada fármaco debe considerarse por separado, y no debe suponerse que porque algunas de las vías señaladas son inocuas y eficaces, las otras también lo serán.¹⁵



Tabla No. 1. Factores relacionados con la edad que alteran la farmacocinética de fármacos en niños.

Factores que alteran la farmacocinética

1. ABSORCIÓN

Gastrointestinal:

- pH gástrico
- Tiempo de vaciamiento gástrico
- Tránsito intestinal
- Tipo de alimentación
- Superficie de absorción
- Microflora gastrointestinal

Intramuscular:

- Flujo sanguíneo local
- Masa muscular y contracciones musculares

Percutánea:

- Estructura de la capa córnea
- Hidratación cutánea

2. DISTRIBUCIÓN

- Flujo sanguíneo de órganos y tejidos
- Volumen y composición de compartimientos hídricos
- Unión a proteínas plasmáticas
- Afinidad tisular

3. METABOLISMO

- Concentración de enzimas metabolizadoras de fármacos.
- Alteraciones en el flujo sanguíneo hepático

4. EXCRECIÓN RENAL

- Flujo sanguíneo renal
 - Filtración glomerular
 - Secreción tubular
 - Reabsorción tubular
-

3.8.1.2. Absorción de los Fármacos

La absorción de los fármacos en los lactantes y niños sigue los mismos principios generales que los adultos. Los únicos factores que influyen en la absorción incluyen el flujo sanguíneo en el sitio de administración, que se determina por el estado fisiológico del lactante o del niño, y la función gastrointestinal, que cambian rápidamente durante los primeros días después del nacimiento.¹⁴

a. Flujo sanguíneo

La absorción después de la inyección intramuscular o subcutánea depende principalmente, en neonatos, niños y adultos, de la velocidad de flujo sanguíneo a los músculos o al área



subcutánea inyectada. Las condiciones fisiológicas que pueden reducir el flujo en estas áreas son choque cardiovascular, vasoconstricción debida a simpaticomiméticos e insuficiencia cardíaca. Sin embargo los lactantes pretérmino enfermos pueden requerir inyecciones intramusculares y poseen muy poca masa muscular; esto se complica aun más por el escaso riego periférico en esta área. En estos casos la absorción resulta irregular y difícil de predecir, debido a que el fármaco puede permanecer en el músculo y absorberse con mayor lentitud que la esperada. Si el riego mejora de manera súbita, quizá haya un aumento en la cantidad de fármaco que entra en la circulación, lo que ocasiona concentraciones altas y con frecuencia tóxicas.

b. Función gastrointestinal

En el tracto gastrointestinal neonatal se presentan cambios bioquímicos y fisiológicos importantes poco después del nacimiento. En los lactantes que llegaron a término, la secreción de ácido gástrico comienza después del nacimiento y aumenta gradualmente durante las siguientes horas. En los lactantes pretérmino la secreción de ácido gástrico ocurre con mayor lentitud, presentándose la concentración más alta a los cuatro días de vida. Por tanto, los fármacos que se inactivan de modo total o parcial por el pH bajo de los contenidos gástricos no deben administrarse por vía oral. El tiempo de vaciado gástrico se prolonga (más de 6 u 8 horas) en el primer día de vida o poco más o menos. Por tanto, los fármacos que se absorben principalmente por el estómago pueden absorberse de modo más completo que lo anticipado. En el caso de los fármacos que se absorben por intestino pueden retardarse y, por consiguiente, el efecto terapéutico.

La peristalsis en el neonato es irregular y puede ser lenta, la cantidad de fármaco absorbido en el intestino delgado puede ser impredecible; es posible que se absorba más que la cantidad usual del fármaco cuando el peristaltismo se vuelve más lento y esto puede ocasionar toxicidad potencial de una dosis estándar.¹⁴

3.8.1.3. Distribución de Fármacos

La distribución de un fármaco depende, en parte de su hidrosolubilidad.¹⁵

Al cambiar la composición del cuerpo con el desarrollo, también se alteran los volúmenes de distribución de los fármacos.

El crecimiento del organismo se acompaña de un proceso de disminución del agua corporal.

Los neonatos tienen un porcentaje más elevado de agua (70 a 75%) de su peso corporal que los adultos (50 a 60%). De modo similar, el agua extracelular constituye 40% del peso corporal en el neonato, en comparación con 20% en los adultos.¹³

Los órganos que generalmente acumulan altas concentraciones de fármacos liposolubles en los adultos y niños mayores pueden acumular cantidades más pequeñas de estos medicamentos en los lactantes más inmaduros.



Otro factor importante que determina la distribución del fármaco es la fijación de este a las proteínas plasmáticas. La fijación a proteínas en neonatos se reduce, por tanto aumenta la concentración de fármaco libre en el plasma. Debido a que el fármaco libre es el que ejerce el efecto farmacológico, esto puede originar mayor efecto o toxicidad del medicamento a pesar de una concentración plasmática normal o aun baja, del fármaco total.¹⁴

3.8.1.4. Metabolismo de los fármacos

En la lactancia y la niñez se observan diferencias notables en los mecanismos de desintoxicación.¹⁴

El metabolismo de la mayor parte de los fármacos se efectúa en el hígado. Las acciones metabolizantes de los fármacos de las oxidasas dependientes del citocromo P450 de función mixta y de las enzimas de conjugación son sustancialmente más leves (50 al 70% de los valores en adultos) al principio de la vida. Debido a la poca capacidad de los niños para metabolizar los fármacos, muchos de estos tienen depuraciones lentas y vidas medias prolongadas de eliminación en el cuerpo.¹⁴

3.8.1.5. Excreción del fármaco

Los riñones constituyen la vía más importante de excreción de muchos productos farmacológicos.¹⁵

El índice de filtración glomerular es menor en los recién nacidos que en los lactantes mayores, niños o adultos, y esta limitación persiste durante los primeros días de vida. La filtración en el neonato es de solo 30 a 40% la del valor para un adulto.

El índice de filtración glomerular es incluso más bajo en los neonatos de 6 meses. La función mejora sustancialmente durante la primera semana de vida. Al final de esa primera semana de vida, el índice de filtración glomerular y el flujo plasmático renal se han incrementado en 50% desde el primer día. Al término de la tercera semana, la filtración glomerular es de 50 a 60% del valor para adultos; A los 6 a 12 meses alcanza los valores para adultos. Por tanto los fármacos que dependen de la función renal para su eliminación se depuran en el cuerpo muy lentamente en las primeras semanas de vida.¹⁴

3.8.1.6. Tolerancia y toxicidad

El niño está sujeto a las mismas idiosincrasias por reacciones alérgicas hacia fármacos que el adulto. Por lo regular, estas dependen del propio fármaco y no de la dosis. La cifra de tales complicaciones puede ser diferente de la observada en el adulto.

Algunos fármacos muestran mayor toxicidad en el periodo neonatal que en otros lapsos.

Los lactantes y los niños de corta edad a menudo tienen problemas con fármacos que trastornan el equilibrio ácido básico. Por esta razón, las dosis excesivas de salicilatos originan con gran facilidad acidosis metabólica que rara vez es observada en adultos, incluso con los mismos niveles sanguíneos de dicho compuesto.¹⁵



3.8.2. Farmacodinamia

La farmacodinamia comprende el estudio del mecanismo de acción de los fármacos y de los efectos bioquímicos, fisiológicos o farmacológicos de los fármacos. El mecanismo de acción de los fármacos se estudia a nivel molecular y la farmacodinamia analiza cómo una molécula de un fármaco o sus metabolitos interactúan con otras moléculas para producir una respuesta (efecto farmacológico). En farmacodinamia es fundamental el concepto de receptor farmacológico, sin embargo los receptores no son las únicas estructuras que tienen que ver con el mecanismo de acción de los fármacos. Los fármacos también pueden actuar por otros mecanismos, por ejemplo interacciones con enzimas o a través de sus propiedades fisicoquímicas (osmóticas, formación de quelatos, etc.).¹⁶

3.8.2.1. Función de los receptores

No se sabe con exactitud el estado de los receptores farmacológicos al nacer. Se estudiaron distintas aminas simpaticomiméticas en el iris de prematuros y neonatos a término. La instilación de fenilefrina originó midriasis, como respuesta de actividad de receptores alfa adrenérgicos funcionantes. Sin embargo, el efecto de la tiramina o de la hidroxiamfetamina, que dependen de la liberación del neurotransmisor noradrenalina sólo fue observado en niños más maduros, existiendo una capacidad limitada para producir y liberar neurotransmisores. El conocimiento del estado de maduración de los receptores adrenérgicos en algunas patologías podría tener importancia en terapéutica. Por ejemplo en diversas afecciones neonatales que producen un estado semejante al shock, siendo importante causa de mortalidad neonatal, se utilizan en general, expansores plasmáticos para contrarrestar la hipotensión que acompaña a estos estados. Cuando los reflejos cardiovasculares están ausentes, se puede tratar eficazmente esta alteración cardiovascular con aminas simpaticomiméticas sintéticas si los receptores adrenérgicos están presentes y son funcionantes.¹⁶

3.9. Epilepsia

3.9.1. Definición

La epilepsia es un síndrome caracterizado por bruscas alteraciones pasajeras de la función cerebral que producen síntomas motores, sensitivos, autonómicos o psíquicos, frecuentemente acompañados de pérdida de conocimiento.¹⁷

3.9.2. Clasificación de la epilepsia

Las crisis convulsivas se clasifican en dos grupos principales, parciales (o focales) y generalizadas. La selección del tratamiento farmacológico se basa en la clasificación de la epilepsia (Figura 1).

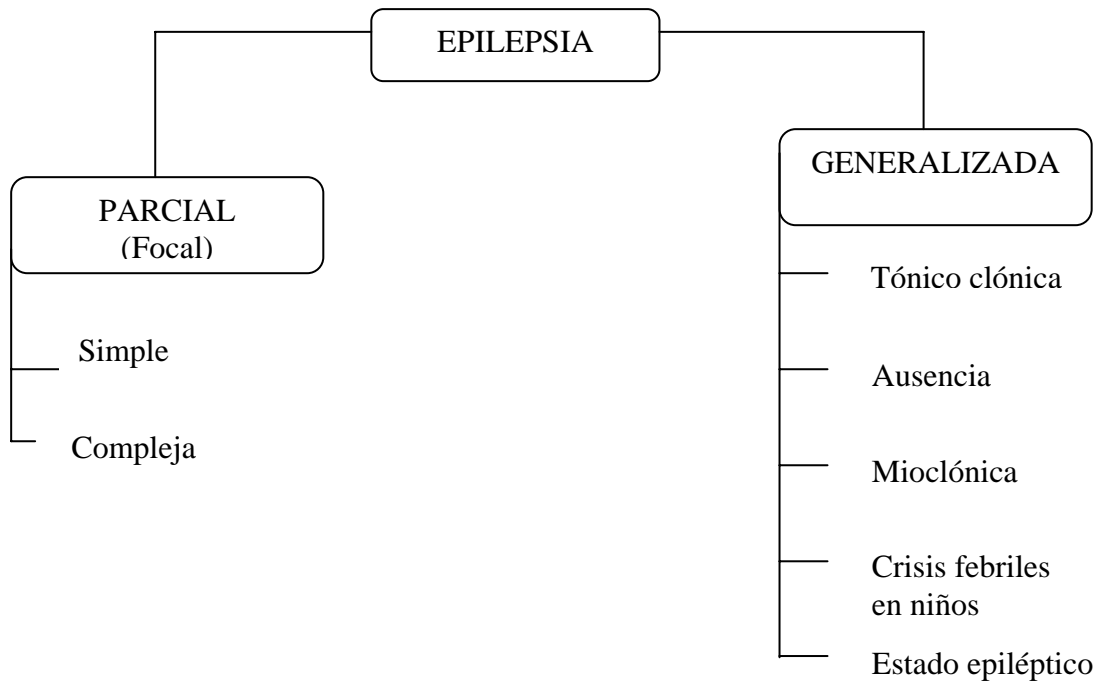


Figura 1. Clasificación de la epilepsia¹⁸

3.9.2.1. Parcial

Los síntomas de cada tipo de crisis dependen del sitio en el que se produce la descarga neuronal y la magnitud de la actividad eléctrica diseminada hacia las demás neuronas (Figura 2).¹⁵

