



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**Detección de reacciones adversas secundarias a
interacciones medicamentosas en pacientes del servicio
de pediatría del Hospital Central Norte de PEMEX**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dra. Larissa López Pérez

TUTOR DE TESIS:

DR. JORGE ESCORCIA DOMÍNGUEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. FRANCISCO JAVIER ZAMORA GARCÍA



MEXICO. D.F. JULIO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LOPEZ
DIRECTOR HCSAE**

**DR. JORGE ZEPEDA ZARGOZA
DIRECTOR HCN**

**DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION HCSAE**

**DR EDGAR BUSTILLOS ALAMILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION HCN**

**DRA. ANA ELENA LIMON ROJAS
JEFA DEL SERVICIO Y PROFESORA TITULAR DEL
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA DE
PETROLEOS MEXICANOS**

DR. FRANCISCO JAVIER ZAMORA GARCIA
ASEOSOR DE TESIS

DR. JORGE ESCORCIA DOMINGUEZ
TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mi Familia:

Mis padres Martha Rita Pérez Cisneros y Ramón Ismael López Hernández por su amor, paciencia y apoyo incondicional, por compartir conmigo mis logros y fracasos, confiaron siempre en mí e hicieron que después de mis caídas me levantara y siguiera adelante, se los agradezco porque es por ustedes que acepté mis defectos y virtudes y me convertí en la persona que soy hoy en día.

A mi hermano Omar Vladimir y mis primos Edgar y Nora Pérez Lezama por haber convivido y compartido conmigo maravillosos momentos a lo largo de la residencia.

A mis Amigas:

Lucía Sánchez, Cinthya Anaya, Laura García, Cinthia Armentay Alejandro Rojas por apoyarme y aconsejarme durante la carrera y por haberme permitido compartir con ellos llantos, alegrías, enojos, y buenas experiencias.

A mis Maestros:

Dra. Ana Elena Limón Rojas, Dr. Francisco Javier Zamora, Dr. Jorge Escorcia Domínguez, Dra. Angélica Hernández Pérez, Dr. Gregorio E. Cano González, Dr. Raymundo Hernández Chávez, Dr. Sergio Rodríguez Gutiérrez, Dra. Patricia Meza Sanabria, Dra. Adriana Elena Jaimes González, Dr. Wakida, Dr. Orihuela, Dr. Francisco Luna, Gustavo Castrejón, Dra. Patricia Galindo, Dra. Aurora Valdivia, Dr. Risco, Dra. Sofía Peña, Dr. Antelmo Martínez, Dra. Xochitl Ramírez, Dr. Antonio Sánchez, Dra. Yara Yep, Dra. Teresa Camacho, Dr. Jorge Felipe, por sus experiencias y conocimientos compartidos, además de enseñanza y amistad brindada, les agradezco de todo corazón porque todos ustedes me formaron como pediatra e hicieron realidad mi sueño. Los respeto y admiro y que dios los bendiga.

INDICE

TITULO.....	5
MARCO TEORICO	6-20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
JUSTIFICACION.....	21
OBJETIVOS.....	22
HIPOTESIS.....	24
METODOLOGIA.....	24
VARIABLES.....	24-26
RESULTADOS	27-32
DISCUSION.....	33-34
CONCLUSION.....	35
BIBLIOGRAFIA.....	36-38

TITULO DEL TEMA

Detección de reacciones adversas secundarias a interacciones medicamentosas pacientes del servicio de pediatría del Hospital Central Norte de PEMEX

MARCO TEORICO

Definición

Interacción medicamentosa como objetivo de este estudio se definió como toda aquella modificación que se produce sobre la farmacocinética, el mecanismo de acción o el efecto de un fármaco, debido a la administración concomitante de otros fármacos.¹

Existen otras definiciones como:

La respuesta clínica o farmacológica que aparece tras la administración de una combinación de fármacos, distinta de la esperada, cuantitativa o cualitativamente, a partir de los efectos conocidos de cada uno de los fármacos administrados por separado.²

La aparición de una modificación mensurable (en intensidad o duración) del efecto de un fármaco (“objeto”) producida por la administración previa, posterior o conjunta de otro fármaco (“desencadenante”). En ocasiones esta interacción es bidireccional. Puede también definirse, utilizando una expresión matemática, como aquella situación en la que el efecto combinado de dos fármacos es superior o inferior a la suma algebraica de sus efectos individuales.²

Clasificación de las interacciones medicamentosas³

Se clasifican de acuerdo a su significancia clínica en:

- **Interacciones de significancia clínica alta o mayor :**
 - Interacción bien documentada
 - Resulta peligrosa para la vida del paciente
 - Antagoniza notablemente la respuesta farmacológica.
- **Interacciones de significancia clínica moderada:**
 - Interacción que necesita más estudios que la soporten
 - Posibles efectos sobre la salud del paciente y terapéutico son pocos.
- **Interacciones de significancia clínica baja:**
 - Interacción en la cual existe escasa bibliografía
 - Posibles efectos sobre la salud del paciente son remotos
 - Probabilidad de interacción es baja

Las interacciones pueden clasificarse de diferentes formas: según las consecuencias de la interacción, el sitio de la interacción o el mecanismo por el que se produce la misma.³

Consecuencias de la interacción medicamentosa

Las interacciones medicamentosas, según las consecuencias de la interacción se clasifican en beneficiosas o adversas.⁴

Se habla de *interacción beneficiosa* cuando se observa un incremento de la efectividad terapéutica, como sucede con la combinación de fármacos en el tratamiento del cáncer, hipertensión, angina, o cuando disminuye las toxicidades, como se observa cuando se asocian metoclopramida o fenotiacinas más antihistamínicos H1, que reducen los efectos extrapiramidales de los anti D2, vasodilatadores más betabloqueadores.⁴

Se habla de *interacción adversa* cuando la misma disminuye la eficacia terapéutica, como ocurre cuando se administra quinidina y esta disminuye el efecto analgésico de la codeína, inhibiendo el metabolismo de codeína a morfina, o cuando aumenta las toxicidades, como ocurre cuando se administra etanol con depresores del SNC.⁴

Sitio de la interacción medicamentosa

Las interacciones medicamentosas según el sitio de la interacción se clasifican en *externas*, para hacer referencia a las incompatibilidades fisicoquímicas en las mezclas de administración endovenosa por precipitación o inactivación, o *internas* que son las que ocurren en el tracto gastrointestinal (GI), en el hígado o en el sitio de acción de la droga.⁴

Mecanismo de producción de la interacción medicamentosa

Según el mecanismo de producción, las interacciones medicamentosas se clasifican en:

a) Interacciones *de carácter farmacéutico*.

Se refieren a incompatibilidades físicoquímicas que impiden mezclar dos o más fármacos en la misma solución.⁵

b) Interacciones de *carácter farmacocinético*: Se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.⁵

c) Interacciones de *carácter farmacodinámico*: Son las debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector originando fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. La interacción puede estar a nivel del receptor (antagonismo, hipersensibilización, desensibilización), o a nivel de los procesos moleculares subyacentes a la activación de los receptores, o a nivel de sistemas fisiológicos distantes que se contrarrestan o contraponen entre sí.⁵

Factores que favorecen la aparición de interacciones medicamentosas

El riesgo real de que se desarrolle una interacción farmacológica con repercusión clínica es difícil de establecer, por tanto, será necesario poder identificar en lo posible aquellas situaciones clínicas o aquellos factores que puedan facilitar su aparición. Para su descripción se pueden agrupar en aquéllas que dependen de las características de los propios medicamentos y en las que dependen del paciente o derivan de una situación clínica determinada.⁶

Dependientes del Fármaco: características físico-químicas, dosis del fármaco, fármacos con elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas, utilización de inductores o inhibidores enzimáticos, fármacos de estrecho margen terapéutico, características farmacocinéticas, características farmacodinámicas.⁶

Dependientes del paciente: automedicación, edad avanzada, enfermedades crónicas de curso inestable. enfermedades cuyo control depende esencialmente de un tratamiento farmacológico, fármacos utilizados en situaciones clínicas de alto riesgo, Insuficiencia renal y hepática graves, aparición de enfermedades intercurrentes que requieren la aplicación de un nuevo tratamiento sobre otro ya instaurado.⁶

Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas adversas

Teóricamente, las posibilidades de interacción entre los fármacos son muy elevadas, sin embargo, la frecuencia de aparición de las interacciones entre fármacos, ya sean beneficiosas o perjudiciales (adversas), de importancia clínica es muy difícil de cuantificar.⁷

Se estima que las interacciones pueden representar cerca del 7% de todas las reacciones adversas en pacientes hospitalizados y el 0.2% de las graves. La probabilidad de que aparezcan se relaciona directamente con el número de medicamentos que recibieron los pacientes, de forma que la prevalencia sería del 3- 5% en aquellos que toman menos de 5 medicamentos y aumentaría al 20% en los que reciben entre 10 y 20. Si se tiene en cuenta el elevado número de fármacos que consumen los pacientes hospitalizados, puede tenerse una idea del riesgo que se corre en estas situaciones. Las interacciones farmacológicas pueden representar el 1% del total de las hospitalizaciones y el 2% de los pacientes ingresados por enfermedades agudas pueden presentar reacciones adversas por interacciones.⁷

