

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
CAMPO 1.

Estudio retrospectivo (01 Enero 2006 a 31 Diciembre 2009) del riesgo-beneficio de las dosis terapéuticas (80mg)/(400mg) y (160mg)/(800mg) oral de Trimetoprima/Sulfametoxazol en pacientes tratados para trastornos de las vías aéreas altas.

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA
CLAUDIA SOFIA OLVERA TÉLLEZ

ASESORES:
Q. MARÍA DEL CARMEN BECERRIL
Q.F.B ALFREDO LUDOVICO BENÍTEZ
M en F.C MARÍA EUGENIA R POSADA GALARZA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



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

U. N. A. M.

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Estudio retrospectivo (01 enero 2006 a 31 diciembre 2009) del riesgo-beneficio de las dosis terapéuticas (80mg)/(400mg) y (160mg)/(800mg) oral de Trimetoprima/Sulfametoxazol en pacientes tratados para trastornos de las vías aéreas altas.

Que presenta la pasante: Claudia Sofia Olvera Tellez

Con número de cuenta: 302280120 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de noviembre de 2011.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Soledad Carreto García	
VOCAL	M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
SECRETARIO	M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo	
1er SUPLENTE	M. en F.C. Cecilia Hernández Barba	
2do SUPLENTE	M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
HHA/pm

AGRADECIMIENTOS

A MI MAMÁ:

Por enseñarme a nunca claudicar
y ser perseverante ante la vida;
Gracias por tus sabias palabras
que influyeron en mi para la
culminación de este trabajo.

TE AMO

A MIS TIOS:

No necesito mencionar a cada uno
de ustedes; los que me han apoyado
durante esta larga travesía... Gracias.

A MIS ASESORES:

M en F.C María Eugenia Posada
y al Q.F.B Alfredo Benítez.

Por su paciencia y gran dedicación
para la elaboración de este trabajo
con el cual concluyo mi carrera
Profesional.
Gracias por haber confiado en mí.

A la Q. Becerril y al equipo que
conforma el CNFV:

Gracias a cada uno de ustedes por
su ayuda durante la elaboración de
este trabajo.

INDICE

1.	INTRODUCCIÓN	9	
2.	ANTECEDENTES	13	
3.	JUSTIFICACIÓN	17	
4.	MARCO LEGAL	19	
5.	GENERALIDADES	21	
5.1	FARMACOVIGILANCIA	21	
5.1.1	FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO		22
5.1.2	ESTRUCTURA	23	
5.1.3	EL ESTUDIO DE NUEVOS FÁRMACOS		25
5.1.4	FASE 0 ó PRECLÍNICA	26	
5.1.5	ESTUDIO DE FASE I	29	
5.1.6	ESTUDIOS DE FASE II Y III	30	
5.1.7	FASE IV ó POSTCOMERCIALIZACIÓN		31
5.2	TEORÍA DE REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS	32	
5.2.1	CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS		33
5.2.2	NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS	38	
5.2.3	EFICACIA DE LOS PROGRAMAS DE FARMACOVIGILANCIA	39	
5.2.4	NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA	40	
5.2.5	¿QUIEN PUEDE NOTIFICAR?		41
5.2.6	¿QUÉ NOTIFICAR?	41	
5.2.7	GUÍA DE LLENADO	46	
5.2.8	EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD	58	
5.2.9	PROCESO DE FARMACOVIGILANCIA	62	
5.3	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE RAM	63	
5.3.1	REACCIÓN ADVERSA DE ACUERDO A GRAVEDAD		63
5.3.2	CLASIFICACIÓN DE RAM SEGÚN SU PROBABILIDAD	64	