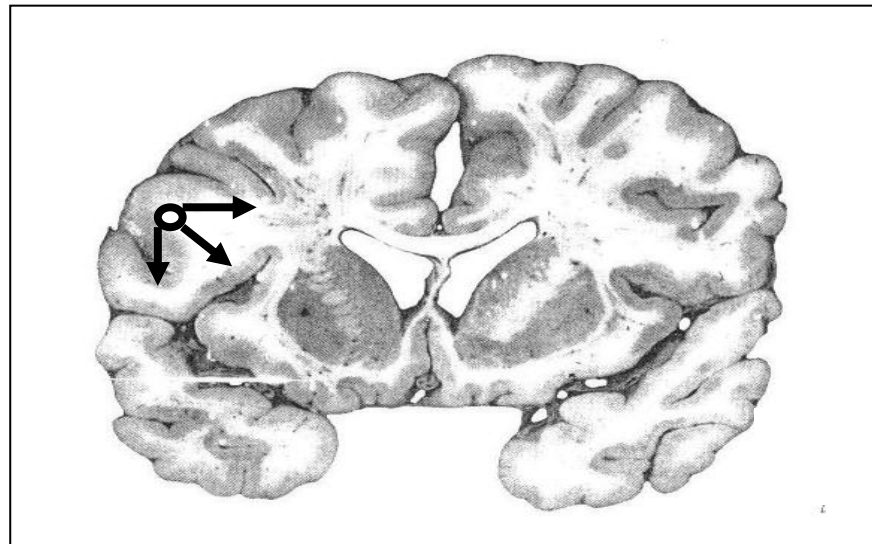


Figura 2. Encéfalo con una crisis parcial. Los impulsos epilépticos permanecen localizados en un área del encéfalo.¹⁶



Parciales simples. Estas crisis convulsivas son consecutivas a grupos de neuronas hiperactivas que presentan una actividad eléctrica anormal y que se encuentran delimitadas en un solo foco en el cerebro; el trastorno eléctrico no repropaga.

Los sujetos no pierden el estado de conciencia y casi siempre muestran una actividad anormal en una sola extremidad grupo muscular que controla la región que sufrió la anomalía.

Parciales complejas. Este tipo de crisis se caracteriza por alucinaciones sensoriales complejas, trastornos mentales y pérdida del estado de conciencia, la disfunción motora puede consistir en movimientos de masticación, diarrea o micción.¹⁸

3.9.2.2. Generalizadas

Esta clase de crisis convulsiva comienza en forma localizada, pero pronto se expanden y emiten descargas eléctricas anormales en ambos hemisferios cerebrales (Figura 3).

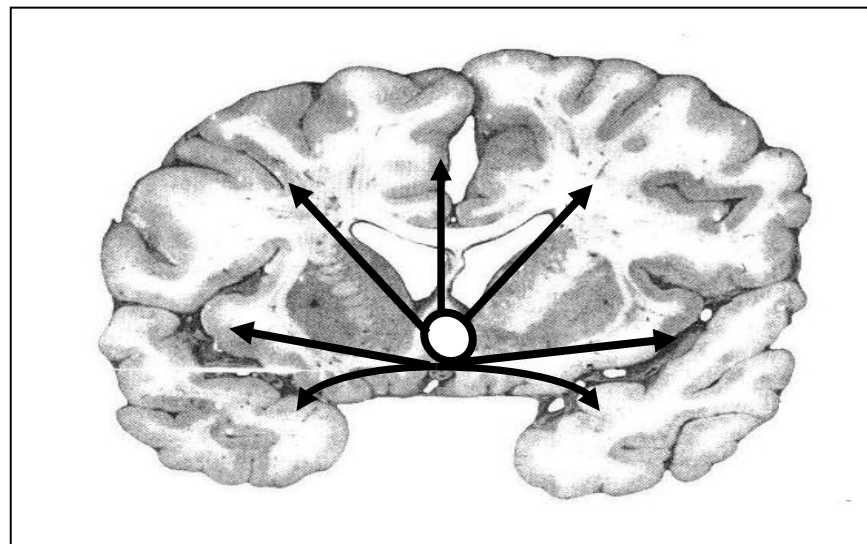


Figura 3. Encéfalo en una crisis generalizada los impulsos epilépticos incluyen todo el encéfalo.¹⁹

Tónico clónicas. Es el tipo más común y dramático de epilepsia. Las crisis provocan la pérdida del estado de conciencia, seguida por una fase tónica y luego clónica. Tras la crisis aparece un periodo posictal de confusión y fatiga.

Ausencia. Este tipo de crisis se distingue por una pérdida breve, súbita y autolimitada del estado de conciencia. Inicia en personas de 3-5 años de edad y puede durar hasta la adolescencia. Los sujetos permanecen estáticos y muestran parpadeo rápido de tres a cinco segundos.



Mioclónicas. Consisten de periodos breves de contracciones musculares que pueden repetirse después de varios minutos. Las crisis mioclónicas son raras y se presentan a cualquier edad y con frecuencia se deben a la lesión neurológica adquirida como resultado de hipoxia, uremia, encefalitis o envenenamiento.

Crisis febriles en niños. Los niños (de tres meses a cinco años de edad) desarrollan a menudo crisis convulsivas cuando tienen alguna enfermedad que se acompaña de fiebre elevada. No causan la muerte, ni daño neurológico, lesión o problemas del aprendizaje y rara vez requieren tratamiento farmacológico.¹⁵

Estado epiléptico. Son crisis convulsivas que recurren con mucha rapidez.

3.10. Antiepilépticos

Los antiepilépticos son fármacos utilizados en el tratamiento de pacientes que padezcan de crisis convulsivas (epilepsia).

El tratamiento farmacológico encaminado a suprimir o reducir la incidencia de crisis depende del tipo específico de crisis. Existen diferentes agentes que poseen una efectividad equivalente y cuya toxicidad es casi siempre un factor decisivo.¹⁹

3.10.1. Clasificación

Los fármacos antiepilépticos son compuestos heterogéneos, con distintas propiedades químicas y variados mecanismos de acción cuyo común denominador es la propiedad anticósmica, ya sea por inhibir las descargas neuronales excesivas o su propagación. Incluso difieren entre sí por el tipo de descargas que inhiben y por las zonas cerebrales que son capaces de controlar tales descargas (Tabla No.2).²⁰



Tabla No. 2 Clasificación de los fármacos antiepilépticos.²⁰

Clasificación de los antiepilépticos

1. Barbitúricos y derivados (indicados en el gran mal)

Fenobarbital
Mefobarbital
Primidona

2. Hidantoínas y derivados (indicados en el gran mal y epilepsia psicomotora)

Difenilhidantoína
Mefenitoína o Mesantoína
Etotoína
Fetenilato
Nirvanol

3. Oxazolidindionas (indicadas en pequeño mal epiléptico)

Trimetadiona
Parametadiona
Epidón
Malidón

4. Succimidas (indicadas en pequeño mal epiléptico)

Fensuccimida
Metsuccimida
Etosuccimida

5. Acetilureas (amplio espectro, pero sólo útiles en forma psicomotora)

Fenacemida
Feneturida
Atrolactamida

6. Iminoestilbenos (indicados en gran mal y forma psicomotora)

carbamacepina

7. Glutarimidias (amplio espectro poco eficaces en pequeño mal)

Aminoglutetimida

8. Sulfonamidas inhibitoras de anhidrasa carbónica (fármacos de asociación)

Acetazolamida
Ospolot

9. Benzodiazepinas (Mioclonias y estatus epiléptico)

Diazepam
Clonazepam
Axazepan

10. Diversos

Bromuros (gran mal)
Paradehído (estatus epiléptico)
Dipropilacetato sódico (fármaco de asociación)
Ácido glutámico
Quinacrina (pequeño mal epiléptico)
Meprobamato (pequeño mal epiléptico)
Progabide
Zonisamida



3.10.2. Historia

Antes que los antiepilépticos se descubrieran y desarrollaran, el tratamiento de la epilepsia consistía en trepanación, aplicación de ventosas y administración de hierbas y extractos de animales. En 1857, Sir Charles Locock informó el uso exitoso de bromuro de potasio en el tratamiento de lo que en la actualidad se conoce como epilepsia. En 1912 se utilizó por primera vez el fenobarbital para tratar la epilepsia, y en los siguientes 26 años se estudiaron 35 análogos del fenobarbital como anticonvulsivos. En 1983, se encontró que la fenitoína era eficaz contra las convulsiones experimentales en gatos.

Entre 1935 y 1960 se lograron avances tanto en el desarrollo de modelos experimentales como en cuanto a métodos para la detección y el estudio de los nuevos antiepilépticos. Durante ese periodo se desarrollaron y comercializaron 13 nuevos antiepilépticos.¹⁴

3.10.3. Química

Los antiepilépticos pueden clasificarse en cinco grupos químicos muy similares: Barbitúricos, Hidantoínas, Succinimidas, Acetilurias y Oxazonidinedionas. Estos grupos tienen en común un anillo heterocíclico, con diversos sustituyentes (Figura 4).

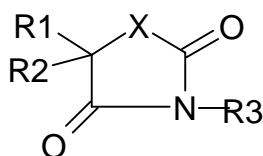


Figura 4. Estructura heterocíclica de los antiepilépticos

Para los fármacos con estructura básica, los sustituyentes en el anillo heterocíclico determinan la clase farmacológica. Muy pequeños cambios en la estructura pueden alterar de manera importante el mecanismo de acción y las propiedades clínicas de un compuesto.

Los fármacos restantes (carbamacepina, ácido valpróico y benzodiazepinas) son estructuralmente distintos.¹⁴

3.10.4. Mecanismo de acción general

Los antiepilépticos inhiben el inicio de la descarga eléctrica desde el foco donde se origina, o bien, lo que es más frecuente, evitan la diseminación de la descarga eléctrica anormal a las regiones adyacentes del tejido cerebral.¹⁸

Los principales mecanismos de acción de los antiepilépticos incluyen canales iónicos dependientes de voltaje y la función sináptica inhibitoria y excitatoria. Los canales de sodio entran en un estado inactivo después de cada potencial de acción.¹⁴



Los mecanismos de acción de los antiepilépticos actuales pueden agruparse en cuatro categorías definidas según las hipótesis moleculares y celulares de la epilepsia en:

- Anomalías de la membrana neuronal, principalmente de los canales iónicos (sodio y calcio).
- Deficiencias de los mecanismos inhibitorios, en particular del ácido gamma-aminobutírico o GABA.
- Exceso de excitabilidad que implica a los aminoácidos excitadores.
- Trastornos de los mecanismos reguladores de los neurotransmisores inhibidores y excitadores.

3.10.4.1. Regulación de canales iónicos

Acción sobre los canales de sodio. Todos los antiepilépticos modifican la permeabilidad de las membranas neuronales y actúan sobre los canales de sodio reduciendo las corrientes de entrada de sodio implicadas en la génesis de los potenciales de acción. Este bloqueo de los canales depende del voltaje. Los dos fármacos antiepilépticos más utilizados en el tratamiento de las epilepsias parciales, la fenitoína y la carbamacepina, así como productos más recientes como la lamotrigina y la oxcarbacepina, actúan sobre los canales de sodio.

Acción sobre los canales de calcio. La fenitoína, los barbitúricos y las benzodiacepinas reducen la entrada de calcio en las terminaciones sinápticas y bloquean la liberación presináptica de neurotransmisores en elevadas concentraciones. Ciertos antiepilépticos bloquean selectivamente los canales de tipo T y son productos activos en las crisis de ausencias, como la etosuximida y las axazolindin-2,4-dionas.