Mecanismos de producción de las interacciones entre fármacos

Las interacciones medicamentosas entre dos o más fármacos se producen cuando se añade un fármaco a una pauta terapéutica o cuando se retira uno que ya se estaba administrando. Muchos de los fármacos que interaccionan no lo hacen por un solo mecanismo, sino por dos o más que actúan coordinadamente, aunque para una mayor claridad la mayoría de los mecanismos se considerarían como si ocurrieran de forma aislada. Para efectos prácticos, los mecanismos de las interacciones medicamentosas pueden clasificarse en tres grandes grupos: de carácter farmacéutico, farmacocinético y farmacodinámico.⁷

Independientemente del mecanismo o mecanismos que faciliten la aparición de una interacción, uno de los factores más importantes a considerar, es su curso temporal, es decir, cuando es previsible que uno de los fármacos pueda modificar de alguna manera el efecto del otro. Cuando se analiza la secuencia temporal de una interacción, deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos: 1) el momento de aparición de la interacción (cuándo puede ser detectada por primera vez), 2) el momento en el que se presenta el máximo efecto de la interacción, 3) el momento en el que el paciente puede experimentar clínicamente la interacción como un efecto adverso, y 4) el tiempo necesario para que desaparezcan los efectos de la

interacción. El conocimiento de la secuencia temporal permitirá establecer el momento más adecuado para realizar la monitorización de la posible interacción.⁷

Una valoración correcta de la secuencia temporal en que puede aparecer una interacción adversa determinada ayudará a reducir las posibilidades de que esta aparezca, evaluar su magnitud y controlar sus consecuencias.⁷

Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas (llamadas ADME) son aquellas en las que los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco resultan modificados por la administración concomitante de otro u otros fármacos.⁹

Por lo tanto, un adecuado conocimiento de las características farmacocinéticas de los medicamentos es una herramienta útil para intentar conseguir una interacción cuyos efectos pueden ser beneficiosos o para intentar evitar el desarrollo de una interacción adversa.⁹

En general las interacciones medicamentosas pueden dar lugar como resultado toxicidad o falta de eficacia. Las manifestaciones de toxicidad pueden ir de leves y poco relevantes hasta serias. Lo anterior dependerá de la característica de la persona y de los fármacos involucrados. Los pacientes que presentan padecimientos graves, o la administración de medicamentos con márgenes de seguridad estrechos son factores que favorecen la aparición de interacciones medicamentosas de mayor riesgo.¹⁰

Definición de las reacciones adversas medicamentosas

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) como todo efecto nocivo, no intencionado e indeseable que aparece en pacientes tras administrar fármacos a dosis profilácticas, diagnósticas o terapéuticas.¹²

Esta definición excluye fallos terapéuticos, sobredosificación intencionada o accidental y el abuso de drogas; tampoco incluye los efectos adversos debidos a errores en la administración del fármaco o al incumplimiento terapéutico.¹²

Algunos autores, como Bates, prefieren el término de evento o efecto adverso medicamentoso que se definiría como cualquier daño resultante tras la administración de un fármaco. A diferencia de la definición de la OMS, la definición de eventos adversos sí incluye los errores en la administración, la sobredosificación tanto accidental como intencionada y el abuso de sustancias.¹³

Clasificación de las reacciones adversas medicamentosas

La clasificación utilizada para este estudio fue:

Leves: reacciones menores, que no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antidototerapia. Síntomas y signos fácilmente tolerados.¹⁴

Moderadas: provocan hospitalización o atención en servicio de urgencias. Requieren de cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antidototerapia. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual.¹⁴

Graves: causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la reacción adversa. Acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.¹⁴

Letales: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.¹⁴

Existen otras clasificaciones como la de Rawlins y Thompson divide las reacciones adversas en dos subtipos:¹⁵

Reacciones de tipo A: se relacionan con la acción farmacológica de los medicamentos por lo que son dosis-dependientes y predecibles. Son comunes, constituyendo del 80 al 85% de las RAMs y se asocian a una baja mortalidad. Aparecen más frecuentemente en pacientes hospitalizados y son potencialmente evitables en un 60% de los casos.¹⁵

Reacciones de tipo B: no guardan relación con el efecto farmacológico de los medicamentos por lo que no dependen de la dosis administrada y son impredecibles. Son menos frecuentes que las anteriores, constituyendo aproximadamente un 10-15% de todas las RAMs. Generalmente son de pronóstico grave y se asocian con una alta mortalidad. Prácticamente todas ellas originan una visita médica, ambulatoria o de hospital. Como ejemplo tenemos las reacciones inmunológicas como la hipersensibilidad a penicilinas o las reacciones idiosincrásicas como la hipertermia maligna o la porfiria aguda. Se tratan retirando el fármaco y evitando su uso en el futuro.¹⁵

Posteriormente, se añadieron cuatro subtipos más (C, D, E y F) en esta clasificación:

Reacciones de tipo C: relacionadas con la dosis acumulada total del fármaco en el organismo por lo que son dosis y tiempo dependientes. Son poco comunes. Como ejemplo está la supresión del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal por consumo crónico de corticoesteroides. Se tratan reduciendo la dosis del fármaco o retirándolo aunque la retirada deba ser progresiva y prolongada en ocasiones.¹⁵

Reacciones de tipo D: relacionadas con el tiempo.

Generalmente se asocian con la dosis del fármaco. Aparecen tiempo después de haber utilizado el fármaco, generalmente años. Como ejemplos, los efectos teratogénicos, carcinogénicos (adenocarcinoma vaginal con dietilbestrol) o la discinesia tardía causada por los neurolépticos clásicos. A menudo carecen de tratamiento.¹⁵

Reacciones de tipo E: aparecen poco después de la retirada de un fármaco. Son poco frecuentes. Como ejemplos tenemos el síndrome de abstinencia a opiáceos y la isquemia miocárdica tras la retirada de betabloqueantes. Se tratan reintroduciendo el fármaco y retirándolo progresivamente.¹⁵

Reacciones de tipo F: producidas por fallo inesperado del tratamiento.¹⁵

Son dosis dependientes y a menudo se deben a interacciones medicamentosas. Son comunes, a modo de ejemplo, las dosis inadecuadas de anticonceptivos orales cuando se usan asociadas con inductores enzimáticos específicos. Como tratamiento se incluyen el aumento de la dosis o retirada de la terapia concomitante.¹⁵

Sin embargo, no siempre es posible encuadrar una reacción adversa en una de las seis categorías anteriores. Probablemente, a medida que se conozcan mejor los mecanismos específicos de las diferentes RAMs será posible revisar dicha clasificación lo que permitirá una mejor categorización de las reacciones actualmente inclasificables.¹⁵

Criterios de imputabilidad de las reacciones adversas medicamentosas

Los criterios de evaluación de causalidad de sospecha de reacciones adversas propuestos por el Centro Internacional de Monitorización de Fármacos de Uppsala, dependiente de la O.M.S. (disponibles en www.who-umc.org) establecen seis apartados:¹⁶

Cierta.- Acontecimiento clínico, incluyendo anormalidad de prueba de laboratorio, que ocurre en una relación temporal plausible con la administración del fármaco y que no puede ser explicada por una enfermedad concurrente ni por la toma de otros fármacos o sustancias. La respuesta a la retirada del fármaco debe ser valorable clínicamente. El evento debe ser definitivo farmacológica y fenomenológicamente tras la reexposición positiva al fármaco.¹⁶

Probable.- Acontecimiento clínico, incluyendo anormalidad de prueba de laboratorio, que posee una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco y que no es probable que pueda ser atribuida a una enfermedad concurrente o a otros fármacos. Se sigue de una respuesta clínica aceptable posterior a su retirada. No se requiere información tras la reexposición para cumplir esta definición.¹⁶

Posible.- Acontecimiento clínico, incluyendo anormalidad de prueba de laboratorio, que posee una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco y que también podría ser explicado por una enfermedad concurrente u otros fármacos. No es necesaria información acerca de la respuesta a la retirada del fármaco o puede que ésta sea poco clara.¹⁶

Improbable.- Aquel acontecimiento clínico o anormalidad en prueba de laboratorio que no tiene una relación temporal con la administración del fármaco y en el que otros fármacos o enfermedades concurrentes aportan una explicación más plausible.¹⁶

Condicional/ No clasificada.- Acontecimiento clínico o anormalidad de prueba de laboratorio informado como reacción adversa sobre la que se necesitan más datos para una evaluación adecuada o cuyos datos adicionales están siendo analizados.¹⁶

No evaluable/ No clasificable.- Sugiere una reacción adversa que no puede ser juzgada porque la información es contradictoria o insuficiente y no puede ser verificada de forma objetiva.¹⁶

Prevalencia y morbimortalidad asociadas a las reacciones adversas medicamentosas

Las RAMs constituyen actualmente una materia de estudio en medicina asistencial ya que se asocian a una elevada morbimortalidad y originan importantes costos sanitarios.¹⁷

A nivel internacional, existen varios estudios que aportan datos acerca de incidencia de RAMs en poblaciones hospitalarias. El estudio de Bates que usaba los datos del Programa de Farmacovigilancia de Boston recogió las RAMs de 4,031 pacientes hospitalizados durante un periodo de seis meses. La incidencia global de RAMs en esa población fue del 6.1%, de las que el 41.7% fueron graves y el 1.2% mortales. En el estudio de Classen se detectaron 731 (2%) RAMs entre 36,653 pacientes hospitalizados (de las que solo el

12.3% fueron informadas como tales por los médicos del hospital) durante un periodo de dieciocho meses. La incidencia de RAMs graves fue menor que en el estudio de Bates (13.8%vs 41.7%).¹⁸