5.3.3 CALIDAD DE LA INFORMACIÓN	64
5.4 SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON	65
5.4.1 DEFINICIÓN	65
5.4.2 CLASIFICACIÓN	65
5.4.3 EPIDEMIOLOGÍA	68
5.4.4 ETIOLOGÍA	69
5.4.5 AGENTES INFECCIOSOS	70
5.4.6 AGENTES FARMACOLÓGICOS	71
5.4.7 PATOGENÍA	73
5.4.8 CUADRO CLÍNICO	74
6. METODOLOGÍA	79
6.1 DISEÑO	79
6.2 MATERIAL Y MÉTODOS	79
7. RESULTADOS	82
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS	100
9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	106
10. BIBLIOGRAFÍA	107
11. GLOSARIO	118

1. INTRODUCCIÓN

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 medicamentos son una causa frecuente de enfermedad, discapacidad o muerte, incluso en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad¹, lo que origina cierta inquietud con relación al empleo de los medicamentos. Por lo que ha sido necesario crear e implementar programas de Farmacovigilancia que permitan observar el comportamiento de los medicamentos en las poblaciones, para llevar acciones en pro de la seguridad de los mismos.

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 de las personas que los utilizan².

México incursionó formalmente a la escena de la Farmacovigilancia atendiendo las recomendaciones, que desde 1963 propuso la OMS (en su 16ª Asamblea), creando en el año de 1995 el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), y dado que notificar las sospechas de Reacciones Adversa a los Medicamentos no era una actividad obligatoria (debido a que esta actividad no estaba incluida en la Ley General de Salud), el Programa de Farmacovigilancia establecido por el CNFV no tuvo mucho éxito. Sin embargo, en 1997, para impulsar la Farmacovigilancia, en base a las Reformas de la Ley General de Salud, publicadas en el Diario Oficial de la Federación el 07 de

Mayo de 1997, el reglamento de Insumos para la Salud y el Programa de Reformas al Sistema Nacional de Salud 1995-2000.

El gobierno de México asumió la responsabilidad de garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos que se comercializan y utilizan en el país en defensa de la salud de los consumidores, con fundamento legal en el artículo 58, fracción V BIS^{3,4}.

A partir de esto se introdujeron nuevas y exhaustivas pruebas de toxicidad en animales, se comenzó a exigir ensayos clínicos controlados como prueba necesaria de eficacia y seguridad de los medicamentos para autorizar su comercialización². Los gobiernos de algunos países establecieron procedimientos para la recolección sistemática de información sobre las reacciones que podían producirse después de la administración de un medicamento.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), creó a nivel internacional, el programa de Farmacovigilancia que fue definido como la “notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas de los medicamentos que se surte con o sin receta”⁴.

La Secretaría de Salud de México, es el Órgano Rector del Programa Permanente de Farmacovigilancia; es quien establece las políticas y define los requerimientos en todo el país a través de los Centros Estatales de Farmacovigilancia. En el mes de Julio de 1998, México se integro al Programa Internacional de Farmacovigilancia coordinado por la OMS, en más de 120 países en todo el mundo^{5,6}. La red de centros nacionales se coordina por un Centro Colaborador de la OMS para la Farmacovigilancia Internacional ubicado en Uppsala, en Suecia. Este centro se

identifica habitualmente como *el Uppsala Monitoring Centre* o *el UMC*. El UMC es una fundación creada por el Gobierno sueco, en base a un acuerdo entre Suecia y la OMS. Según este acuerdo, la sede central de la OMS es responsable de todas las cuestiones de política relacionada con el Programa de la OMS⁷.

En México el programa de notificación voluntaria de reacciones adversas a los medicamentos inicio en 1989 con la notificación de los laboratorios productores y continuo con el establecimiento del sistema Nacional de Farmacovigilancia por la Secretaria de Salud a través de la Dirección General de Control de Insumos para la salud, así como el establecimiento de Centros Institucionales y Estatales. A partir del 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia, forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), esto se llevo a cabo ya que todo paciente necesita tener la plena confianza en la efectividad y seguridad de los medicamentos que le son administrados. Esta confianza se sustenta en los esfuerzos realizados por diferentes instancias del Sector Salud, público o privado las cuales tienen la responsabilidad de evaluar los resultados que en el ámbito experimental se obtuvieron con un fármaco.