3.10.4.2. Facilitación de la neurotransmisión GABAérgica

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor inhibitor muy abundante en el sistema nervioso central. Actúa a nivel postsináptico sobre un receptor específico tipo A, acoplado a diferentes sitios reguladores, en particular a un receptor de benzodiacepinas y a un lugar receptor para barbitúricos y fenitoína, y esta centrado por un canal de cloruro.

Las benzodiacepinas aumentan la afinidad del GABA por el receptor incrementando la conductancia al anión cloruro. Los barbitúricos como la fenitoína facilitan los mecanismos inhibitorios mediados por el GABA, aunque se fijan en un locus distinto del que se fijan las benzodiacepinas. Otros antiepilépticos facilitan la neurotransmisión GABAérgica.²⁰



3.10.4.3. Disminución de la neurotransmisión mediada por aminoácidos excitadores

Los aminoácidos excitadores como el glutamato y el aspartato son los neurotransmisores excitadores más importantes y más abundantes en el sistema nervioso central.¹⁶

Sus receptores se dividen en dos grandes grupos: receptores ionotropos y receptores metabotropos. La activación de los receptores ionotropos implica la apertura de canales iónicos de sodio, potasio o calcio.²⁰

3.10.5. Farmacocinética

Los antiepilépticos muestran muchas propiedades farmacocinéticas (Tabla No. 3) similares, incluso aquellos cuyas propiedades estructurales son muy diversas.

Aun cuando muchos de estos compuestos son sólo escasamente solubles la absorción suele ser buena, ya que 80-100% de la dosis llega a la circulación. Estos fármacos se distribuyen de modo predominante en el agua corporal total.

Los antiepilépticos se depuran principalmente por mecanismos hepáticos, la depuración es relativamente lenta; por tanto, muchos anticonvulsivos se consideran de acción media a prolongada.¹⁴

<i>Fármaco</i>	<i>% Absorción oral</i>	<i>Vd L/Kg</i>	<i>T1/2 Horas</i>	<i>[] µg/mL</i>	<i>% unión proteínas</i>	<i>Metabolitos activos</i>
Fenitoína	98	0.5-0.8	8-60*	10-20	90	---
Fenobarbital	>80	0.88	86**	15-40	51	---
Primidona	92	0.59	8	5-10	19	Fenobarbital y feniletilmalonamida
carbamacepina	>70	1.4	15-27	8-12	80	10-11- epoxicarbamacepina
Etosuximida	--	0.72	33	40-100	0	---
Valproato sódico	100	0.13	16	55-100	93	---
Clonazepam	98	3.2	39	5-70	47	3-hidroxiclونazepam
Diazepam	100	1.1	20-90	>600	98-99	Desmetildiazepam
Nitrazepam	78	2.4	29	--	87	---

Tabla No. 3 Parámetros farmacocinéticas de los antiepilépticos clásicos²⁰

* Dependiendo de la dosis por saturación de los procesos de biotransformación

**La semivida plasmática del fenobarbital es menor en los niños (40-70horas)



3.11. carbamacepina

La carbamacepina es un compuesto tricíclico desarrollado originalmente para el tratamiento del transtorno bipolar, sin embargo también está probada su actividad para la epilepsia.¹⁴

3.11.1. Química

Desde el punto de vista químico, la carbamacepina se relaciona con los antidepresores tricíclicos. Es un derivado del iminoetilbenceno, con un grupo carbamilo en la posición cinco; esta mitad es esencial para la actividad anticonvulsiva potente.²¹

La carbamacepina es la 5H-dibenzodiazepina-5-carboxamida (Figura 5). Es una sustancia sólida cristalina, soluble en cloroformo, poco soluble en alcohol etílico, acetona y propilenglicol, y prácticamente insoluble en agua. Su fórmula empírica es $C_{15}H_{12}N_2O$ y su peso molecular de 236.26g/mol.²⁰

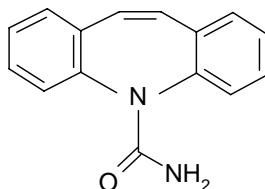


Figura 5. Estructura química de la carbamacepina

3.11.2. Mecanismo de acción

La carbamacepina bloquea los canales de sodio e inhibe la descarga repetitiva de alta frecuencia en las neuronas en cultivo celular. También actúa presinápticamente para disminuir la transmisión sináptica. La carbamacepina inhibe la captación y liberación de noradrenalina a partir de los sinaptosomas cerebrales, pero no influyen en la captación de ácido γ -amino butírico (GABA).¹⁴

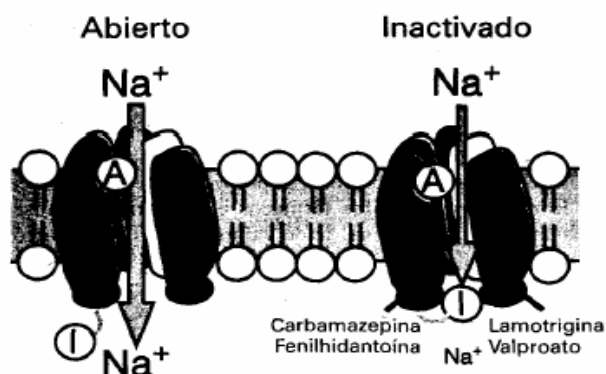


Figura 6. Mecanismo de acción de la carbamacepina



2.11.3. Farmacocinética

La carbamacepina se absorbe lentamente después de su administración oral. Ingresa al cerebro con rapidez debido a su alta liposolubilidad. La carbamacepina induce metabolismo enzimático en el hígado, por lo que su vida media disminuye con el suministro crónico. La mayor actividad del sistema hepático incrementa el metabolismo de otros antiepilépticos.¹⁸

Absorción. La absorción de la carbamacepina a partir de los comprimidos es relativamente lenta y prácticamente completa.

Tras dosis orales únicas se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de la sustancia inalterada a las 12 horas en promedio. La concentración máxima de carbamacepina tras una dosis oral única de 400 mg es de aproximadamente 4.5 microgramos/mL.

La ingestión de alimentos no tiene una influencia significativa sobre la velocidad y la cantidad absorbida.

Las concentraciones plasmáticas de carbamacepina en estado estacionario se alcanzan al cabo de 1-2 semanas aproximadamente, dependiendo de la autoinducción propia de la carbamacepina y de la heteroinducción por otros fármacos inductores enzimáticos, así como del estado pretratamiento, dosis y duración del tratamiento.¹⁴

Distribución. La carbamacepina se fija en un 70-80% a las proteínas séricas. La concentración de sustancia inalterada en el líquido cerebroespinal y en la saliva refleja la porción libre (no unida a proteínas) en plasma (20-30%). La concentración en leche materna es equivalente al 25-60% de la plasmática.⁷

La carbamacepina atraviesa la barrera placentaria. Suponiendo que la absorción de la carbamacepina sea completa, el volumen aparente de distribución varía entre 0.8 y 1.9 l/kg.¹⁴

Eliminación. La vida media de eliminación de la carbamacepina inalterada tras una dosis oral única es en promedio de aproximadamente 36 horas; tras administración repetida es en promedio sólo de 16-24 horas (debido a la autoinducción del sistema hepático de la monooxigenasa), dependiendo de la duración del tratamiento. En combinación con otros fármacos inductores de enzimas hepáticas (p. ej. fenitoína, fenobarbital), la vida media de eliminación es, en promedio, de 9-10 horas. La vida media de eliminación del metabolito 10,11-epóxido del plasma es de aproximadamente 6 horas tras una dosis oral única de epóxido.

La excreción tras una dosis oral única de 400 mg de carbamacepina es de un 72% en orina y un 28% en heces. En orina, aproximadamente un 2% de la dosis se recupera como sustancia inalterada, 1% como el metabolito farmacológicamente activo 10,11-epóxido.¹⁴



Metabolismo. La carbamacepina se metaboliza en el hígado principalmente vía epóxido; dando lugar al derivado 10,11-transdiol y su glucurónido como metabolitos principales. El citocromo P450 3A4 ha sido identificado como la isoforma principal responsable de la formación de la carbamacepina-10,11-epóxido a partir de la carbamacepina. Este metabolito 10-11-epóxido tiene también propiedades anticonvulsivantes, con una concentración plasmática de menos de la mitad que la de la carbamacepina. El 9-hidroximetil-10-carbamoilacridán es un metabolito minoritario relacionado con esta vía.

Tras administrar una dosis oral única de carbamacepina, el 30% aproximadamente aparece en la orina como productos finales de la vía epóxido.

Otras vías importantes para la biotransformación de la carbamacepina dan lugar a diversos compuestos monohidroxilados y al N-glucurónido de la carbamacepina.¹⁴

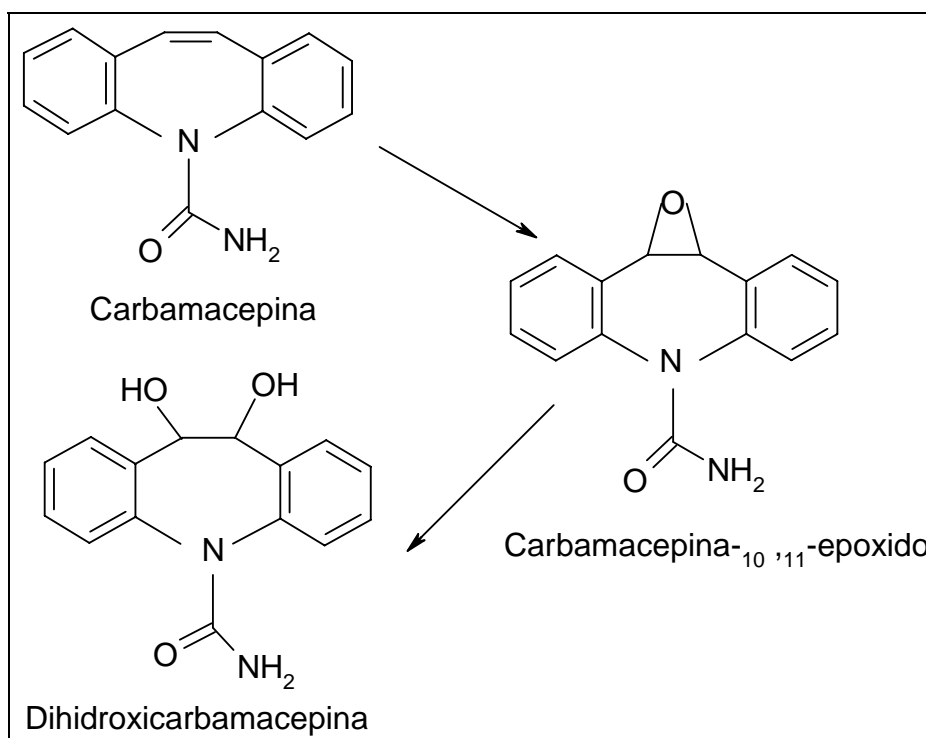


Figura 7. carbamacepina y sus metabolitos. La carbamacepina se oxida a un intermediario epoxi-, que se abre para dar lugar a un dihidroxi-.¹⁴

3.11.4. Uso clínico

La carbamacepina se considera el fármaco de elección para las convulsiones parciales y para las tonicoclónicas generalizadas. También es eficaz en algunos individuos con neuralgia del trigémino, así como también se utiliza en ocasiones para el desorden bipolar.¹⁴



3.11.5. Efectos adversos

La administración crónica de carbamacepina puede ocasionar estupor, coma y depresión respiratoria, además de mareo, vértigo, ataxia y visión borrosa. El fármaco es irritante para el estómago y puede causar náuseas y vómito (Tabla No. 4) En algunos pacientes se ha presentado anemia aplásica, agranulocitosis y trombocitopenia. Este medicamento conlleva el riesgo de inducir gran toxicidad hepática.¹⁸