Uno de los estudios más importantes es, sin duda, el de Lazarou que en su meta-análisis de 33 estudios prospectivos publicados entre 1966 y 1996 incluyó a 62,480 pacientes, mostró que el 10.9% de los pacientes hospitalizados habían sufrido una RAM con una incidencia global de RAMs graves en esa población del 2.1% y una mortalidad por esta causa del 0.19%. Se informaba además que la incidencia de ingresos hospitalarios por RAMs fue del 4.7%. En este estudio se estimó que las RAMs se hallan entre la cuarta y sexta causa de mortalidad en EE.UU. En su revisión sistemática, Wiffen analizó 112 estudios y revisiones que incluyeron a 412.909 pacientes principalmente de EE.UU. y Europa. La prevalencia de RAMs anterior a 1985 era mayor (12.5%) que la posterior a esa fecha (3.4%) con una tasa media independientemente de la fecha del 6.7%. Según las especialidades, la tasa de RAMs en Medicina General fue del 2.9% y en Geriátrica ascendía al 20%. Las RAMs también presentaron variaciones geográficas oscilando de una tasa del 3% en EE.UU. al 7.2% en Europa y Reino Unido.¹⁹

En Holanda, Van der Hooft analizó los 668, 714 ingresos hospitalarios a nivel nacional durante el año 2001 informando que un 1.83% de ellos se debieron a RAMs de las que el 6% fueron fatales. Una encuesta farmacoepidemiológica italiana realizada entre 1988-1997 con 28,411 pacientes seleccionados de 81 hospitales, informaba de un 3.4% de ingresos por RAMs de los que el 19.4% fueron catalogadas como graves.²⁰

Fármacos más frecuentemente implicados en las reacciones adversas medicamentosas

Existen varios grupos farmacológicos, principalmente citostáticos, anticoagulantes y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que suelen ser los más implicados en los diferentes estudios realizados a lo largo de los últimos quince años. Así, en el trabajo de Zoppi, los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en RAMs mortales fueron, por orden de importancia, los antineoplásicos (con una incidencia de reacciones mortales del 0.2%); los anticoagulantes, incluyendo antagonistas orales de la vitamina K y heparina (0.032%); los antidiabéticos orales (0.032%); los AINEs (0.012%) y los glucocorticoides (0.01%).²⁰

En el estudio de Van der Hooft se informa que los fármacos que motivaron más ingresos fueron los anticoagulantes, los citostáticos/inmunosupresores y los diuréticos.²⁰

En la encuesta de Onder, los fármacos más relacionados con RAMs fueron los diuréticos, calcioantagonistas, digoxina y AINE mientras que los asociados con RAMs graves fueron AINEs, antiagregantes y diuréticos.²⁰

En el estudio de Puche y Luna, los grupos terapéuticos más implicados en la aparición de RAMs fueron los antibacterianos, AINEs, psicofármacos, broncodilatadores, digoxina, analgésicos no opiáceos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs).²¹

Respecto a los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en las RAMs, a continuación relacionamos los principales estudios en los que se les hizo un especial seguimiento.²¹

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) Los efectos adversos más comúnmente asociados a los AINEs son la hemorragia digestiva y la gastritis. De las diecisiete reacciones adversas relacionadas con los AINEs, la mitad fueron evitables. De los pacientes de la cohorte que consumían AINEs, el 70% no recibieron ninguna forma de profilaxis gastroprotectora. El estudio de Chan en Hong-Kong mostraba que el 28% de los ingresos por RAMs se relacionaron con hemorragias digestivas por AINEs. Otro tipo de reacción asociada a AINEs es

la alergia. En una encuesta realizada a 2,300 adultos en Oporto, se detectó un 8% de alergias medicamentosas de las que una cuarta parte lo eran al ácido acetilsalicílico (AAS) y a los AINEs.²¹

Digoxina. Constituye una causa frecuente de ingresos por RAMs ya que se trata de un fármaco complicado de usar por su estrecho rango terapéutico. La tasa de RAMs por digoxina se encuentra alrededor del 22% según Grymonpre. En un estudio sobre más de ocho millones de pacientes de Medicare, los digitálicos constituyeron la primera causa de reacciones adversas y la de mortalidad por dichas reacciones (18% del total de fallecidos por RAMs).²¹

Diuréticos. Los diuréticos, principalmente hidroclorotiazida y furosemida, son prescritos con frecuencia para el tratamiento de la patología cardiovascular.²²

La toxicidad por diuréticos habitualmente se manifiesta en forma de alteraciones electrolíticas (hipokaliemia en la mayoría de los casos); alteraciones en la función renal e hipotensión ortostática²²

Los datos de Pasarrelli coinciden con los del estudio anterior siendo la hipokaliemia, secundaria a diuréticos, la reacción más prevalente entre los ingresados. Globalmente los diuréticos se encuentran entre la segunda y la quinta causa de reacciones adversas que precisan hospitalización.²³

Factores asociados a la aparición de reacciones adversas medicamentosas

En los diferentes estudios se asoció la aparición de RAMs a una serie de factores, dependientes o no del paciente, que determinan una mayor probabilidad de presentar este tipo de efectos.²⁴

Edad, comorbilidad y polimedicación

Numerosos estudios han examinado las tasas de RAMs en relación a la edad y el número de fármacos consumidos. En el estudio de Van der Hooft, la edad se asoció a mayor probabilidad de ingreso por reacciones medicamentosas. En la revisión de Puche los factores con una mayor asociación a los efectos adversos fueron la edad y la polimedicación.²⁵

Existen varias razones que se han propuesto para explicar la asociación entre la edad y reacciones adversas medicamentosas: los ancianos reciben más medicamentos por su pluripatología; las enfermedades de los pacientes mayores precisan tratamientos con fármacos que poseen un índice terapéutico estrecho; las interacciones farmacológicas son más frecuentes debido a la polimedicación; las alteraciones en la farmacocinética (en relación a la eliminación hepática y renal modificadas por la edad) y en la farmacodinamia por la que los ancianos que presentan una sensibilidad aumentada a ciertos fármacos como los cardiovasculares y del sistema nervioso central²⁵

Se ha debatido si la edad per se es un factor de riesgo independiente

En conclusión, la edad no parece ser un factor de riesgo independiente para las RAMs sino simplemente un marcador asociado a comorbilidad, a las alteraciones farmacocinéticas/dinámicas y a la polifarmacia. Sin embargo, este hecho, importante desde el punto de vista etiológico de las reacciones adversas, es menos relevante desde el punto de vista clínico dado que la edad, como hemos comentado, está fuertemente asociada a la comorbilidad, alteraciones farmacocinéticas y polifarmacia.²⁵

La polifarmacia considera el factor de riesgo más importante asociado a la aparición de reacciones adversas a medicamentos. Interacciones medicamentosas²⁵

Sexo

La asociación del sexo con la aparición de reacciones adversas medicamentosas ha sido sugerida en varios estudios. En el trabajo de Puche se encontraron diferencias significativas para el sexo femenino sólo en un tercio de los estudios revisados quedando sin definir estadísticamente dicha asociación.²⁵

Por otro lado, en un estudio realizado en Wisconsin, Gray afirmaba que las mujeres eran dos veces más propensas a informar de RAMs que los hombres.²⁶

Grymonpre detectó que las mujeres son más propensas a desarrollar reacciones adversas. En la encuesta dirigida por Onder, el sexo femenino fue predictor independiente de ingreso hospitalario por reacción adversa (OR 1.3). El análisis prospectivo de Pirmohamed también mostró que el porcentaje de mujeres (59%) en el grupo que presentó reacciones medicamentosas era significativamente mayor que en el control (49%). En el estudio de Moore se detectaron resultados concordantes con los anteriores ya que las mujeres representaron la mayoría de ingresos por RAMs.²⁷

Si bien parece ser que el sexo femenino podría ser un factor asociado a la aparición de RAM, esta cuestión no está aún totalmente aclarada.²⁷

La seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan.²⁸

En numerosas ocasiones se confunden los términos reacción adversa y evento o acontecimiento adverso, este último no implica necesariamente una relación de causa-efecto entre el medicamento y el efecto no deseado. Puede ser cualquier nuevo diagnóstico, cualquier motivo para que un paciente sea remitido a un especialista u hospitalizado (accidente, intervención quirúrgica) u otra experiencia no deseada que sea considerada lo suficientemente importante como para ser recogida en la historia clínica del paciente.²⁸

Las sospechas de R.A.M se pueden clasificar atendiendo a diferentes aspectos:

-Según la gravedad de la reacción:

Leves.- Reacciones menores, que no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antidototerapia. Síntomas y signos fácilmente tolerados.²⁹

Moderadas.- Provocan hospitalización o atención en servicio de urgencias. Requieren de cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antidototerapia. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual.²⁹

Graves.- Causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la reacción adversa. Acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.²⁹

Letales.- Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.²⁹

Existen sistemas nacionales e internacionales que registran dichas reacciones adversas; en México el Centro Nacional de Fármaco vigilancia (CNF) que forma parte la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el año 2001, es el responsable de recibir los informes sobre la detección de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos por parte de los profesionales de la salud y laboratorios productores, evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información.²⁹

La información sobre las reacciones adversas puede generarse por notificación voluntaria de los médicos en el ejercicio privado o público en la consulta externa u hospitalaria, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes.²⁹

La OMS crea a nivel internacional, el programa de farmacovigilancia que fue definido como la "disciplina que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes" (OMS 2002).²⁹