Por lo anterior se estableció en nuestro país un programa permanente de Farmacovigilancia para evaluar los productos una vez que han salido al mercado, compensar las limitaciones mencionadas y proporcionar un medicamento activo para confirmar en lo posible, la eficacia y seguridad de los medicamentos, ya que la utilización de un medicamento requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que pueda generar. Idealmente deberían utilizarse medicamentos que aporten un beneficio sin ningún riesgo.

El síndrome de Steven-Johnson (SSJ) es una reacción severa principalmente a medicamentos, donde el sistema inmunológico sin saber que le suministras al cuerpo un elemento para sanar, cree que lo está atacando y se defiende de más provocando que aparezcan síntomas desde una urticaria generalizada en el cuerpo, hasta como si se hubiera quemado de adentro hacia afuera, se cae la piel en capas, las pestañas se invierten hacia el ojo y por los regular se afectan en al menos dos superficies mucosas, de esta forma es necesario encontrar atención médica urgentemente.

OBJETIVO

Evaluar mediante un análisis retrospectivo de 3 años, las notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAM's) recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) comprobando si el principio activo Trimetoprima/Sulfametoxazol puede ocasionar la aparición del "Síndrome de Stevens-Johnson" a prescripciones adecuadas y tiempo prolongado de un lapso de 7 días; de esta forma determinar los factores que puedan favorecer la presencia de RAM.

2. ANTECEDENTES

En el devenir del tiempo, el hombre en su lucha incesante contra la enfermedad ha logrado avances importantes en el tratamiento de un sinnúmero 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 dosis⁸.

En el siglo XX, justamente después de la Segunda Guerra Mundial, existe un crecimiento acelerado en la producción de nuevos medicamentos, lo que condicionó a diversas instituciones médicas a prestar una atención sistematizada a los efectos indeseables de los mismos. En 1952, la Asociación Médica Americana, ante la sospecha de que el Cloranfenicol podía ser responsable del incremento observado en la incidencia de la anemia aplásica, invitó a los médicos a comunicar los casos observados mediante la distribución de un impreso y su correspondiente registro; en 1961, extendió tal registro no sólo al Cloranfenicol sino también a los efectos indeseables de cualquier otro medicamento⁹. Durante el periodo 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, por lo que esta patología recibió el nombre de focomelia.

Este mismo fenómeno se presentó en otros países como Inglaterra y Estados Unidos de Norteamérica. Derivado del análisis cuidadoso de los casos, se encontró que la epidemia obedeció a la administración de Talidomida, fármaco indicado

como hipnótico a mujeres en etapas tempranas de la gestación, introducido al mercado en 1956.

Este medicamento se vendía sin receta; el argumento era que poseía ventajas sobre los barbitúricos, un amplio margen de seguridad y no causaba adicción¹⁰. La epidemia puso de manifiesto la ineficacia de los estudios clínicos para identificar todos los efectos indeseables de los medicamentos, lo que se explica por el número reducido de sujetos participantes en ellos; la ausencia de mujeres, niños y ancianos como sujetos de la investigación; su realización bajo condiciones controladas y la duración de los mismos; situaciones todas muy diferentes a las presentadas una vez que el medicamento es comercializado¹¹.

Ante esta desafortunada situación, en 1962 la Organización Mundial de la Salud elaboró un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos, a partir del cual se constituyó en 1963, en Reino Unido, el Committee on Safety of Drugs. En 1964, la Organización Mundial de la Salud solicitó a sus Estados miembros, establecieran sus propios sistemas de registro sobre los efectos indeseables de los medicamentos. Además, consideró establecer un centro internacional con su respectivo programa, encargado de monitorear estos efectos indeseables a través de una comunicación sistemática con los centros nacionales. Lo anterior, en virtud de que la única forma de alertarlo más pronto posible acerca de las consecuencias indeseables de los nuevos medicamentos, consiste en sistematizar las observaciones de un gran número de personas que los reciben.