Tabla No. 4 Listado de reacciones adversas a la carbamacepina.^{20, 21, 22}

<i>Sistema y/o lugar donde se presenta la reacción</i>	<i>Efecto</i>	<i>Referencia</i>
Cardiovasculares	Se han descrito bloqueo cardiaco completo, bradicardia, sincope y disminución de la automaticidad ventricular.	20, 21, 22
Dermatológicos	Erupciones pruriginosas, urticariformes, maculares, maculopapulares o eritematosas. Las erupciones pueden ir acompañadas de fiebre, linfadenopatía y alteraciones del funcionamiento hepático.	20, 21
Endocrinológicos	Puede producir retención de líquidos, posiblemente como resultado de la liberación de la hormona antidiurética	20, 21
Gastrointestinales	Náuseas, vómitos, anorexia, sequedad de boca, diarrea, estreñimiento, cólicos ocasionales y distorsión o pérdida del sentido gustativo.	20, 21, 22
Hematológicos	Se ha dado anemia aplásica, leucopenia pasajera. Agranulocitosis, anemia, eosinofilia, trombocitopenia, leucocitocis eritoblastropenia no megalocítica.	20, 22
Inmunológicos	Reacción de lupus	21, 22
Neurológicos	Las reacciones neurológicas son dosis dependientes, los efectos son mareos, alteraciones del equilibrio, somnolencia, diplopía, visión borrosa y dolor de cabeza.	20, 21, 22
Oftalmológicos	Opacidades dispersas y localizadas de la lente corneal, conjuntivitis, oftalmoplejia externa total.	22
Pulmonares	Respiración irregular o depresión respiratoria. Neumitis intersticial y eosinofilia pulmonar con asma.	20
Renales	Proteinuria, necrosis tubular aguda y nefritis tubulo intersticial.	21, 22

Antecedentes teóricos



3.11.6. Interacciones farmacológicas

El metabolismo hepático de la carbamacepina lo inhiben varios fármacos como la cimetidina, diltiacem, eritromicina, isoniacida, y propoxifeno, por lo que debe de realizarse un ajuste en la dosis siempre que sea necesario (Tabla No. 5).¹⁴

Tabla No. 5 Interacciones Farmacológicas de carbamacepina con otros Fármacos.^{14, 16, 17, 18, 19}

Medicamento	Efecto	Manejo	Referencia
Alprazolam	Disminuye la efectividad	Deberá aumentarse o reevaluarse la dosis de alprazolam.	14, 15
Amitriptilina	Disminuye la efectividad de la amitriptilina	Vigilar eficacia de la amitriptilina y toxicidad de la carbamacepina; de ser necesario, ajustar la dosis.	14, 17
Atracurio	Disminuye la duración del efecto de atracurio	Vigilar la respuesta del atracurio, acortar los intervalos entre dosis, o aumentarlas.	18, 19
Betametasona	Disminuye la eficacia de betametasona.	Puede necesitarse un incremento en la dosis del esteroide después de tres a cinco días de terapia conjunta con carbamacepina.	14, 19
Bupropión	Disminuye la eficacia del bupropión.	Monitoreo del paciente para detectar la eficacia de bupropión.	14, 16, 17
Caspofungina	Reducción de los niveles plasmáticos de caspofungina.	Incremento en la dosis de caspofungina.	17, 18
Ciclosporina	Toxicidad por ciclosporina (disfunción renal, colestasis, parestesia)	Vigilar las concentraciones de ciclosporina dos a tres semanas antes y después de iniciar, o suspender carbamacepina.	14, 16, 17
Cisplatino	Disminución de las concentraciones plasmáticas de carbamacepina	Si se requiere, aumentar la dosis de carbamacepina.	17, 19



Continuación **Tabla No. 5**

Clobazam	Disminuye la efectividad de clobazam.	Considerar el uso de otra benzodiazepina (clonazepam).	16
Clozapina	Aumenta el riesgo de supresión de la médula ósea, asterixis o disminución de concentraciones de clozapina	Evitar la combinación; usar otro anticonvulsivante o vigilar datos de respuesta a la clozapina.	16, 18
Danazol	Toxicidad por carbamacepina	Realizar ajustes en dosis de carbamacepina si se requiere.	16, 17, 18
Delavirdina	Disminuyen las concentraciones de delavirdina	No se recomienda su combinación.	14, 16, 17
Dexametasona	Disminuye la eficacia de la dexametasona	Aumentar la dosis del corticosteroide después de tres a cinco días de manejo combinado.	16, 17
Doxorrubicina	Disminuyen las concentraciones plasmáticas carbamacepina	Aumentar la dosis de carbamacepina y vigilar eficacia.	14, 18
Eritromicina	Toxicidad por carbamacepina (ataxia, nistagmo, diplopía, cefalea, vómito, apnea, convulsiones, coma)	No combinarlos; si no es posible, determinar concentraciones de carbamacepina dos días después de agregar o suspender eritromicina	16, 18
Flunaricina	Aumento en las concentraciones séricas de carbamacepina y posible toxicidad (ataxia, nistagmus, diplopía, cefalea, vómito, convulsiones, apnea, coma).	Monitorear los valores séricos de carbamacepina. Posible ajuste de la dosis.	14, 18



Continuación **Tabla No. 5**

Fluoxetina	Toxicidad por carbamacepina (ataxia, nistagmus, diplopia, cefalea, vómito, apnea, convulsiones, coma).	Monitoreo del paciente. Monitoreo de los niveles séricos de carbamacepina. Posible ajuste de dosis de carbamacepina.	16, 17
Isoniazida	Aumentan las concentraciones séricas de carbamacepina, toxicidad (nauseas, vómito, adormecimiento, ataxia).	Monitorear signos de toxicidad, considere tomar niveles séricos de carbamacepina, posible ajuste en la dosis de carbamacepina.	14, 17, 18
Lamotrigina	Disminuye la eficacia de lamotrigina, pérdida del control sobre las convulsiones y neurotoxicidad	Vigilar control de las convulsiones y signos de neurotoxicidad; medir concentraciones de carbamacepina y su metabolito epóxido II, carbamacepina 10.	14, 19
Levonorgestrel	Pérdida del efecto del anticonceptivo	Cambiar a otra forma de anticoncepción.	16, 19
Maprotilina	Aumentan los niveles de carbamacepina, disminuyen los niveles de maprotilina	Monitoreo de la eficacia del antidepresivo y toxicidad de carbamacepina (nauseas, vómito, ataxia, temblor y viisión borrosa). Puede ser necesario reducir la dosis de carbamacepina y aumentar la dosis de maprotilina	14,17,19

Continuación **Tabla No. 5**

Mebendazol	Disminuye la eficacia del mebendazol.	Vigilar la eficacia de mebendazol y en caso necesario, aumentar dosis.	18
Metilfenidato	Pérdida de la eficacia de metilfenidato	Determinar concentraciones de metilfenidato y aumentar la dosis si se requiere.	17
Metronidazol	Aumentan las concentraciones de carbamacepina y su toxicidad	Vigilar concentraciones de carbamacepina y disminuir su dosis.	14, 16, 17, 18
Mianserina	Disminuye las concentraciones de mianserina	Vigilar concentraciones y respuesta clínica a mianserina.	14
Midazolam	Disminuye la eficacia del midazolam	Utilizar otro fármaco para lograr hipnosis, distinto al midazolam.	14
<u>Milnacipran</u>	Pequeñas reducciones en los niveles plasmáticos de milnacipran	Control de los valores plasmáticos de milnacipran si es necesario un tratamiento prolongado.	18, 19
Nelfinavir	Disminuyen las concentraciones de nelfinavir	Vigilar signos de eficacia de nelfinavir.	16
Niacinamida	Toxicidad por carbamacepina	Vigilar concentraciones de carbamacepina y ajustar dosis	16
Noretindrona	Disminuye la eficacia del anticonceptivo	Cambiar de método anticonceptivo.	16, 18
Olanzapina	Disminuye la eficacia de olanzapina.	Monitoreo del paciente para detectar la eficacia de olanzapina. Puede ser necesario ajustar la dosis de olanzapina.	17, 18
Omeprazol	Toxicidad por carbamacepina	Vigilar síntomas y signos de toxicidad, concentraciones de carbamacepina y disminuir dosis.	14, 17
Paracetamol	Aumenta el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol.	En las dosis usuales orales de estos dos medicamentos, no se necesita monitoreo especial.	16, 18
Praziquantel	Disminuye la eficacia del praziquantel	Aumentar la dosis de praziquantel.	19

Antecedentes teóricos

Continuación **Tabla No. 5**

Primidona	Disminuye la eficacia de la carbamacepina	Vigilar datos de actividad convulsiva, sobre todo en pacientes pediátricos; ajustar dosis.	16, 19
Psyllium	Disminuye la absorción y concentraciones de carbamacepina	Evitar la combinación.	17, 18
Risperidona	Aumenta la depuración de risperidona	Vigilar eficacia de risperidona y aumentar dosis.	16
<u>Saquinavir</u>	Disminuye la eficacia de saquinavir	Usar un medicamento alternativo a la carbamacepina o ajustar dosis de saquinavir.	14
<u>Sertralina</u>	Toxicidad por carbamacepina	Vigilar concentraciones y ajustar dosis.	14, 20
<u>Teofilina</u>	Disminución de eficacia de teofilina	Vigilar concentraciones de ambos fármacos y ajustar dosis de teofilina.	14, 18, 19
<u>Terfenadina</u>	Toxicidad por carbamacepina	Vigilar concentraciones y datos de toxicidad.	14
<u>Tiagabina</u>	Disminuye eficacia de tiagabina	Vigilar eficacia y concentraciones.	16
<u>Ticlopidina</u>	Toxicidad por carbamacepina	Vigilar concentraciones y ajustar dosis.	18
<u>Topiramato</u>	Aumenta concentraciones de topiramato	Aumenta dosis de topiramato.	19
<u>Tramadol</u>	Disminuye eficacia de tramadol	Vigilar eficacia de tramadol y aumentar dosis.	17, 19
<u>Valproico, ácido</u>	Toxicidad por carbamacepina o disminución de la eficacia de valproato	Vigilar datos de toxicidad y concentraciones de carbamacepina, y aumentar dosis de valproato.	14, 18

3.12. Presentaciones farmacéuticas

La carbamacepina se puede encontrar en tabletas de 200 mg, tabletas másticables de 100 mg, comprimidos de 200 ó 400 mg, grageas de 200 ó 400 mg y suspensión de 2g en 120 mL^{23, 24, 25}



3.13. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la carbamacepina, a fármacos estructuralmente relacionados (p.ej. antidepresivos tricíclicos) o a cualquier componente de la formulación. Pacientes con bloqueo auriculoventricular, antecedentes de depresión de la médula ósea o de porfiria aguda intermitente. Debido a la relación estructural con los antidepresivos tricíclicos, no se recomienda administrar Tegretol en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO); el tratamiento con un IMAO deberá suspenderse por lo menos dos semanas antes de administrar Tegretol, o más tiempo si la situación clínica lo permite.²⁶

3.14. Sobre dosificación

Signos y síntomas. Los signos y síntomas de sobre dosificación normalmente afectan al sistema nervioso central, sistema cardiovascular y aparato respiratorio.

Sistema nervioso central. Depresión del SNC; desorientación, somnolencia, agitación, alucinaciones, coma; visión borrosa, trastornos del habla, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia; hiperreflexia inicial, hiporreflexia tardía; convulsiones, trastornos psicomotores, mioclonos, hipotermia, midriasis.

Aparato respiratorio. Depresión respiratoria, edema pulmonar.

Sistema cardiovascular. Taquicardia, hipotensión, a veces hipertensión, trastornos de la conducción con ampliación del complejo QRS; síncope en asociación con paro cardíaco.

Tracto gastrointestinal. Vómitos, retraso del vaciado gástrico, motilidad intestinal reducida.