La fármaco vigilancia nace como disciplina orientada a la evaluación del uso y los efectos de los medicamentos una vez comercializados, con interés especial en sus reacciones adversas, entendiendo por Reacción Adversa a: "aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica". La contribución de la fármaco-vigilancia a la salud pública en estos 40 años de existencia ha sido considerable, aunque algunos fracasos han puesto de manifiesto la necesidad de introducir nuevos métodos de investigación que complementen los ya existentes.³⁰

En algunos países del mundo existe fármaco-vigilancia como tal, utilizando información generada por centros de fármaco-vigilancia, en otros, la meta es llegar a establecer Sistemas Nacionales de Fármaco-vigilancia que les permita:³⁰

- 1) Evaluar la información recibida mediante las notificaciones.³⁰
- 2) Tomar decisiones y/o acciones para evitar mayores riesgos a la salud derivados del uso de los medicamentos.³⁰

El problema de las reacciones adversas no es nuevo, sólo la atención a éstas es reciente y ha cambiado. El reconocimiento de la importancia de dicho problema puede ser verificado por el aumento de publicaciones en referencia a enfermedades iatrogénicas, tanto en libros como en artículos de revistas médicas. Incluso, se han descrito nuevas enfermedades y síndromes atribuidos a reacciones no deseadas de los medicamentos.³⁰

Entre las Reacciones Adversas de los Medicamentos, hay muchas que no se pueden prever mediante experimentos toxicológicos en animales, ni tampoco a través de ensayos clínicos controlados, si las poblaciones expuestas difieren de la población sometida al ensayo clínico en características tales como edad, sexo, enfermedades, etc., o si las especificaciones del medicamento se modificaran después de realizado el ensayo.³⁰

Asimismo, debemos recordar que cuando los medicamentos son registrados, solo se han probado en algunos miles de pacientes.³⁰

Hasta hace pocos años la vigilancia Sanitaria de los medicamentos no incluía la farmacovigilancia, sin embargo, en la actualidad es indispensable que cada país lleve a cabo un Programa Nacional de

farmacovigilancia. Por otra parte la farmacovigilancia debe procurar realizar la evaluación de los riesgos en circunstancias cambiantes.³⁰

La vigilancia sobre el comportamiento de los medicamentos durante su comercialización y su utilización por un número considerablemente mayor de personas a las que participan en los ensayos clínicos y por núcleos de población diferentes (por ejemplo: grupos de riesgo como niños y ancianos, poblaciones sometidas a condiciones diferentes de calidad de vida, etc.), son un componente importante de las acciones a cargo de los organismos reguladores de los insumos. Una farmacovigilancia efectiva puede ser capaz de detectar oportunamente problemas potenciales entre productos intercambiables.³⁰

La situación existente en materia de regulación sanitaria en países como el nuestro, crea numerosos obstáculos administrativos y técnicos concretos para llevar a cabo una fármaco- vigilancia adecuada. La carencia de personal capacitado, especialmente de epidemiólogos, farmacéuticos y farmacólogos clínicos y las dificultades para el seguimiento de los estudios fármaco-epidemiológicos sobre el consumo de medicamentos, son algunos de los problemas que se presentan en el desarrollo de estas actividades.³⁰

Por todo lo anterior, y a pesar de las dificultades mencionadas, se estableció en nuestro país un programa permanente de farmacovigilancia para evaluar el producto una vez que ha salido al mercado, compensar las limitaciones mencionadas y proporcionar un mecanismo activo para confirmar, en lo posible, la eficacia y seguridad de los medicamentos.³⁰

Fármaco Vigilancia en México

La fármaco- vigilancia en México se inició en 1989, con un programa de notificación voluntaria de sospechas de RAM por los laboratorios productores y continuó con el establecimiento del Sistema Nacional de farmacovigilancia a cargo de la Secretaría de Salud, así como el establecimiento de los centros Institucionales y estatales. Hasta 1999 México se Integró al Programa Internacional de Monitoreo, previo establecimiento del Centro Nacional con su programa de fármaco- vigilancia (CNFV), el cual forma parte desde el año 2001 de la Comisión Federal para Protección contra riesgos sanitarios (COFEPRIS). En el año 2005 se publicó la Norma Oficial Mexicana (NOM-220-SSA1-2002): Instalación y operación de la farmacovigilancia, que describe los lineamientos para realizar las actividades de fármaco-vigilancia.³¹

La base de datos del Centro Nacional de fármaco-vigilancia cuenta con 103,709 informes de reacciones adversas a medicamentos desde 1997; provienen de los Centros Estatales de fármaco- vigilancia (CEF) que operan en cada estado de la república. Además se han instalado Centros Institucionales de fármaco-vigilancia (CIF); por ejemplo, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) cuenta desde 1999 con un sistema de fármaco- vigilancia. Por otro lado, existen hospitales privados con una Unidad de fármaco-vigilancia. En el área pediátrica, el Hospital Infantil de México cuenta con un sistema de notificación de sospechas de RAM³¹

Parte de la vigilancia de la seguridad de los medicamentos en México es que la Industria Química Farmacéutica y los Estudios Clínicos, contribuyen con más de la mitad de los informes (50% y 19% respectivamente). Le siguen los Centros Estatales (CEF) e Institucionales de fármaco-vigilancia (CIF) con 17% y 13% respectivamente.³¹

El número de informes que provienen de estos lugares es bajo; por ello es necesario reforzar las acciones en donde exista un CIF. Donde aún no exista, hay que implementar servicios de fármaco-vigilancia. Por otro

lado, se ha dado la oportunidad a los pacientes de que comuniquen sospechas de RAM a los centros de recepción.³¹

En cuanto a los órganos o sistemas mayormente afectados por las RAM, los datos presentados por el CNFV, coinciden con estadísticas de la OMS, sólo que en diferente orden: el sistema nervioso central y el tubo digestivo son los más afectados, seguidos de la piel y sus anexos con 25%, 25% y 17 % respectivamente. En el caso de la piel las RAM ocurren con una frecuencia elevada; se informan frecuentemente por considerar a las erupciones cutáneas como signo “característico” de hipersensibilidad a los medicamentos. El tubo digestivo presenta RAM, lo que puede obedecer a su amplia utilización, ya que la mayoría de medicamentos se administra por vía oral, lo que expone a la mucosa a la acción directa de los fármacos. En el SNC el problema de RAM es más complejo, ya que la sintomatología habitualmente proviene de alguno o varios órganos o sistemas.³¹

Bases de datos de interacciones medicamentosas

Las interacciones entre medicamentos administrados a un mismo paciente contribuyen a la morbimortalidad concomitante y, en muchos casos, podrían ser prevenibles.

Sin embargo, el manejo de las interacciones medicamentosas en la consulta clínica no es fácil. La introducción de las nuevas tecnologías en atención primaria y hospitales ha traído el desarrollo de sistemas de historia clínica informatizada, que a su vez ha abierto la posibilidad de incorporar sistemas de ayuda a la toma de decisiones (SATD) sobre interacciones que alerten en el momento de la prescripción e informen sobre las posibles acciones a realizar.³²

Hay un gran número de bases de datos sobre interacciones medicamentosas en el panorama internacional. Más de la mitad no son accesibles o no son de interés clínico. Es importante que una base de datos de interacciones medicamentosas con tenga un gran número de interacciones. No obstante, cuando se valora la posibilidad de incorporar una base de datos de interacciones medicamentosas a programas educativos, sistemas de prescripción electrónica o el quehacer clínico, es posible que sea más relevante la certeza, la significancia clínica y la ayuda a la toma de decisiones.³²

La certeza hace referencia a que en un entorno de medicina basada en la evidencia, la interacción tenga adecuadas referencias bibliográficas y los autores de la base de datos de interacciones medicamentosas (BDIM) la hayan clasificado según alguna escala de nivel de evidencia, como se hace en Drug Interaction Facts. La relevancia supone que se utilice alguna escala de gravedad, como ocurre en Medinteract o Lexi. La abundancia de interacciones medicamentosas hace que, en algunos entornos de la práctica clínica, sea necesario priorizar la atención hacia aquellas más graves. Especialmente en los sistemas automatizados es necesario conseguir una buena relación señal/ruido para lo que el criterio de gravedad es esencial.

Por último, el conocimiento de las interacciones medicamentosas es, sobre todo, importante si conlleva una actuación clínica para prevenirlas. Por eso, pareció esencial a los que las bases de datos de interacciones medicamentosas incluyeran una descripción concreta del manejo clínico del paciente con una interacción dada, como ocurre, por ejemplo, en Lexi o Micromedex.³²

La base de datos de interacciones medicamentosas utilizados en este estudio se encuentra en la dirección web <http://www.drugs.com> una base de datos internacional con información sobre los medicamentos disponibles en Internet. Esta base de datos se alimenta de las cuatro bases de datos independientes más importantes de información médico-proveedores: Wolters Kluwer Health , Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud , Cerner Multum , y Thomson Reuters Micromedex.³³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la incidencia de reacciones adversas a medicamentos, secundarias a interacciones medicamentosas en el servicio de pediatría del Hospital Central Norte de PEMEX?

¿Existe una correlación con la incidencia descrita en la bibliografía?

JUSTIFICACION

Según la literatura previamente comentada, las reacciones adversas representan de la cuarta a la sexta causa de muerte entre los pacientes hospitalizados y la prevalencia de reacciones potencialmente evitables supera en la mayoría de los estudios el 50%, alcanzando en algunos de ellos el 70%.