Después de varias asambleas de la Organización Mundial de la Salud, llevadas a cabo entre 1966 y 1967, finalmente se inició en 1968 el proyecto piloto de investigación para el monitoreo internacional de los medicamentos y su financiamiento corrió a cargo del gobierno de Estados Unidos de Norteamérica, mientras que la selección del personal fue realizada por la misma Organización Mundial de la Salud; en el proyecto inicial participaron diez países. La sede se ubicó por vez primera en Alexandria, Estados Unidos de Norteamérica. El Director General de la Organización Mundial de la Salud, dentro del marco de la Vigésima Segunda Reunión Mundial de Salud, estableció: El objetivo principal del monitoreo de los medicamentos en lo relacionado a las reacciones adversas es definir lo antes posible la capacidad de un fármaco de producir efectos indeseables. Como resultado de la evaluación del programa piloto, la Organización Mundial de la Salud decidió poner en marcha la primera fase operativa del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos y cambiar el centro a Ginebra, Suiza. En esta primera fase se seleccionaron los métodos para procesar, registrar, almacenar y recuperar los reportes, se diseñó el formato con su instructivo correspondiente, se especificó la terminología y la metodología para codificar las reacciones adversas y, finalmente, se definió qué es una reacción adversa. Hacia la mitad de la década de los setenta del siglo pasado, surgió la amenaza de discontinuar el programa debido a problemas financieros y cambio de prioridades en la Organización Mundial de la Salud. Afortunadamente, en 1978 el gobierno sueco se hizo cargo del financiamiento del programa y el centro migró a Uppsala, Suecia; ya con 24 países participantes se procedió a desarrollar una base de datos¹².

Integrándose al breve histórico el hallazgo del padecimiento por dos pediatras norteamericanos (Albert Mason STEVENS, 1844-1945, y Frank Chambliss JOHNSON, 1894-1934) quienes describieron en un artículo publicado en 1922 en la revista "American Journal of Diseases of Children" lo que consideraban una nueva dolencia, llamada desde entonces Síndrome de Stevens-Johnson.

Stevens y Johnson observaron y analizaron dos casos, en niños de 7 y 8 años en Gran Bretaña, de un padecimiento que describieron como una enfermedad febril que presentaba lesiones cutáneas semejantes al Eritema Multiforme, que se acompañaba de estomatitis con mucosa bucal inflamada generalizada y conjuntivitis purulenta severa, y que además provocaba un daño ocular permanente; la denominaron "fiebre eruptiva con estomatitis y oftalmia".^{13,14} Para 1956 Alan Lyell, dermatólogo escocés, acuñó un nuevo término, el de Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) por el que describe a pacientes que sufren pérdidas generalizadas de epidermis causadas por necrosis y que hace aflorar la dermis.

3. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad los antimicrobianos juegan un papel importante en la salud de los pacientes mexicanos, de esta forma el riesgo / beneficio que nos aportan suele ser una pieza fundamental para la elaboración de este proyecto.

Una de las principales acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), es recabar información sobre las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM) que ocurren durante la administración o uso de algún medicamento; a través de estas notificaciones se observo la frecuencia del Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) reacción poco común que se maneja en el Inserto Para Prescribir (IPP); la mayoría de veces esta es inducida por el consumo de Sulfas, en especial las Sulfonamidas de acción prolongada.

Sin embargo, este tipo de Reacción Adversa en nuestro país adquiere dificultad en su interpretación epidemiológica ya que existe gran deficiencia de información estadística que sea confiable, de esta manera el perfil basado en tasas de morbimortalidad no genera una actitud de respuesta adecuada a las características reales del comportamiento del Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) en México.