Función renal. Retención urinaria, oliguria o anuria; retención de líquidos, intoxicación acuosa debida a un efecto semejante al de la hormona ADH.²⁶

Datos de laboratorio. Hiponatremia, posible acidosis metabólica, posible hiperglucemia, aumento de la creatinina fosfoquinasa muscular.²⁷

3.15. Posología

Tabla No. 6 Posología de la carbamacepina en pacientes pediátricos.^{22, 27}

<i>Edad</i>	<i>Dosis</i>	<i>Vía de administración</i>
Niños menores de 4 meses	10-20 mg/kg de peso corporal	oral
Niños hasta 1 año	100- 200 mg	oral
Niños de 1-5 años	200-400 mg diarios	oral
Niños de 6-10 años	400-600 mg diarios	oral
Niños de 11-15 años	600-1000 mg diarios	oral



IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La carbamacepina es un fármaco de primera elección para el tratamiento de las convulsiones parciales y para las tonicoclónicas generalizadas, sin embargo, la administración crónica de carbamacepina puede ocasionar estupor, coma, depresión respiratoria, además de mareos, vértigo, ataxia y visión borrosa, no obstante las reacciones adversas que más se tienen reportadas en la literatura son del tipo gastrointestinal, como lo son la irritación estomacal, náuseas y vómito. Este medicamento conlleva el riesgo de inducir gran toxicidad hepática, de ahí la importancia de llevar a cabo de manera correcta la prescripción y dispensación del mismo. También es importante recopilar, monitorear, e investigar, las reacciones adversas a la carbamacepina así como valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes acerca de dichas reacciones, para identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y de esta manera prevenir el daño en los pacientes.

En diferentes países se han realizado estudios acerca del uso de la carbamacepina, interacciones con otros fármacos y detección de reacciones adversas que este puede ocasionar. Sin embargo, toda la información que se encuentra relativa a este fármaco, está basada en pacientes adultos y ningún estudio está enfocado a pacientes pediátricos, además, desde que se introdujo en México no se ha realizado un estudio en donde se evalúen los aspectos antes descritos. Por ello, la importancia en realizar un estudio de Farmacovigilancia intensivo en pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría, para detectar y evaluar la causalidad de las reacciones adversas más frecuentes presentadas dentro de esta población.



V. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Evaluar las reacciones adversas potenciales a la carbamacepina, en pacientes pediátricos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría.

5.2. Objetivos Particulares

5.2.1. Desarrollar una guía en base al formato oficial del Centro Nacional de Farmacovigilancia para llevar a cabo la farmacovigilancia de la carbamacepina dentro del Instituto Nacional de Pediatría

5.2.2. Elaborar un procedimiento que optimice la información durante la monitorización de reacciones adversas a la carbamacepina y en el que se especifique la manera en como debe ser llenada la guía que será utilizada en el estudio de Farmacovigilancia a la carbamacepina.

5.2.3. Evaluar la frecuencia de reacciones adversas potenciales a la carbamacepina que se identifiquen en los pacientes bajo tratamiento con carbamacepina, en el período comprendido del mes de Noviembre del 2005 a Marzo del 2006.



VI. HIPÓTESIS

La administración crónica de carbamacepina, de acuerdo con lo reportado, en la literatura y estudios realizados en otros países, puede ocasionar, en su mayoría reacciones adversas del tipo gastrointestinal. Por lo que las reacciones adversas que se esperan detectar al prescribir la carbamacepina en pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría serán vómito, náuseas e irritación estomacal. No obstante también puede causar, pero en menor frecuencia estupor, coma y depresión respiratoria, además de mareo, vértigo, ataxia y visión borrosa.¹⁸



VII. MATERIALES

6.1. Recursos humanos y materiales

- Pacientes pediátricos hospitalizados en los diferentes servicios del Instituto Nacional de Pediatría.
- Expediente clínico y hoja de enfermería.
- Guía para llevar a cabo la Farmacovigilancia.

6.2. Tipo de estudio

Estudio Intensivo-transversal de Noviembre del 2005 a Marzo del 2006.

6.3. Criterios de inclusión

Pacientes pediátricos hospitalizados, en los diferentes servicios, como traumatología, neurocirugía y cirugía general del Instituto Nacional de Pediatría que estén bajo tratamiento con carbamacepina, sin importar género, ni edad.

6.4. Criterios de exclusión

Pacientes ambulatorios, y pacientes pediátricos que no estén bajo tratamiento con carbamacepina, así como pacientes con información incompleta o bien, aquellos a los que no se les pueda dar seguimiento dentro del periodo de hospitalización.



VIII. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo este trabajo se elaboró una guía estructurada, específicamente para carbamacepina, con base en el formato oficial del Centro Nacional de Farmacovigilancia. En esta guía se tomaron en cuenta aspectos relevantes sobre los pacientes, que ayudaron a la evaluación de cada uno de ellos, datos como: nombre, edad, peso, farmacoterapia, dosis, etc., La guía fue sometida a evaluación y una vez autorizada por el Laboratorio de Investigación Farmacéutica, se llevó a cabo la Farmacovigilancia de la carbamacepina (la guías se presenta en el Anexo I).

Se efectuaron visitas a los pacientes pediátricos hospitalizados dentro del Instituto Nacional de Pediatría con al finalidad de detectar aquellos que estuviesen bajo tratamiento con carbamacepina. Los pacientes seleccionados fueron entrevistados personalmente y se les aplicó el cuestionario ya autorizado dentro del periodo comprendido de Diciembre del 2005 a Marzo del 2006 (Anexo II). La información recopilada se registró en el formato ya autorizado.

A cada paciente se le dió seguimiento a lo largo de su hospitalización en el Instituto Nacional de Pediatría con la finalidad de tener información relevante durante su estancia. Se recopiló la información directamente del paciente, de la historia clínica, de la hoja de enfermería, y del médico y/o enfermeras.

Se recopiló información de 20 pacientes, se revisó cada uno de los cuestionarios y se determinó la frecuencia de reacciones adversas, estas ultimas se graficaron para obtener una mayor visualización y se evaluó la posibilidad de interacciones farmacéuticas. Se le aplicó el algoritmo de Naranjo a cada uno para poder evaluar la causalidad de las reacciones adversas detectadas. Este método consistio en aplicar una secuencia lógica de 10 preguntas y una escala de calificación que permite al final establecer la causalidad por categorías (Anexo III). Las preguntas se basan en datos relacionados con la historia clínica del paciente, combinando criterios como la relación temporal entre los síntomas y el consumo del medicamento y si el paciente mejoró cuando se suspendió el mismo. Se siguió el avance del paciente durante su estancia en el Instituto.



IX. DIAGRAMA DE FLUJO

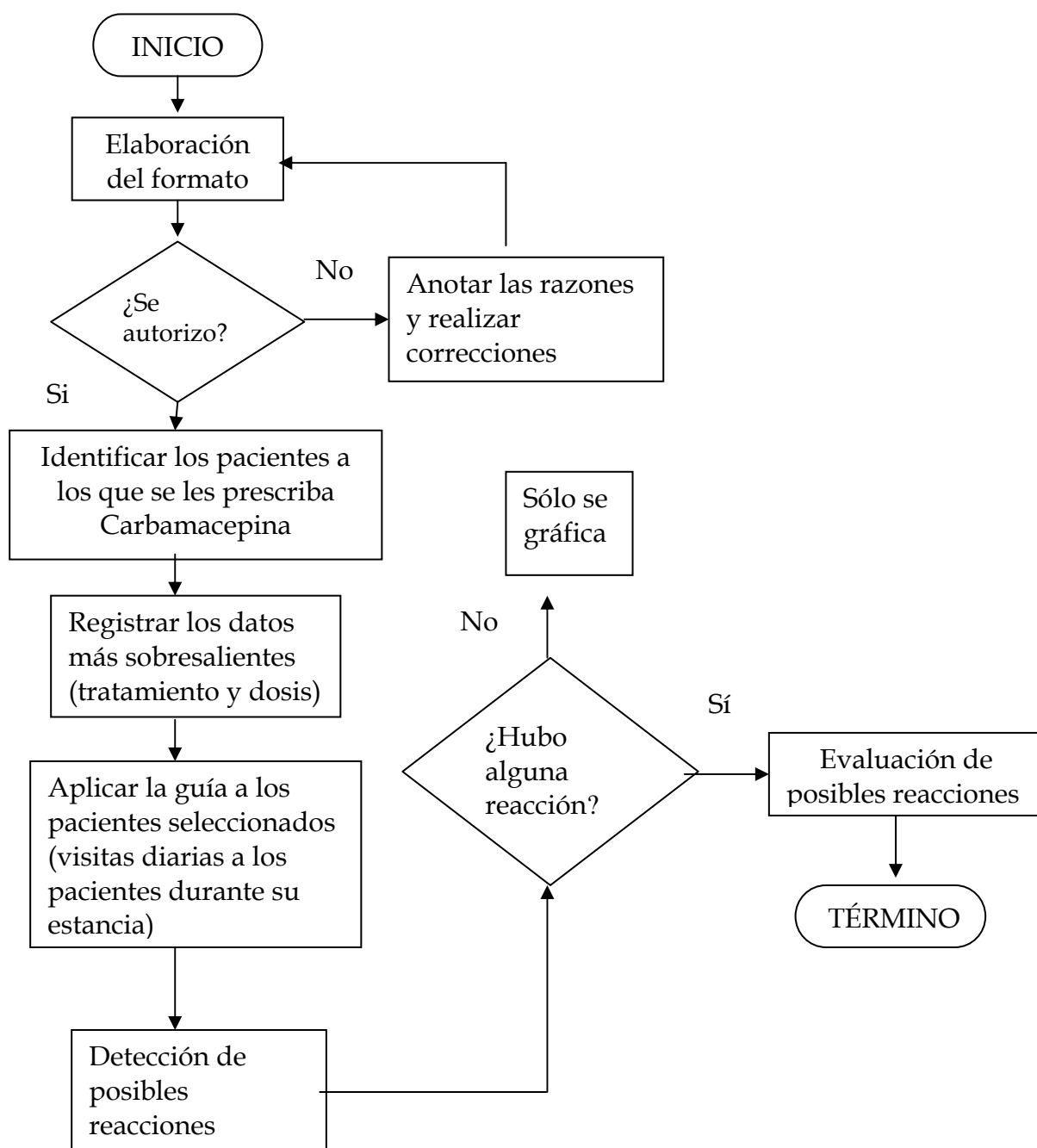


Fig. 8 Diagrama de flujo de la Metodología



X. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Se incluyeron en el estudio 20 pacientes pediátricos de los servicios, de traumatología, neurocirugía y cirugía general del Instituto Nacional de Pediatría a los cuales se les prescribió carbamacepina en su tratamiento. De estos el 55% (11 pacientes) corresponde al género femenino y el otro 45% (9 pacientes) corresponde al género masculino (Tabla No. 7). Existen varios factores de riesgo para desarrollar reacciones adversas a los medicamentos uno de ellos es el género. Según la literatura las mujeres presentan un mayor porcentaje de RAM que los hombres⁵. Las niñas incluidas en este análisis, presentaron un mayor porcentaje de RAM (55.55%), sin embargo no existen datos suficientes para comprobar que las reacciones adversas presentadas se deban al factor género.

Tabla No. 7 Número de pacientes por género que presentaron reacciones adversas

Género	No. Pacientes	%	Número de pacientes presentaron RAM
Femenino	11	55	10
Másculino	9	45	8
Total	20	100	18

En la Figura 9 se presenta una grafica comparativa entre géneros, en ella se muestra la frecuencia con la que presentaron las reacciones adversas. Así también se muestra el total de pacientes que fueron considerados en este estudio.