La justificación de nuestro trabajo se basa en la ausencia de estudios específicos sobre incidencia relacionada con reacciones medicamentosa secundarias a interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en México.

La necesidad de establecer un programa de fármaco- vigilancia en el Hospital Central Norte, radica en la obligación evidente en la seguridad de la terapéutica farmacológica.

Un Programa de fármaco-vigilancia, puede justificarse sobre la base de mejorar el cuidado presente y futuro del paciente. Se ha demostrado que la monitorización de interacciones medicamentosas y de reacciones adversas a medicamentos, disminuye su incidencia y gravedad, así como el tiempo de estancia hospitalaria. Como resultado, mejora el cuidado individual del paciente

Además, mediante la detección y notificación de RAMs, se aumenta el conocimiento de cada medicamento, mejorando por tanto la decisión en futuros pacientes. Asimismo, los programas de fármaco- vigilancia a nivel hospitalario, apoyan al uso racional de los medicamentos (URM), que es una de las estrategias prioritarias de la OMS.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la incidencia de reacciones adversas a medicamentos secundarias a interacciones medicamentosas en el servicio de pediatría del Hospital Central Norte de PEMEX y si existe una correlación con la incidencia descrita en la bibliografía.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar la incidencia de interacciones medicamentosas en el servicio de pediatría del Hospital Central Norte de PEMEX.

Identificar los fármacos frecuentemente implicados causantes de interacciones medicamentosas y de reacciones adversas a medicamentos.

Describir los principales síntomas de los pacientes con reacciones adversas a medicamentos secundarios a interacciones medicamentosas.

Describir las nuevas RAMs que pueden detectarse y evaluar su gravedad y significancia clínica.

Establecer la incidencia de las interacciones medicamentosas, es decir, la frecuencia real con que se producen, como factor fundamental para evaluar objetivamente la seguridad de un medicamento.

Determinar y evaluar los factores predisponentes a la aparición de las interacciones medicamentosas, tales como, edad y sexo del paciente, polifarmacia.

HIPOTESIS

La incidencia de reacciones adversas secundarias a interacciones medicamentosas es mayor a la descrita en la literatura.

METODOLOGIA

Se trata de un estudio Observacional, Descriptivo, Longitudinal y prospectivo, cuyo universo de trabajo se realizará en la población pediátrica Hospitalizada en el periodo de Mayo del 2011 a Mayo del 2012 en el Hospital Central Norte de PEMEX.

Criterios de inclusión:

Todos los pacientes hospitalizados en el servicio de pediatría en el periodo de 1 Mayo 2011 a 31 de Mayo del 2012.

Se incluyen a pacientes de ambos sexos, de 0 a 17 años derechohabientes del Hospital Central Norte de PEMEX, con vigencia médica

Criterios de exclusión

Pacientes que no reciban medicamentos durante su hospitalización.

Pacientes que no presenten interacciones medicamentosas durante su hospitalización

Pacientes que no cuenten con vigencia medica o que no sean derecho habiente del Hospital Central Norte de Pemex.

Variables:

Definición conceptual de la variable	Tipo de variable	Definición operacional	Escala de medición
Interacción medicamentosa	Variable independiente	Toda aquella modificación que se produce sobre la farmacocinética, el mecanismo de acción o el efecto de un fármaco, debido a la administración concomitante de otros fármacos.	Se clasifico de acuerdo a su significancia clínica en: <ul style="list-style-type: none"> • Interacciones de significancia clínica alta: <ul style="list-style-type: none"> – Interacción bien documentada – Resulta peligrosa para la vida del paciente – Antagoniza notablemente la respuesta farmacológica. • Interacciones de significancia clínica moderada: <ul style="list-style-type: none"> – Interacción que necesita más estudios que la soporten – Posibles efectos sobre la salud del paciente y terapéutico son pocos. • Interacciones de significancia clínica baja: <ul style="list-style-type: none"> – Interacción en la cual existe escasa bibliografía – Posibles efectos sobre la salud del paciente son remotos – Probabilidad de interacción es baja.
Reacción adversa a medicamento	Variable dependiente	Todo efecto nocivo, no intencionado e indeseable que aparece en pacientes tras administrar fármacos a dosis profilácticas, diagnósticas o terapéuticas. Esta definición excluye fallos terapéuticos,	Leves: reacciones menores, que no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antidoto terapia. Síntomas y signos fácilmente tolerados. Moderadas: provocan hospitalización o atención en servicio de urgencias. Requieren de cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la

		sobredosificación intencionada o accidental y el abuso de drogas; tampoco incluye los efectos adversos debidos a errores en la administración del fármaco o al incumplimiento terapéutico	<p>reacción ni antídoto terapia. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual.</p> <p>Graves: causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la reacción adversa. Acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.</p> <p>Letales: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.</p>
Sexo	Antecedente	Se refiere al género del paciente	<p>Masculino:</p> <p>Femenino</p>
Edad	Antecedente	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	<p>Recién Nacido: 0 a 28 días de vida</p> <p>Lactante: de 29 días a 23 meses</p> <p>Preescolar: de 2 a 5 años</p> <p>Escolar: 6 a 11 años</p> <p>Adolescente: de 12 a 17 años</p>
Vía de administración del fármaco	Ordinal	Se entiende por vía de administración de un fármaco al camino que se elige para hacer llegar ese fármaco hasta su punto final de destino: la diana celular. Dicho de otra forma, la forma elegida de incorporar un fármaco al organismo.	<p>Vía oral</p> <p>Vía endovenosa</p> <p>Vía subcutánea</p> <p>Vía intramuscular</p> <p>Vía inhalada.</p>

Dosis	Ordinal	Es el contenido de principio activo de un medicamento de acuerdo al peso de cada paciente	Terapéutica Subterapéutica
--------------	---------	---	-------------------------------

Descripción del procedimiento:

La presente investigación corresponde a un estudio de serie de casos clínicos incidentes (1). Fue Diseñado con el fin de detectar las *interacciones medicamentosas*, en pacientes ingresados a la Unidad de hospitalización pediatría del Hospital Central Norte desde el 1º de Mayo del 2011 hasta el 31 de Mayo del 2012 .

Se utilizó un **Software computarizado** validado y registrado como: Bases Estadísticas de las Interacciones Medicamentosas “ **Drugs. Com** ” una base de datos internacional, con información sobre los medicamentos disponibles en Internet. Esta base de datos se alimenta de las cuatro bases de datos independientes más importantes de información médico-proveedores: Wolters Kluwer Health , Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud , Cerner Multum , y Thomson Reuters Micromedex, que tiene la particularidad de ser **Interactivo y** permite acceder a datos sobre las especialidades farmacéuticas de acuerdo al nombre genérico y asociarlos con los fármacos que recibe el paciente, arroja un listado de posibles interacciones medicamentosas y los síntomas que pudieran esperarse. Incluye además datos complementarios sobre los hábitos del paciente e incorpora comentarios acerca de la interacción y su referencia bibliografica.

Es de notar que si la combinación de fármacos dada no aparece en el listado disponible, se considera que hasta la fecha no se ha reportado interacción de carácter clínico significativo.

Muestra seleccionada en este estudio

Se selecciono a todos los pacientes ingresados al hospital que recibieron más de 2 medicamentos durante su hospitalización en el servicio de pediatría del Hospital Central Norte desde el 1 de Mayo del 2011 al 31 de Mayo del 2012, para ser tratados al menos 24 horas

Métodos de procedimiento

Una vez ingresado el paciente y con indicación de más de dos medicamentos en su orden médica, se identificaron los nombres de los fármacos y se introdujeron en la base de datos “ Drugs.com”; posteriormente, se describió la probable interacción entre dichos fármacos y la afección más frecuente por órganos y sistemas. Dicha información se colectó a través de un formato. Las interacciones fueron revisadas y por cada interacción detectada se determinó el grado de *relevancia clínica*.

Se llevó un seguimiento de cada paciente desde su ingreso hasta su egreso con el fin de detectar alguna manifestación clínica secundaria a la interacción medicamentosa, y si estas interacciones causaron alguna reacción adversa a medicamentos.

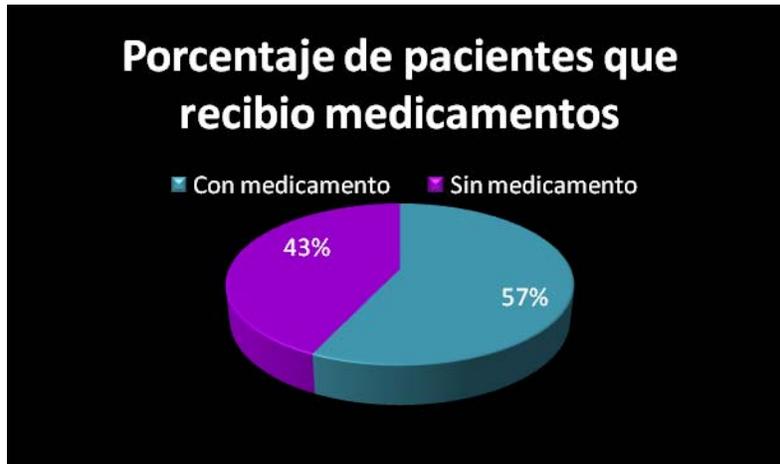
Procesamiento de los datos

Se utilizó un formato para la recolección de datos los cuales incluyeron: Edad, género, diagnóstico de ingreso, medicamentos que interactúan, importancia clínica y si este presento o no reacción adversa a medicamentos y el tipo de acuerdo a su severidad.