Debido a las lesiones individuales denominadas “en tiro al blanco” o en “iris” debido a sus centros oscuros o simplemente son máculas redondeadas, irregulares bastante bien delimitadas de un color morado claro, es importante que conozcamos la prevalencia y los factores que contribuyen a su desarrollo en nuestro medio; esto presenta importancia relevante epidemiológica en nuestra población y el realizar un estudio retrospectivo en notificaciones que son recibidas y evaluadas en

el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) nos llevara a detectar cuales son los posibles factores de riesgo que estén contribuyendo a su desarrollo, al mismo tiempo obtener una detección oportuna y preventiva.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Mediante el análisis de sospecha de RAM que comprende (01 de Enero del 2006 a 31 de Diciembre del 2009), de este modo se pretende determinara la frecuencia del Síndrome de Stevens-Johnson en México, dado que es un problema de salud pública frecuente en el uso de los principios activos Trimetoprima/Sulfametoxazol. El cual es prescrito comúnmente para infecciones de vías aéreas y renales.

4. MARCO LEGAL

La Farmacovigilancia en México tiene su base legal en:

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.
- Art. 58 V bis de la Ley General de Salud. Establece que la población en general puede reportar reacciones adversas.
- Reglamento de Insumos para la Salud. Establece la obligatoriedad para la Industria Farmacéutica de informar acerca de la seguridad de sus productos, y obliga a llevar a cabo la Farmacovigilancia para productos de importación.
- Reglamento de la COFEPRIS. Determina como atribución el operar el Programa de Farmacovigilancia.
- NOM – 220 – SSA1 – 2002. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia (15 de enero 2005).

El sustento legal de Farmacovigilancia se encuentra en:

- El programa de reformas de Sector Salud 1995-2000.
- El artículo 36 del reglamento de insumos para la salud en el Diario Oficial de la Federación el día 4 de Febrero de 1998.
- El artículo 135 del Reglamento de insumos para la salud para el Diario Oficial de la federación el día 4 de Febrero de 1998.

ARTÍCULO 58 Fracción V bis.

Información a las autoridades sanitarias acerca de efectos sanitarios y reacciones adversas por el uso de los medicamentos y otros insumos para la salud o el uso desvíos o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas u sus desechos.

ARTÍCULO 38 DEL REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD

Las reacciones adversas de los medicamentos u otros insumos que se presenten durante su comercialización o uso de estos, de la salud las notificadas por los profesionales de salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismo sanitarios internacionales deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaria por el titular del registro por los distribuidores o comercializadores de los insumos.

ARTÍCULO 131 DEL REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD

Podrán importar insumos registrados para su comercialización las personas que cuenten con las instalaciones adecuadas para el manejo seguro de los mismos y que garanticen el control de su calidad y Farmacovigilancia de acuerdo con los requisitos establecidos en la norma correspondiente.

5. GENERALIDADES

5.1 FARMACOVIGILANCIA

La seguridad de los medicamentos es un tema de gran importancia para todos. Se espera de los medicamentos actuales que sean eficaces, pero ¿producirán efectos secundarios? ¿Cómo serán éstos? ¿Es posible que puedan ser peores que la enfermedad que traten?

Estas preguntas son igualmente importantes para el fabricante, que ha invertido muchos años de investigación y desarrollo para producir el fármaco, y para las autoridades sanitarias competentes que, habiendo examinado los volúmenes de información incluidos en la solicitud de registro del producto, han dado su aprobación, al menos por el momento, para que se comercialice el medicamento. Sin embargo, las respuestas a estas cuestiones no es tan fácil como pudiera parecer a simple vista y, por este motivo, la ciencia de la Farmacovigilancia ha evolucionado.