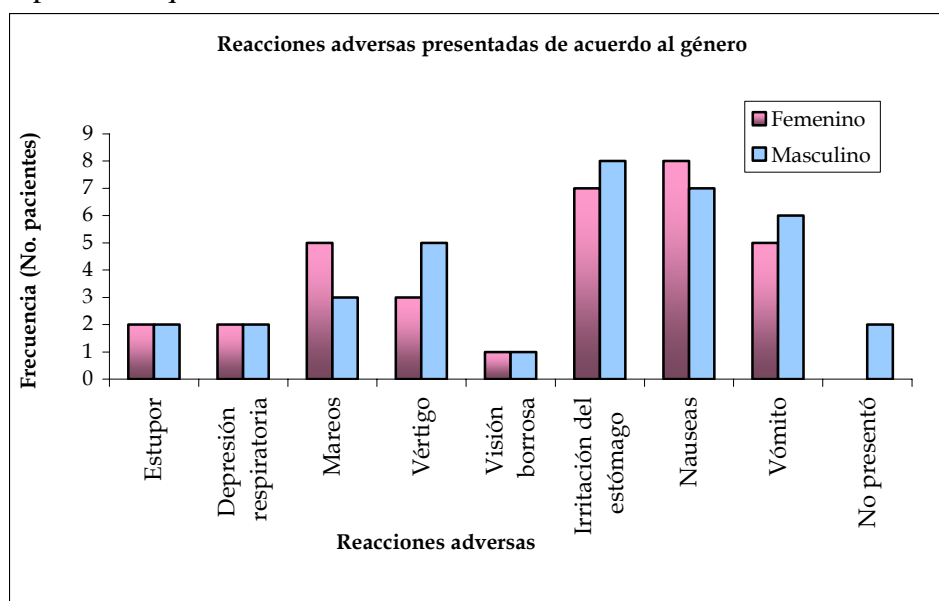


Figura 9. Monitoreo de reacciones adversas presentadas en pacientes pediátricos, hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría, bajo tratamiento con carbamacepina.



Debido a que la población en estudio es completamente pediátrica, no se puede evaluar factor edad, sin embargo en la Tabla No 8 se puede observar que los pacientes de 10 años de edad fueron los que presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas.

Tabla No. 8 Frecuencia de reacciones adversas de acuerdo a la edad de los pacientes

Edad (años)	Frecuencia de reacciones adversas
8	1
9	1
10	4
11	2
12	2
13	2
14	3
15	2
16	1
Total	20

Por otro lado, también fue evaluada la posibilidad de que la carbamacepina interactuara con otro fármaco de la terapéutica de cada paciente, encontrando una interacción medicamentosa en una de las farmacoterapias. La furosemida es de naturaleza diurética y puede causar hiponatremia sintomática, es decir disminución de la concentración de sodio en la sangre, esto puede verificarse mediante un estudio hemático, en donde se cuantifique la cantidad de este ión presente en la sangre (ver Tablas 9 y 10).



Tabla No. 9 Interacciones medicamentosas presentadas en la población infantil masculina de acuerdo a la farmacoterapia de cada paciente

No.	Edad (años)	Farmacoterapia/ Dosis	Interacción medicamentosa
1	10	carbameceptina 5mL Cefalotina 1g Hidrocortisona 100mg Meticorten 5mg Eutirox 200mg Levoticia 100mg Dabex 500mg Metamizol 400mg	NO
2	11	carbameceptina 35mg DFH 35mg Rivotril 4 gotas Cisaprida 2mL Ranitidina 20mg Cefalotina 175mg Dipirona 70mg	NO
3	15	carbameceptina 250mg Prednisolona 200mg	NO
4	10	carbameceptina 200mg Ranitidina 250mg Prednisona 150mg Melox 200mg	NO
5	14	carbameceptina 400mg Eutirox 125mg DDAUP 1 disparo Meticorten 10mg Metamizol 300mg Dabex 250mg	NO
6	13	carbameceptina 150mg DFH 80mg Topiramato 100mg Metoclopramida 5mg Vitamina E 100 UI Aderogyl 1mL Buprenorfina 25mg	NO
7	16	carbameceptina 300mg Clindamicina 150mg Ibuprofeno 100mg Metamizol 110mg Ranitidina 200mg Ceftriaxone	NO
8	9	carbameceptina 100mg Furosemida 270mg Rifampicina 200mg Etambutol 100mg	SI
9	12	carbameceptina 250 mg	*NA

*NA: No aplica

**Tabla No. 10** Interacciones medicamentosas presentadas en la población infantil femenina de acuerdo a la farmacoterapia de cada paciente

No.	Edad (años)	Farmacoterapia/ Dosis	Interacción medicamentosa
1	10	carbameceptina 200mg Ampicilina 500mg Ranitidina 35mg	NO
2	10	carbameceptina 150mg Ranitidina 100mg	NO
3	8	carbameceptina 200mg Digoxina 75mg	NO
4	11	carbameceptina 200mg Metamizol 170mg Stresstabs 120mg Espironolactona 120mg Furosemida 50mg Cefatoxima 350mg	NO
5	8	carbameceptina 150mg	*NA
6	9	carbameceptina 240mg DFH 360mg DFH 40mg	NO
7	15	carbameceptina 300mg Buprenorfina 14µg Nubain 700µg Dipirona 70mg Cefalotina 175mg DFH 120mg Ranitidina 100mg Cisaprida 1mL	NO
8	14	carbameceptina 250mg Ranitidina 200mg	NO
9	14	carbameceptina 240mg DFH 40mg Ranitidina 200mg	NO
10	13	carbameceptina 200mg Metamizol 100mg Cefalotina 300mg Amikacina 100mg Metamizol 50mg	NO
11	12	carbameceptina 250mg	*NA

*NA: No aplica



Ahora bien, a pesar de solo haber encontrado una interacción farmacológica entre la furosemida y la carbamacepina, dentro de las terapéuticas, se pudo observar que en los pacientes con polifarmacia, es decir en pacientes que tenían prescritos en su tratamiento más de dos medicamentos, se presentaron con mayor frecuencia reacciones adversas. El 10 % de la población que no presentó ningún tipo de reacción adversa corresponde a los pacientes que no tenían polifarmacia, es decir pacientes a los que se les prescribió únicamente Carbamacepina como tratamiento.

Tabla No. 11 Cantidad de medicamentos administrados

<i>No. de medicamentos</i>	<i>Frecuencia de reacción adversa</i>	<i>Porcentaje %</i>
Un medicamento	3	15
Dos medicamentos	3	15
Tres medicamentos	5	25
Cuatro medicamentos	1	5
Más de cinco medicamentos	8	40
Total	20	100

Con respecto al factor dosis, en cada caso analizado se llevó a cabo un ajuste de dosis de carbamacepina de acuerdo a la edad y peso de cada paciente, además se utilizaron las dosis recomendadas.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia, sin importar género ni edad, fueron: náuseas con un 75% de frecuencia, irritación del estómago con el 75% de frecuencia y el vómito cuyo porcentaje fue del 55%. La reacción que no fue detectada dentro de la población fue ataxia.

Tabla No. 12 Reacciones presentadas en la población en estudio

<i>Reacciones presentadas</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Estupor	4	20
Depresión respiratoria	4	20
Mareos	8	40
Vértigo	8	40
Ataxia	0	0
Visión borrosa	2	10
Irritación del estomago	15	75
Nauseas	15	75
Vómito	11	55
No presento	2	10
Otras	0	0
No total de Pacientes	20	100



Las náuseas son la sensación que se tiene justamente antes del vómito, este padecer puede preceder al vómito o también puede aparecer aislada. Este reflejo es controlado en su gran mayoría por el bulbo raquídeo.²⁸

Las células quimiorreceptores del bulbo producen las náuseas cuando son estimuladas con ciertas sustancias circulantes, la carbamacepina es una de estas sustancias capaces de activar o estimular la regulación de las náuseas, además la carbamacepina es un fármaco que actúa sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) por medio de la modificación de algunos neurotransmisores, alterando la liberación y captación de estos.²⁴ Es posible que algunos quimiorreceptores, se hayan activado por sustancias presentes en la sangre, en este caso la carbamacepina, y a su vez, haya estimulado la activación de quimiorreceptores específicos situados en el bulbo raquídeo produciendo lo que llamamos vómito. O bien, otra de las razones es que el vómito haya sido causado por la irritación de la mucosa gástrica.²⁴

La carbamacepina, en los pacientes evaluados, generó irritación estomacal; debido a que los demás fármacos, administrados dentro de su terapéutica, fueron suministrados vía intravenosa, se infiere que la carbamacepina fue directamente la causante de dicha irritación.

Las demás reacciones adversas: estupor, depresión respiratoria, mareos, vértigo, visión borrosa, se deben a que la carbamacepina es semejante a la imipramina, un antidepresor, y como tal, causa efectos anticolinérgicos²³. La carbamacepina inhibe tanto la captación como la liberación de norepinefrina en sinaptosomas cerebrales, es decir altera el sistema de la adrenalina en el cerebro²¹ y de ahí que llegue a causar este tipo de efectos.

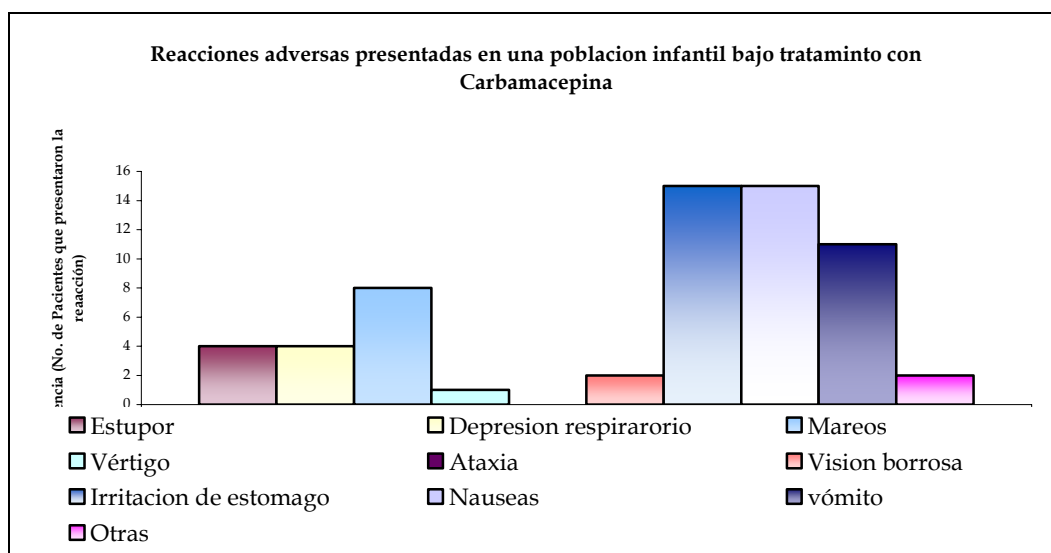


Figura 10. Monitoreo de reacciones adversas presentadas en pacientes pediátricos, hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría, bajo tratamiento con carbamacepina.



La aparición de RAM también pueden deberse al grado de avance de la enfermedad y a la variabilidad biológica de cada paciente, ya que no todos responden de la misma manera a las farmacoterapias.

Al evaluar la relación de causalidad de las sospechas de RAM según el Algoritmo de Naranjo, se obtuvo que el 66.6% de las reacciones presentadas en los 18 pacientes se clasificaron dentro de la categoría Dudosa, al analizar el número total de medicamentos administrados en los pacientes vigilados, la mayoría de éstos (77,8%) tomaron más de tres medicamentos, lo cual relaciona aún más fuertemente que la carbamacepina no necesariamente fue la causa de los efectos adversos. Sin embargo la irritación estomacal, las náuseas y el vómito al ser evaluadas fueron clasificadas como posibles reacciones adversas a causa de la administración de la carbamacepina.