Se almacenaron en el programa Microsoft Excel. Posteriormente se analizaron y procesaron permitiendo establecer de inmediato las interacciones medicamentosas probables y su categorización de acuerdo a su importancia clínica. Se analizaron los datos y se graficara.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido de de Mayo 2011 a Mayo 2012, se ingresaron un total de 714 pacientes de los cuales 407 (el 57%) recibieron medicamentos y 307 pacientes no recibieron medicamentos (43%). Ver grafica 1.



Con medicamento	Sin medicamento
407	307

Gráfica 1. Población de pacientes ingresados

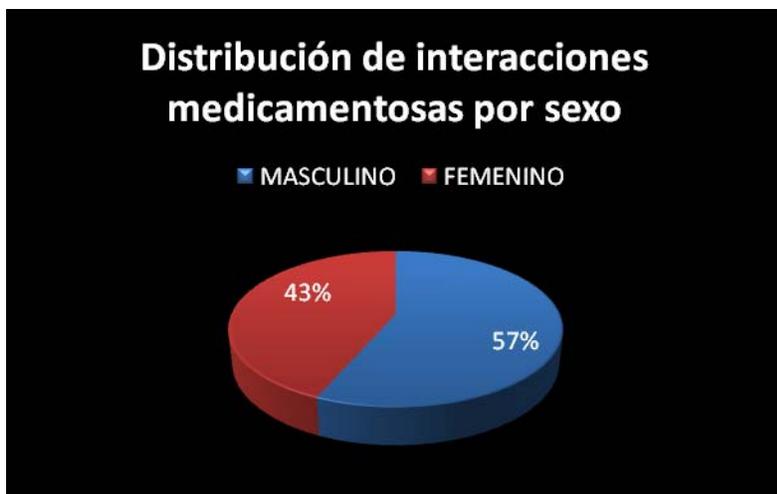
De los 407 pacientes que recibieron medicamentos solo 46 pacientes (el 11%) presentaron interacciones medicamentosas y 361 pacientes (89%) no tuvo ninguna interacción medicamentosa. Ver grafica 2



Interacciones medicamentosas	NO	SI
Número de pacientes	361	46

Gráfica 2. Porcentaje de pacientes que tuvieron interacciones medicamentosas.

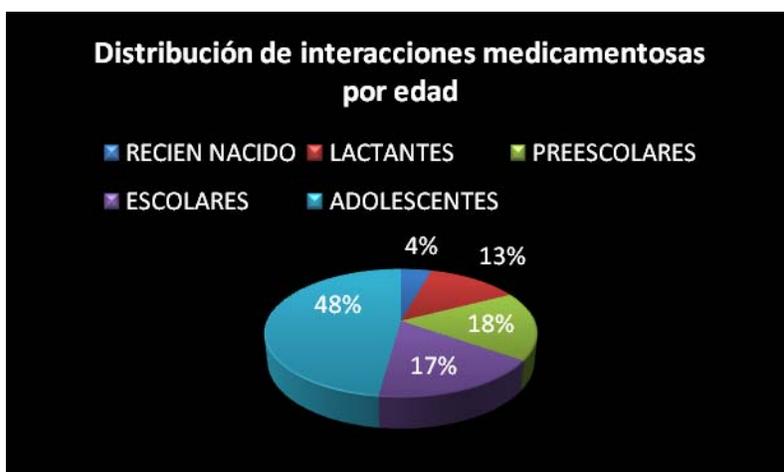
De los pacientes que presentaron interacciones medicamentosas 26 pacientes (57%) que corresponden al 57% fueron del sexo masculino y 20 pacientes (43%) corresponden al sexo femenino. Ver grafica 3



SEXO	MASculINO	FEMENINO
NUMERO DE PACIENTES	26	20

Grafica3. Porcentaje de interacciones medicamentosas por sexo.

La distribución por grupo de edad se presento de la siguiente manera: ver grafica 4.

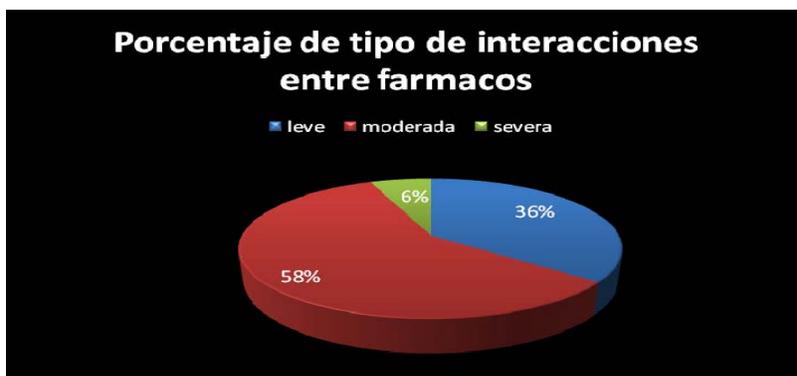


EDAD	NUMERO DE PACIENTES
RECIEN NACIDO	2
LACTANTES	6
PREESCOLARES	8
ESCOLARES	8
ADOLESCENTES	22

Grafica 4. Porcentaje de interacciones medicamentosas según el grupo de edad.

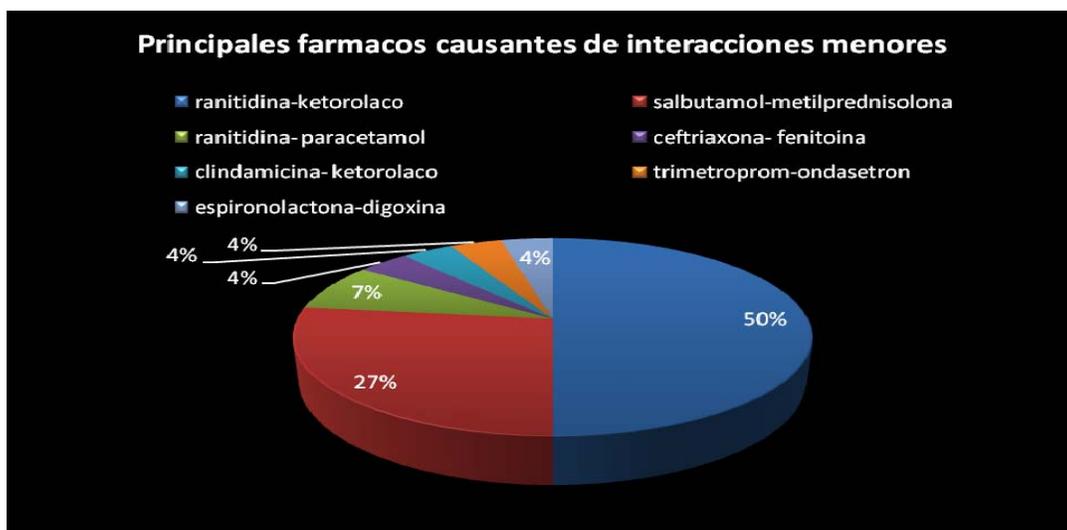
Durante el año de estudios se presentaron 180 interacciones entre los diferentes fármacos preescritos, las cuales se clasificaron en leves, moderadas y severas según su significancia clínica.

Del total de las interacciones se identificaron 64 como interacciones leves lo cual representó el 36%, 105 se identificaron como moderadas representando el 58% y 11 interacciones severas representando el 6%. Como se aprecia en la gráfica 5.



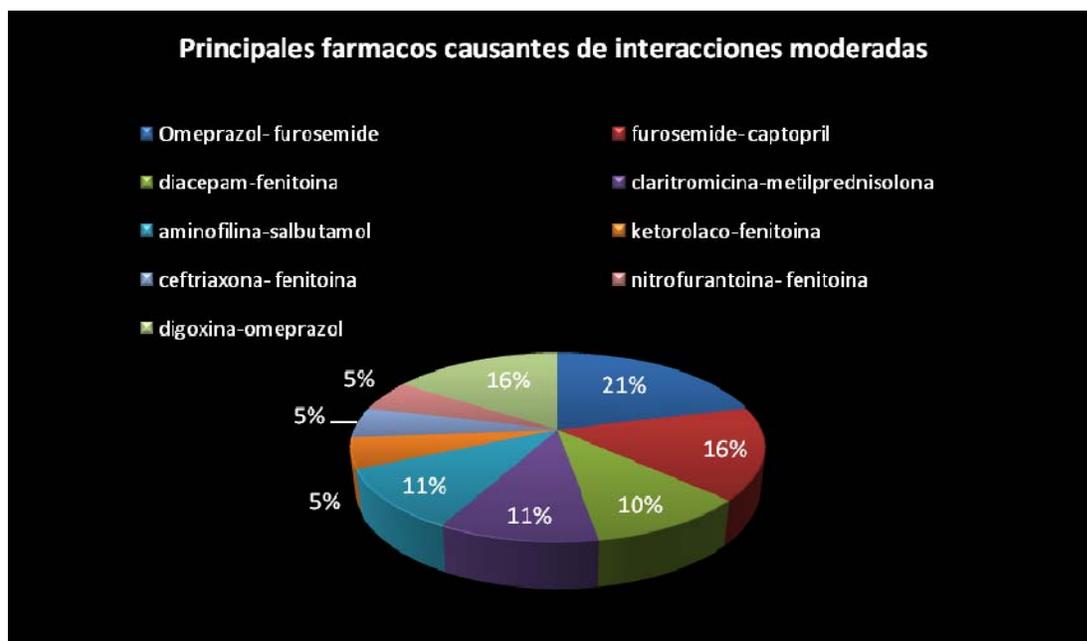
Gráfica 5. Porcentaje de tipo de interacciones entre fármacos.