La Farmacovigilancia tiene como finalidad conocer el comportamiento de los medicamentos durante su utilización. Contribuye a mejorar la farmacoterapia en la población, así como a obtener una optimización de los recursos económicos tanto del sector público como del privado. Es una clase de faro siempre emitiendo señales de valor para un uso racional y seguro de los medicamentos, la OMS, la define como "La detección, el registro, la notificación y la evaluación sistemática de las Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM's)"¹⁵ durante su utilización en humanos.

Para el año 2002, el concepto de Farmacovigilancia se amplía en su enlace y se define como “Ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas, conocer su frecuencia y prevenir los daños a los pacientes”¹⁶ (OMS 2002).

5.1.1 FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO

El fármaco selectivo, que produce solo un efecto terapéutico sin otra manifestación, no existe. De hecho, cualquier medicamento produce un efecto benéfico y varios efectos colaterales. En estos casos, el papel de un programa de Farmacovigilancia implementado por los médicos, las autoridades sanitarias, los farmacéuticos y la industria farmacéutica tiene una importancia para la Identificación de las reacciones adversas de los medicamentos (RAM).

En un país como México, en el que prácticamente todos los fármacos originales son descubiertos y desarrollados en otros países, la Farmacovigilancia debería desempeñar un papel preponderante, pues la población que ha sido sometida a los nuevos fármacos es generalmente distinta de nuestra población y bien podría darse el caso por idiosincrasia (diferencia genética) o por tener diferentes hábitos alimenticios, los efectos y/o reacciones adversas podrían divergir de lo reportado previamente en la literatura científica.

A través de una Farmacovigilancia efectiva puede ser capaz de detectar oportunamente, problemas potenciales relacionados con el uso de los medicamentos, la Secretaría de Salud de México, a través de la Comisión Federal contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), estableció un programa Permanente de Farmacovigilancia, para compensar las limitaciones de los estudios clínicos previos al registro y para proporcionar un mecanismo activo que mantenga, la eficacia y seguridad de los medicamentos. El Programa de Farmacovigilancia está basado en la notificación de sospechas de RAM por parte de los profesionales de la salud, en estudios fármaco epidemiológicos o estudios de Farmacovigilancia intensiva y en el análisis de los reportes de seguridad.

5.1.2 ESTRUCTURA

El Programa Permanente de Farmacovigilancia en México está integrado por:

1. Centro Nacional de Farmacovigilancia

Ubicado en la Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia de la COFEPRIS.

La función principal del Centro Nacional será coordinador e integrara todas las fuentes de información de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, vacunas y dispositivos médicos nacionales e internacionales, así como evaluar y diseminar la información. Cuando la información se considere de importancia, será enviada a la Organización Mundial de la Salud.

2. Centros Estatales e Institucionales.

Los Centros Estatales uno en cada Estado de la República, dependientes de la Secretaría de Salud, así como los Centros Institucionales dependientes de otras Instituciones del Sector Salud y de aquellas que tienen unidades hospitalarias tienen las siguientes funciones básicas:

- Enviar las notificaciones recibidas en su entidad federativa o centros institucionales, al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Distribuir los formatos a los profesionales de la salud de su Estado o Institución.
- Fomentar la notificación en la entidad federativa y en las Instituciones pertenecientes a ella.
- Promover la participación de las instituciones de Salud, públicas y privadas.

3. Comité Técnico Científico.

El Comité Técnico Científico está formado por expertos en farmacología clínica de diferentes instituciones del Sector Salud, público y privado, y tiene como función: Analizar y emitir su recomendación acerca de los informes enviados por el Centro Nacional de Farmacovigilancia, en referencia a la evaluación sobre las señales de reacciones adversas graves.

5.1.3 EL ESTUDIO DE NUEVOS FÁRMACOS

La introducción en el mercado de cualquier medicamento nuevo irá precedida de largos años de desarrollo por parte de una compañía farmacéutica.