Tabla No. 13 Evaluación de causalidad con el algoritmo de Naranjo

<i>Medicamento</i>	<i>Reacciones adversas</i>	<i>Evaluación de causalidad</i>
carbamacepina	Estupor	Dudosa
	Depresión respiratoria	Dudosa
	Mareos	Dudosa
	Vértigo	Dudosa
	Ataxia	Dudosa
	Visión borrosa	Dudosa
	Irritación del estómago	Posible
	Náuseas	Posible
	Vómito	Posible

Dada la importancia que tiene la salud y el cuidado del paciente pediátrico, el profesional de la salud debe tomar en cuenta estos aspectos al momento de prescribir cualquier medicamento, aspectos tales como la capacidad del fármaco para llegar al sitio de acción, la concentración terapéutica requerida por el paciente, ajustar dosis en caso de ser requerido, las vías de administración disponibles, las más apropiadas, el perfil de efectos adversos y reacciones secundarias, conocimiento acerca de la capacidad de los medicamentos para producir interacciones farmacológicas, de igual manera evaluar el costo del tratamiento para evitar costos excesivos tanto a los familiares como a la Institución.²⁹

Un hecho bien conocido en la actualidad es que la morbilidad deriva del uso clínico de los medicamentos y que en gran medida pueden ser evitables y prevenibles. La detección de los acontecimientos adversos que son prevenibles, especialmente aquellos que causan daño en la salud del paciente son causados por fallos en la prescripción de medicamentos que ocurren en la atención primaria y en la especializada, sin embargo en nuestro país son



escasos los estudios realizados para su prevención es necesaria la difusión de la importancia que tiene la farmacovigilancia en las instituciones de salud y la colaboración de médicos para facilitar la detección de reacciones adversas y prevenirlas.³⁰

El cuestionario aplicado a los pacientes fue de gran utilidad ya que con él se pudo recopilar información básica y detallada la sintomatología que presentó cada paciente en estudio. Además el cuestionario ayudo a detectar a 2 pacientes con alergias a algún tipo de factor ambiental así como a medicamentos, entre los medicamentos a los que más se encontraron alergias fueron del grupo de los antibióticos (ampicilina).³¹

Es importante que los medicamentos que se le administren al paciente sean de uso pediátrico, ya que los errores de medicación pueden ser tres veces mas frecuentes en la población infantil que en los adultos, a fin de evitar daño a la salud del paciente. Por tal motivo es responsabilidad del medico prescribir de manera apropiada de acuerdo a las necesidades clínicas de cada paciente y de los profesionales de la salud intervenir en el proceso de difusión de información.³²



XI. CONCLUSIONES

En el presente estudio de Farmacovigilancia de la carbamacepina realizado dentro del Instituto Nacional de Pediatría, se evaluaron 20 pacientes pediátricos, 55% corresponden al género femenino y el otro 45% al género masculino. De la población total el 90% presentó reacciones adversas, las de mayor frecuencia fueron principalmente; náuseas (frecuencia del 75%), irritación estomacal (frecuencia de 75%) y vómito (frecuencia del 55%). Las reacciones con menor frecuencia fueron; estupor (20%), depresión respiratoria (20%), mareos (40%), vértigo (40%) y visión borrosa (10%).

Se detectó solo una interacción carbamacepina-furosemida en un paciente. Es posible que las reacciones adversas presentadas, sean atribuidas a la terapia múltiple existente en todos los pacientes, ya que el 10% de la población en estudio que no presentó ningún tipo de reacción adversa fue aquella población a la que solo se le prescribió la carbamacepina.

Además en el análisis de causalidad se obtuvo que el 66.6% de las reacciones presentadas en los 18 pacientes se clasificaron dentro de la categoría Dudosa, lo cual relaciona que la carbamacepina no necesariamente fue la causa de los eventos adversos. Sin embargo la irritación estomacal, las náuseas y el vómito al ser evaluadas fueron clasificadas como posibles reacciones adversas a causa de la administración de la carbamacepina.

Es importante llevar a cabo programas de Farmacovigilancia de la carbamacepina para poder detectar a tiempo reacciones no deseadas al medicamento, que obstaculicen o deterioren la integridad física de los pacientes.



XII. RECOMENDACIONES

Llevar a cabo el análisis de los factores de riesgo, ya que estos también juegan un papel importante dentro de la tarea de farmacovigilancia.

Con base en el estudio realizado, se considera importante mantener un sistema en el cual se detecten reacciones adversas a medicamentos a nivel hospitalario, ya que de esta manera se podrá contar con más información sobre la carbamacepina y de los medicamentos que se comercialicen en el país. Por ello se recomienda que en México, al igual que otros países, se mantenga el Programa Permanente de Farmacovigilancia, en el cuál el profesional de la salud envíe la notificación acerca de las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia y estos a su vez proporcionen información actualizada sobre dichas reacciones adversas a los Profesionales de la Salud.



XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez, B. L. **Farmacovigilancia I. El inicio.** Rev. Med IMSS 2004; 42 (4): 327-329.
2. Hogerzeil, Hans. **La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos.** Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Organización Mundial de la Salud 2004.
3. García R, Haro G. **Consideraciones generales sobre la Farmacovigilancia.** Rev Med IMSS, 2002;40: 173-179.
4. Enriquez R, González P. **Hacia una política farmacéutica integral para México.** Mexico D.F., Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; 2005.
5. **Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the Paediatric Population** Emea/Chmp/Phvwp/235910/2005-Rev.1 emea 2007.
6. Guille, P. A. **Programa de Farmacovigilancia o detección temprana y oportuna de efectos adversos en el Instituto Nacional de Pediatría.** Acta Pediátrica Mexicana 1996, 19(2); 76-81.
7. Rodríguez, B. L. **Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos.** Rev. Med IMSS 2004; 42 (5): 419-42329.
8. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002. **Instalación y operación de la Farmacovigilancia.** Diario Oficial; Noviembre 2004.
9. Naranjo CA., Busto UE. Souich P editores. **Métodos en farmacología clínica; Reacciones adversas a los medicamentos e interacción entre medicamentos.** Organización Panamericana de la Salud, 1992:266-290, 330-410.
10. Gómez O., L. M. Amaya Ch., A. Generalidades acerca de la Farmacovigilancia.
11. Hartzema G. A. and Martini N., 2003. **Pharmacoepidemiology: the Role of the Clinical Pharmacist** Pharmacist. Contemporary Pharmacy Issues, pp 1-29. Informe Técnico N425. Organización Mundial de la Salud, 2000.
12. Vigilancia Farmacológica Internacional. **Función del Hospital.** OMS. Ginebra, Suiza, pp 1-7 Katzung, M. **Farmacología básica y clínica.** 8ª ed. México: El Manual Moderno, 2002;451-459 y 1153-1160
13. Naranjo CA., Busto U. séller EM. Y col. **A method for estimating the probability of drug reactions.** Clin Pharmacol Ther; August 1983; 30(2): 239-245.



14. Bevan, J. **Fundamentos de Farmacología**. 2ª ed México DF.: Harper & Row Latinoamericana, 1982; 110-115.
15. Melmon and Morelli's, **Clinical Pharmacology Basic Principles in therapeutics**. 3ª ed. 1992; 135-152.
16. Bowman W. C. **Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas aplicaciones clínicas**. 2ª ed. México D.F.: Interamericana, 1984;18.22-18.29.
17. Mycek, M. J. **Farmacología**. 2ª ed. México D.F.: Mc Graw-Hill, 2004; 172-177.
18. Gram, L. Dam. **Epilepsia**. Buenos Aires Argentina: Médica Panamericana, 1945
19. Martín, V. Alfonso. **Farmacología Fundamental**. Madrid España: McGraw-Hill Interamericana, 2003
20. Goodman & Gilman. **Las bases farmacológicas de la terapéutica** 9ª ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 1996; (1): 456-528.
21. Matthews, S. J., et al. **Manual clínico de reacciones adversas a medicamentos**. Barcelona España: Ediciones MEDICI, S. A., 1988; 123-127.
22. Remington, A. **Farmacología** 19ª ed. Tomo II Buenos Aires Argentina; Medica Panamericana, 1998.
23. . **Guía de Farmacovigilancia para el Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas / Eventos Adversos Espontáneos** Guía elaborada por: Asociación Mexicana de Farmacovigilancia.
24. Aguirre C., García M. y Rodríguez-Sasiaín J. M. **Farmacovigilancia en la Comunidad**. Madrid España, 1999
25. LIBURUKIA - 5 ZK / 2003KO MAIATZA Volumen 11 - Nº 5 / Mayo 2003.
26. Godoy, D et al., **Intoxicación aguda grave con carbamacepina**. Rev. Neurocirugía. Buenos Aires 2000; 5(2-3):69-73.
27. Feria V. **Epilepsia** 2ª ed. México: Trillas, 1986;74-79 y 140-155.
28. Ganong F. W. **Fisiología médica**. 19ª ed. México D.F.: Manual Moderno, 2004;201, 240-244 y 257-258.



29. Meyers Frederik H. **Manual de Farmacología clínica**. 3ª ed. México DF.: El manual moderno S. A., 1987; 349-351.
30. Otero Lopez MJ, Alonso **Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario**. *Farm Hosp. (Esp)* 2006; 30 (3): 161-170.
31. Organización Mundial de la Salud. **La OMS insiste en la necesidad de velar por la seguridad de los medicamentos de uso pediátrico**. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; septiembre, 2007.
32. Peralta F. **Reacciones adversas medicamentosas, valoración clínica**. Madrid España: Ediciones Díaz de Santos; 2001.



XVI. ANEXOS
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
***ZARAGOZA* UNAM**
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS



Instructivo para el llenado del formato de Farmacovigilancia		
NÚMERO DE REVISIÓN 0	CÓDIGO ICIM-FESZ-008	TIPO DE COPIA Controlada
FECHA DE REVISIÓN	FECHA DE EMISIÓN 9-Febrero-2006	PAGINACIÓN 1 de 9



CONTENIDO

1. ÍNDICE
2. OBJETIVO
3. ALCANCE
4. FORMATOS REQUERIDOS
5. DEFINICIONES
6. RESPONSABILIDADES
7. DESARROLLO
8. HISTORIAL DE CAMBIOS
9. FORMATO DE CAMBIOS
10. FORMATO DE LISTA DE DISTRIBUCIÓN

ELABORÓ Q.F.B. Idalia Ortega Figueroa FECHA 9-Febrero-2006	REVISÓ FECHA	EMITIÓ FECHA
Esta información es confidencial y de uso exclusivo del CIM del INP-FESZ. Queda prohibido cualquier tipo de reproducción parcial o total por cualquier medio, sin autorización escrita del responsable del centro.		

FCIM-FESZ-001



ANEXO II



Instructivo para el llenado del formato de Farmacovigilancia			
NÚMERO DE REVISIÓN	CÓDIGO	TIPO DE COPIA	PAGINACIÓN
0	ICIM-FESZ-008	Controlada	2 de 9



2. OBJETIVO

Establecer la forma correcta para llevar acabo el llenado del formato de farmacovigilancia FCIM-FESZ-008.

3. ALCANCE

Este instructivo aplica para el llenado del formato FCIM-FESZ008 de Farmacovigilancia, que se utiliza para aplicar cuestionarios a los pacientes que estén bajo tratamiento con la carbamacepina, dentro del Instituto Nacional de Pediatría.

4. FORMATOS REQUERIDOS.

- 4.1 FCIM-FESZ-001. “Formato para el encabezado y pie de página de la carátula de un documento.”
- 4.2 FCIM-FESZ-002. “Formato para el encabezado y pie de página de un documento.”
- 4.3 FCIM-FESZ-003. “Formato de cambio.”
- 4.4 FCIM-FESZ-004. “Formato de lista de distribución.”

5. DEFINICIONES

Documento: Información y su medio de soporte.

Formato: Medio para identificar el estado de Inspección y prueba y/o actividades.

Instructivo: Documento en el que se definen detalladamente las acciones que se ejecutan, su secuencia y el responsable de su ejecución para desarrollar una tarea específica.

Esta información es confidencial y de uso exclusivo del CIM del INP-FESZ. Queda prohibido cualquier tipo de reproducción parcial o total por cualquier medio, sin autorización escrita del responsable del centro.

FCIM-FESZ-002



Instructivo para el llenado del formato de Farmacovigilancia			
NÚMERO DE REVISIÓN	CÓDIGO	TIPO DE COPIA	PAGINACIÓN
0	ICIM-FESZ-008	Controlada	3 de 9



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

Reacción adversa. 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.

6. RESPONSABILIDADES

6.1 De los usuarios del formato FCIM-FESZ-008: Conocer y aplicar este instructivo de llenado en el documento FCIM-FESZ-008 llevar a cabo su llenado con honestidad y de una manera clara.