Los principales fármacos causantes de interacciones menores fueron la asociación de ranitidina y ketorolaco que se presentó en el 50% de todas las interacciones menores, seguidas de salbutamol con metilprednisolona que causó un 27%, ranitidina- paracetamol presentó el 7% y posteriormente, clindamicina- ketorolaco, espironolactona- digoxina, ceftriaxona- fenitoína y trimetoprim- ondasetron representaron el 4%. Como se aprecia en la gráfica 7.



Gráfica 6. Principales fármacos causantes de interacciones menores.

Los principales fármacos causantes de interacciones moderadas fue la asociación entre omeprazol y furosemide que representaron el 21%, furosemide captopril y diacepam – fenitoina con un 16%, Omeprazol – furosemide, claritromicina - metilprednisolona, representaron el 11%, diacepam – fenitoina el 10% y en un 5% nitrofurantoina- fenitoina, ceftriaxona – fenitoina, y ketorolaco-fenitoina.

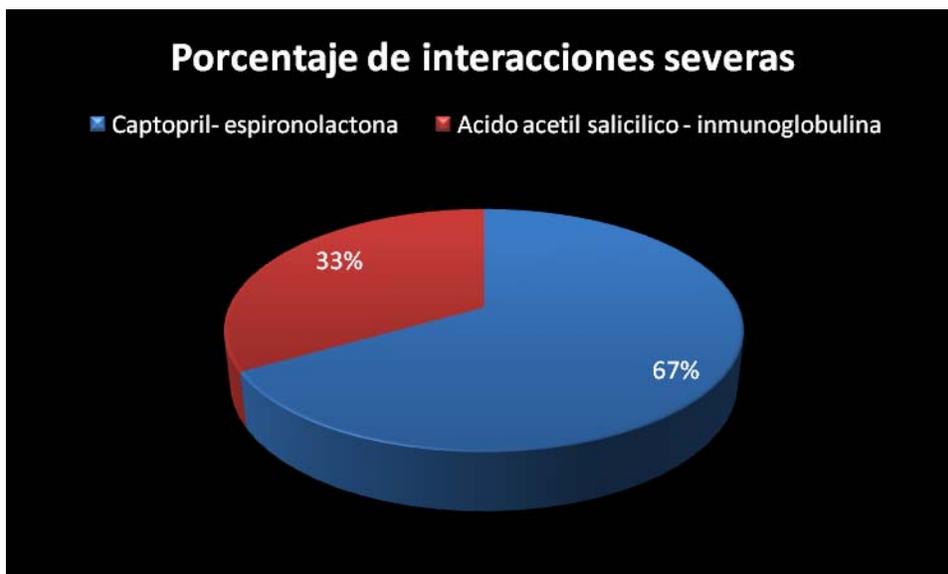


Gráfica 7. Principales fármacos causantes de interacciones moderadas

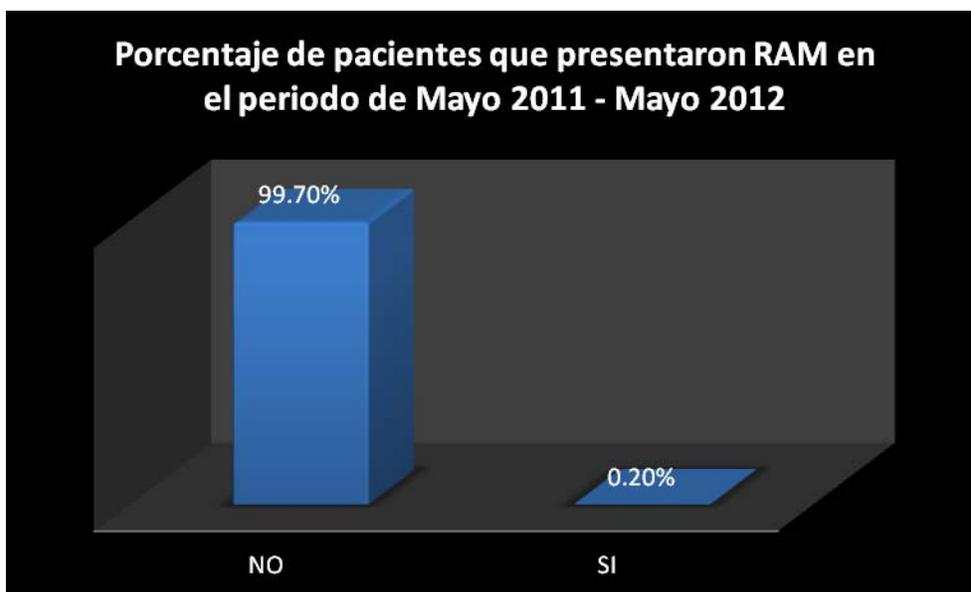
Los principales fármacos causantes de interacciones severas, únicamente fueron 2 asociaciones, la primera captopril – y espironolactona que representa el 67% y la segunda ácido acetil salicílico e inmunoglobulina humana que representa 33% (gráfica 8) sin embargo esta última interacción sí causó una reacción adversa a medicamento. Se ha descrito en la literatura que esta asociación puede provocar, especialmente en las inmunoglobulinas que usan sacarosa como estabilizador causa disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefrosis osmótica, hemólisis, cefalea, escalofríos, fiebre, anemia y muerte.

La reacción adversa que se presentó secundario a la interacción medicamentosa entre ácido acetil salicílico e inmunoglobulina humana se presentó en un lactante de 2 años de edad con diagnóstico de Kawasaki donde está justificado el manejo, ácido acetil salicílico e inmunoglobulina, los principales signos y síntomas que presentó el paciente fueron taquicardia, fiebre de 39°C, polipnea, cambios vasomotores, desaturación hasta 88%, irritabilidad, letargia (Tabla 1.), sin embargo esta sintomatología remitió al disminuir el goteo de la infusión de inmunoglobulina, se llenó el formato de sospecha de reacción adversa a medicamentos, se notificó a la COFEPRIS y

se clasifico como una reacción adversa tipo grave, que representó el 0.2% de todos los pacientes que recibieron medicamentos.(Grafica 9)



Grafica 8. Porcentaje de interacciones severas

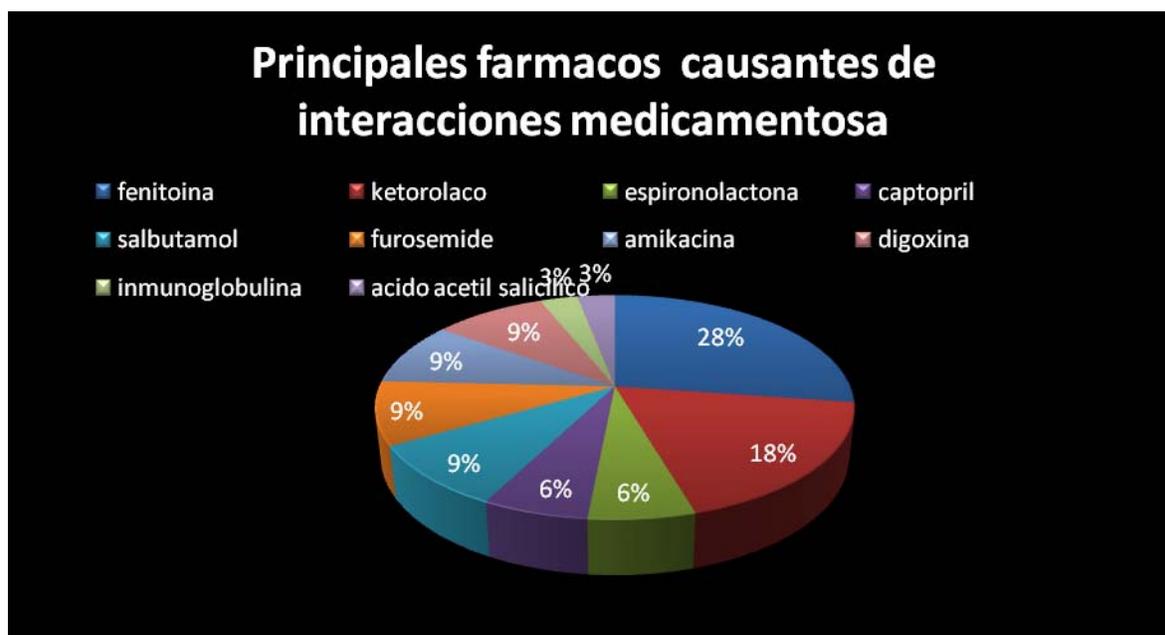


Grafica 9. Porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos en el periodo de mayo 2011 al 2012.

Tabla 1. Principales signos y síntomas que se presentaron en la reacción adversa a medicamentos secundarias a la interacción mayor ácido acetil salicílico – inmunoglobulina.

Signos	Síntomas
Taquicardia	Letargia
Fiebre	Cambios vasomotores
Polipnea	Irritabilidad
Hipotension	Anorexia
	Piel fría
	Diaforesis

El fármaco con mayor número de interacciones fue la fenitoina con un 28%, ketorolaco 18%, furosemide, salbutamol, amikacina, digoxina en un 9%, espirolactona, captopril 6%, inmunoglobulina y ácido acetil salicílico en un 3%. (Grafica 10.)



Grafica 10 Principales fármacos causantes de interacciones medicamentosas.