6.2 Del responsable del Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza: Verificar que se hayan llenado correctamente los documentos FCIM-FESZ-008 así mismo verificar que en el llenado se haya seguido este instructivo.

7. DESARROLLO

7.1 En el número 1 del formato FCIM-FESZ-008 se colocan en primer instancia los datos del paciente.

- Se comenzará por escribir el apellido paterno seguido el materno y al final el nombre del paciente.
- Después, se anotará la fecha de nacimiento, primero el año, seguido del mes y finalmente el día de nacimiento.
- Posteriormente se coloca la edad, en donde se debe especificar la edad con años (en niños menores de un año, especificar los meses).
- En la parte en donde se pide el peso se deberá anotar en kilogramos, haciendo referencia a los gramos en el caso de infantes, expresados en decimales (Ej. 5.500 kg).

Esta información es confidencial y de uso exclusivo del CIM del INP-FESZ. Queda prohibido cualquier tipo de reproducción parcial o total por cualquier medio, sin autorización escrita del responsable del centro.



Instructivo para el llenado del formato de Farmacovigilancia			
NÚMERO DE REVISIÓN	CÓDIGO	TIPO DE COPIA	PAGINACIÓN
0	ICIM-FESZ-008	Controlada	4 de 9



- Para especificar el Sexo se deberá seleccionar y marcar la opción que corresponda (F= Femenino / M= Masculino). La Estatura Deberá referirse en centímetros (Ej. 175 cm, en lugar de 1.75 metros)

7.2 En el número 2 del formato FCIM-FESZ-008 se pide la información más relevante sobre el medicamento en estudio, la carbamacepina.

- Este apartado empieza colocando el nombre genérico del medicamento completo y correctamente escrito.
- La vía de administración deberá ser señalada en la casilla correspondiente a la ruta de administración del(os) fármaco(s). (Ej.: oral, intramuscular, IV, etc.).
- En la casilla de forma farmacéutica debe colocarse la presentación farmacéutica en la que el medicamento ha sido administrado al paciente. Dentro de este punto es necesario indicar la dosis diaria, especificando intervalos de administración y tiempo de la misma. Ej. 1 cápsula de 350 mg cada 12 h durante 10 días.
- En la casilla de Fecha de administración se deberá indicar la fecha de la administración del tratamiento en que el paciente inició y terminó el tratamiento con la carbamacepina. En caso de que el tratamiento continúe al momento del reporte, especifique “Continúa”, en la casilla correspondiente a la fecha de terminó de tratamiento. En caso de desconocer las fechas de inicio y terminó éstas deberán especificarse con signos de interrogación, considerando además que entre mayor cantidad de datos se proporcionen en este rubro será mejor la calidad de información para evaluar causalidad.

7.3 En el número 3 del formato FCIM-FESZ-008 se colocará la información con respecto a la farmacoterapia que lleva el paciente.

- Se anotará en los espacios correspondientes el nombre genérico de los medicamentos que el paciente estaba recibiendo. Si se requiere espacio adicional al proporcionado anexar una hoja con la información pertinente.
- En la casilla correspondiente a dosis se deberá anotar la dosis (en unidades) administrada, describirla y anotar intervalo diario.
- La Vía de administración debe señalarse siempre. (Ej.: Oral, subcutánea, etc.) y anotar la vía de acuerdo a cada medicamento.

Esta información es confidencial y de uso exclusivo del CIM del INP-FESZ. Queda prohibido cualquier tipo de reproducción parcial o total por cualquier medio, sin autorización escrita del responsable del centro.



Instructivo para el llenado del formato de Farmacovigilancia			
NÚMERO DE REVISIÓN	CÓDIGO	TIPO DE COPIA	PAGINACIÓN
0	ICIM-FESZ-008	Controlada	5 de 9



- En la casilla de Fechas se deberá indicar la fecha de la administración del tratamiento en que el paciente inicio y terminó el tratamiento con cada medicamento. En caso de que el tratamiento continúe al momento del reporte, especifique “Continúa”, en la casilla correspondiente a la fecha de término de tratamiento. En caso de desconocer las fechas de inicio y término éstas deberán especificarse con signos de interrogación, considerando además que entre mayor cantidad de datos se proporcionen en este rubro será mejor la calidad de información para evaluar causalidad. Registre el motivo o enfermedad por la cual se le prescribieron cada medicamento en la casilla de Motivos de Prescripción.

7.4 En el número 4 del formato FCIM-FESZ-008 se deberán indicar los datos de la reacción adversa.

- Inicio de la reacción. La fecha en la que el primer signo ó síntoma de la reacción apareció en el sujeto, deberá reportarse comenzando por anotar el día, mes y año. (usando: dd/mmm/aaaa).
- Reacciones presentadas. En esta sección deberán señalarse con un tache aquellas reacciones que el paciente considere que haya presentado.
- En la casilla de Observaciones se puede Proporcionar una breve descripción de las circunstancias alrededor del evento, cronología de los signos, síntomas y detalles clínicos cuando se disponga de la información: resultados de procedimientos diagnósticos, resultados de estudios de laboratorio, etc., reportados en unidades internacionales. con los rangos de normalidad y las fechas de resultados, resultados de autopsia (especificar si se desconocen) y otros detalles del caso. Especificar el tratamiento y/o medidas que se utilizaron para contrarrestar el efecto adverso (contramedidas) y respuesta del paciente a las mismas. Si no se tiene espacio suficiente para toda la información proporcionada por el notificador, puede usarse una hoja por separado.

Esta información es confidencial y de uso exclusivo del CIM del INP-FESZ. Queda prohibido cualquier tipo de reproducción parcial o total por cualquier medio, sin autorización escrita del responsable del centro.



Instructivo para el llenado del formato de Farmacovigilancia			
NÚMERO DE REVISIÓN	CÓDIGO	TIPO DE COPIA	PAGINACIÓN
0	ICIM-FESZ-008	Controlada	6 de 9



- 7.5 En el punto número 5 del formato FCIM-FESZ-008 que lleva por título información adicional consta de cinco preguntas abiertas.
- En la primer pregunta se debe tachar con una X si padece o no de alguna enfermedad en caso de que la respuesta sea sí debe especificarse la enfermedad y escribirse el tratamiento farmacológico que lleva en caso de que lo lleve.
 - En la segunda pregunta se debe tachar con una X si consumió o no algún medicamento antes de llegar al INP en caso de que la respuesta sea afirmativa debe especificarse el medicamento con el nombre genérico.
 - En la tercera pregunta se debe tachar con una X si el paciente padece o no de alguna alergia en caso de que la respuesta sea afirmativa debe especificarse la alergia.
 - En la última pregunta debe detallarse si ha habido mejoría o no.

Esta información es confidencial y de uso exclusivo del CIM del INP-FESZ. Queda prohibido cualquier tipo de reproducción parcial o total por cualquier medio, sin autorización escrita del responsable del centro.



Instructivo para el llenado del formato de Farmacovigilancia			
NÚMERO DE REVISIÓN	CÓDIGO	TIPO DE COPIA	PAGINACIÓN
0	ICIM-FESZ-008	Controlada	7 de 9



8. HISTORIAL DE CAMBIOS

Motivo del cambio	Descripción	Fecha de revisión	Número de revisión

Esta información es confidencial y de uso exclusivo del CIM del INP-FESZ. Queda prohibido cualquier tipo de reproducción parcial o total por cualquier medio, sin autorización escrita del responsable del centro.



Instructivo para el llenado del formato de Farmacovigilancia			
NÚMERO DE REVISIÓN	CÓDIGO	TIPO DE COPIA	PAGINACIÓN
0	ICIM-FESZ-008	Controlada	8 de 9



9. FORMATO DE CAMBIOS

Fecha de propuesta del cambio / /

Nombre del que propone el cambio _____

Motivo del cambio: _____

Descripción de la propuesta de cambio: _____

Firma

Fecha / /

Esta información es confidencial y de uso exclusivo del CIM del INP-FESZ. Queda prohibido cualquier tipo de reproducción parcial o total por cualquier medio, sin autorización escrita del responsable del centro.



Instructivo para el llenado del formato de Farmacovigilancia			
NÚMERO DE REVISIÓN	CÓDIGO	TIPO DE COPIA	PAGINACIÓN
0	ICIM-FESZ-008	Controlada	9 de 9



10. FORMATO DE LISTA DE DISTRIBUCIÓN

Esta información es confidencial y de uso exclusivo del CIM del INP-FESZ. Queda prohibido cualquier tipo de reproducción parcial o total por cualquier medio, sin autorización escrita del responsable del centro.



Formato de Farmacovigilancia			
NÚMERO DE REVISIÓN	CÓDIGO	TIPO DE COPIA	PAGINACIÓN
0	FCIM-FESZ-008	Controlada	1 de 2

1. Datos del Paciente						
Nombre	Fecha de nacimiento	Edad	Sexo		Estatura(cm)	Peso (Kg)
	AÑO MES DÍA	AÑOS MESES	F	M		
2. Información sobre el medicamento en estudio (carbamacepina)						
Nombre Genérico	Vía de administración	Forma farmacéutica	Dosis	Fecha de administración		
				Inicio	Término	
				DÍA MES AÑO	DÍA MES AÑO	
3. Farmacoterapia						
Medicamento	Dosis	Vía de administración	Fechas			Motivo de Prescripción
			Inicio	Término		
			DIA MES AÑO	DIA MES AÑO		
4. Datos de la Reacción Adversa						
Inicio de la reacción			Reacciones presentadas		Observaciones	
DIA	MES	AÑO	Estupor (Disminución de la actividad de las funciones intelectuales, acompañada de cierto aire o aspecto de asombro o de indiferencia) () Depresión Respiratoria () Mareos () Vértigo () Ataxia (sin coordinación de movimientos) () Visión borrosa () Irritación en el estomago () Nauseas () Vómito () Otras () ¿Cuáles?_____			

Esta información es confidencial y de uso exclusivo del CIM del INP-FESZ. Queda prohibido cualquier tipo de reproducción parcial o total por cualquier medio, sin autorización escrita del responsable del centro.



Formato de Farmacovigilancia			
NÚMERO DE REVISIÓN	CÓDIGO	TIPO DE COPIA	PAGINACIÓN
0	FCIM-FESZ-008	Controlada	2 de 2



5. Información adicional
1. ¿Padece alguna otra enfermedad y lleva algún tratamiento? Si No ¿Cuál?
2. ¿Consumió algún medicamento antes de su visita al INP? Si No ¿Cuál?
3. ¿El paciente padece alguna alergia? Si No ¿Cuál?
4. A partir de la terapia farmacológica ¿Ha observado algún cambio o el paciente ha manifestado algún síntoma?. Explique

Esta información es confidencial y de uso exclusivo del CIM del INP-FESZ. Queda prohibido cualquier tipo de reproducción parcial o total por cualquier medio, sin autorización escrita del responsable del centro.



ANEXO III
ALGORITMO DE NARANJO Y COLS. (APS)

Para evaluar la causalidad de una reacción adversa a medicamento, empleando este método, es necesario contestar las preguntas que se señalan a continuación y asignar los puntajes que se indican:

	Sí	No	No se sabe	Puntaje
1. ¿Hay informes previos concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿La reacción mejoró cuando se suspendió el medicamento o se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	-1	0	
5. ¿Hay causas alternativas (además del fármaco) que pudieran por sí solas, haber causado la reacción?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción cuando se administró en placebo?	-1	+1	0	
7. ¿El medicamento se detectó en la sangre (u otro fluido en concentraciones tóxicas)?	+1	0	0	
8. ¿La reacción fue más severa cuando se aumentó la dosis o menos severa cuando se disminuyó?	+1	0	0	
9. ¿El paciente ha tenido una reacción similar con el mismo medicamento u otros similares?	+1	0	0	
10. ¿El evento adverso fue confirmado por medio de una evidencia objetiva?	+1	0	0	

Categoría Puntaje

Probada: ≥ 9

Probable: 5-8

Posible: 1-4

Dudosa: ≤ 0

* Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. et al., A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:239