DISCUSION

Las reacciones adversas de los medicamentos son definidas como toda respuesta al fármaco o medicamento que es nociva y no deseada y que ocurre a dosis utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad.

Las interacciones farmacológicas, constituyen un problema clínico importante, dado que en la actualidad existen muchos pacientes que reciben más de un medicamento al mismo tiempo para tratar sus patologías. Algunas interacciones medicamentosas pueden poner en riesgo la vida del paciente, sin olvidar que existen interacciones benéficas, que son empleadas en el campo clínico con fines terapéuticos para tratar algunas patologías considerando el riesgo- beneficio del tratamiento.

La importancia de las RAMs radica en la morbimortalidad a la que se asocian. Se ha estimado que podrían ocupar entre el cuarto y sexto lugar de las causas más frecuentes de muerte. En el presente trabajo, las RAMs no se relacionaron con ninguna defunción, sin embargo, no se encontraron estudios publicados acerca de la mortalidad hospitalaria por reacciones adversas en la edad pediátrica.

A nivel nacional, no hemos encontrado estudios específicamente diseñados sobre incidencia y mortalidad hospitalaria relacionada con RAM en pacientes pediátricos.

Por lo anterior es importante, realizar este tipo de estudios, que conlleven a determinar las implicaciones de la presencia de interacciones medicamentosas, en el cumplimiento del tratamiento farmacológico y sus consecuencias clínicas en la salud del paciente, además de mejorar la atención y aumentar la calidad del servicio de salud.

En este trabajo se han recogido diferentes datos clínicos y farmacológicos de para analizar la posible relación entre estos parámetros y la probabilidad de sufrir una reacción adversa.

Se encontró que las reacciones adversas secundarias a interacciones medicamentosas en el servicio de pediatría del hospital central norte de Pemex fue del 0.2%, encontrándose una incidencia menor a la descrita en la literatura.

Las principales interacciones fueron moderadas con 58%, no hubo relación entre el número de pacientes ingresados, el sexo predominante de interacciones medicamentosas y de reacciones adversas a medicamentos fue el masculino a diferencia de lo descrito en la literatura, sin embargo hay que tomar en cuenta que el 59% de los ingresos fueron del sexo masculino.

El grupo de edad que tuvo la mayor incidencia de interacciones mayores y el que presentó una reacción adversa a medicamento fue en los lactantes, en las interacciones moderadas con una incidencia del 58% se presentó en los adolescentes y las interacciones menores en los adolescentes y escolares.

El riesgo de presentar una reacción adversa a medicamentos se incrementó de manera exponencial cuando el paciente presentaba polifarmacia, en este caso más de 4 medicamentos, asociado a comorbilidades, como cardiopatías y crisis convulsivas de difícil control.

Entre los fármacos que presentaron mayor número de interacciones no difiere mucho de lo descrito en la literatura siendo los anticomiciales como la fenitoina el fármaco que más interacciones tuvo ocupando el 28%, en segundo lugar los AINES (ketorolaco), los diuréticos (furosemide), digoxina, y amikacina ocuparon el tercer lugar y por último los IECAS (captopril),

Es necesario realizar estudios que permitan conocer la frecuencia de las interacciones que pueden presentarse en los pacientes, así como evaluar la significancia clínica. Hay que tomar en cuenta que la terapéutica farmacológica es determinante en la salud del paciente, por lo tanto mientras se haga un uso racional de las mismas, se estará cumpliendo con los objetivos de eficacia seguridad, calidad de la farmacoterapéutica que necesita el paciente.

CONCLUSION

En este estudio se presentaron algunas limitaciones, ya que tamaño de la muestra, no fue representativa y suficiente para realizar un análisis estadístico, tampoco permitió detectar un mayor número de interacciones específicas, ni de RAM graves causadas por una interacción.

Se debe diseñar un nuevo estudio a más largo plazo, incrementando el tamaño de la muestra, que permita responder a todos los interrogantes planteados y confirme o no los resultados obtenidos.

Aunque se identificaron 46 interacciones medicamentosas, la mayoría son de escaso interés clínico. Sin embargo, un pequeño porcentaje el 6% de este estudio de interacciones potenciales de interés tuvieron lugar con un número reducido de fármacos de amplio uso hospitalario, como: omeprazol, digoxina, furosemida, AINEs, analgésicos, fenitoina, e inmunológicos como la gammaglobulina, se debe tomar en cuenta para prescripciones futuras.

Pese a las limitaciones del estudio, los resultados obtenidos pueden ser interesantes para el profesional sanitario asistencial, sea médico, farmacéutico o de enfermería, pues detectan una elevada proporción de pacientes de pediatría, al menos, una interacción potencial, además de un porcentaje alto de reacciones adversas, algunas de ellas graves.

Todo esto nos sugiere que el problema de las interacciones aún no está resuelto, y que pudiera estar infravalorado en clínica, lo mismo que sucede con las RAM. Se requieren estudios más extensos para definir el problema de las interacciones potencialmente adversas de pronóstico grave, al igual que una mayor atención e información acerca de ellas en la clínica diaria

BIBLIOGRAFIA

1. Juurlink D, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier D. Drugdrug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*. 2003;289:1652-8.
2. Hansten P, Horn J. Drug interactions analysis and management. St. Louis, Missouri: Ed. Wolters Kluwer Health; 2006. Hansten P, Horn J. Drug interactions analysis and management. St.
3. Hazell L, Shakir S. Under reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29:385-96.
4. López P, Rodríguez C, Durán C, Tato F, Rodríguez I, Lado FL. Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un servicio de medicina interna. *An Med Interna (Madrid)*. 2005;22:69-75.
5. Cruciol JH, Thomson JC. Prevalence of potencial drug-drug interactions and its associated factors in a brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2006;9:427-33.
6. USP DI. 2000. Drug information for the health care professional 19 ed. Massachusetts.
7. Kremers P. In vitro test for predicting drug- drug interactions: the need for validated procedures. *Pharmacol Toxicol* 2002; 91(5): 209-17
8. Wynn GH. Clinical Manual of Drug Interaction. Arginton VA. American Psychiatric Publishing INC 2009.
9. Preskorn SH,; Shah R, Neff M Golbeck AL, Choi J. The potencial for clinically signifcator drug- drug interactions involving the CPYP 2D6 System: effects with fluoxetine and paroxetine versus sertraline , *J psvchiart Pract* 13(1): 5-12.
10. Mannel M. Drug interactions with St John's wort: mechanisms and clinical implications. *Drug Saf* 2004;27(11): 773-97.
11. Vora MBJ Adverse drug reactions in inpatients of internal medicine wards at a tertiary care hospital: A prospective cohort study *Pharmacol Pharmacother*. 2011 Jan;2(1):21-5.
12. Stausberg J Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res*. 2011 May 29;11:134.

13. Avery AJ Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess.* 2011 May;15(20):1-234, iii-iv.
14. Tsuchiya H, Shiragami M. [Detection of adverse drug reactions with the use of a simple questionnaire]. *Yakugaku Zasshi.* 2010 Sep;130(9):1233-7. Japanese
15. Davies EC, Interpreting adverse drug reaction (ADR) reports as hospital patient safety incidents. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Jul;70(1):102-8.
16. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/index.html
17. Onder G ,Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med.* 2010 Jul 12;170(13):1142-8
18. International Inc., 365 Blair Road, Avenel NJ, USA. Application to mail at periodicals mailing rates is pending at Rahway, NJ. POSTMASTER: send address
19. changes to Adverse Drug Reaction Bulletin, PO Box 1550, Hagerstown, MD 21741.
20. Vora MBJ Adverse drug reactions in inpatients of internal medicine wards at a tertiary care hospital: A prospective cohort study *Pharmacol Pharmacother.* 2011 Jan;2(1):21-5.
21. Stausberg J Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res.* 2011 May 29;11:134.
22. Avery AJ Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess.* 2011 May;15(20):1-234, iii-iv.
23. Castro-Pastrana, Improving pediatric drug safety: need for more efficient clinical translation of pharmacovigilance knowledge, *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2011;18:e76-88. Epub 2011 Mar 21

24. Sriram S , Prevalence of adverse drug reactions at a private tertiary care hospital in south India. *J Res Med Sci.* 2011 Jan;16(1):16-25.
25. Machado-Alba JE, [Active pharmacosurveillance of patients affiliated to the Colombian general social security/health system], *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2010 Aug;12(4):580-8.
26. Tsuchiya H, Shiragami M. [Detection of adverse drug reactions with the use of a simple questionnaire]. *Yakugaku Zasshi.* 2010 Sep;130(9):1233-7. Japanese
27. Davies EC, Interpreting adverse drug reaction (ADR) reports as hospital patient safety incidents. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Jul;70(1):102-8.
28. Onder G ,Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med.* 2010 Jul 12;170(13):1142-8
29. Davies EC Interpreting adverse drug reaction (ADR) reports as hospital patient safety incidents *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Jul;70(1):102-8..
30. http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/reacciones_adversas_de_medicamentos
31. Alemayehu D Considerations for the design and conduct of a pharmacovigilance study involving mass drug administration in a resource-constrained setting. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010 Jan 26;4(1):e564.
32. Singh HA pharmacovigilance study in medicine department of tertiary care hospital in chhattisgarh (jagdalpur), India. *J Young Pharm.* 2010 Jan;2(1):95-100.
33. A. Rodríguez-Terol Calidad estructural de las bases de datos de interacciones, *Farm Hosp.* 2009;33(3):134-46.