El desarrollo de un fármaco nuevo no es un proceso rápido y fácil; no se trata, simplemente, de sintetizar el ingrediente activo y preparar los comprimidos del compuesto, administrando el fármaco a unos cuantos animales y voluntarios humanos, y enviando luego el compuesto a las oficinas de farmacia. El proceso real desde que se sintetiza inicialmente el fármaco, se establece que posee la acción farmacológica apropiada, y luego asegurarse que sea seguro y eficaz en el hombre, puede durar más de 10 años. El desarrollo de nuevos medicamentos es cada vez más complejo y requiere en la actualidad la contribución de la medicina, la estadística, farmacología, toxicología y el procesamiento informático de los datos. El nivel de competencia que se requiere actualmente en las compañías farmacéuticas poco tiene que ver con el de hace 10 años; la mayoría de los profesionales que actualmente entran en la industria farmacéutica se encuentran con que están poco preparados para enfrentarse a los problemas con la nueva “maquinaria” del desarrollo farmacéutico.

En todo el mundo, las autoridades sanitarias exigen la realización de evaluaciones rigurosas de cualquier fármaco que vaya a comercializarse con el fin de determinar si es seguro y eficaz. Se hace hincapié sobre todo en la seguridad de su empleo, aunque en un mercado lleno de medicamentos de acción similar, es imprescindible demostrar su eficacia. Muchas autoridades sanitarias exigen una evaluación completa de la relación riesgo-beneficio y que haya un equilibrio entre los aspectos positivos del

fármaco y sus efectos adversos conocidos. Es fácil comprender el interés inicial por determinar la seguridad de un fármaco; en los primeros días de la legislación farmacéutica, fueron en gran medida el desastre de la Talidomida y los efectos secundarios del Practolol los que impulsaron la creación de una normativa adecuada.

Otro cambio importante que se deriva de este periodo atañe a las diferencias en la naturaleza del desarrollo de los fármacos que exigen a las autoridades sanitarias nacionales de los distintos países.

Pueden distinguirse cinco etapas de desarrollo que proporcionan los datos de seguridad esenciales para permitir el paso de los fármacos del laboratorio al mercado. Cuando una compañía farmacéutica decide desarrollar una entidad química nueva, la primera de las cinco etapas consiste en el estudio de la toxicología animal del fármaco. El programa clínico, se divide en cuatro fases (I-IV), se iniciará durante las últimas etapas de la evaluación toxicológica.

5.1.4 FASE 0 ó PRECLÍNICA

Los estudios de toxicidad animal son el objeto de las normativas que establecen las autoridades sanitarias. Estas series de estudios realizados en el transcurso de largos años, están orientados al rechazo de compuestos tóxicos y a la identificación de los órganos en los que se producen toxicidad. Los estudios de toxicidad varían dependiendo del uso que se pretenda dar al fármaco. En general cuanto más sea la exposición del hombre al fármaco, más estudios de toxicidad se requieren. Hay cinco tipos generales de estudios de toxicidad:

- 1) Agudos, dosis única.
- 2) Subagudos, subcrónicos, a medio plazo.
- 3) Fertilidad, teratología y reproducción.
- 4) Carcinogenicidad.
- 5) Estudios específicos (p. ej., posibles efectos sobre el sistema nervioso).

Quizás el estudio agudo más discutido sea la DL_{50} : dosis única del fármaco que produce un resultado letal en un 50% de los animales tratados en un periodo de 7 días. Generalmente se requiere la obtención de una DL_{50} en dos o más especies.

La prueba de DL_{50} , cuando se realiza da una indicación general de la toxicidad global del fármaco y se efectúa más por razones históricas que por valor científico.

Los estudios de dosis múltiples siguen a los estudios de dosis únicas y deben de realizarse antes de usar los nuevos fármacos en seres humanos. Los requisitos de los estudios de dosis múltiples son determinados por la duración de la dosis en humanos. Estos estudios deben realizarse en dos especies distintas, una de las cuales no debe ser roedor. (Cuando se pretenda usar indefinida en el hombre, hay que realizar estudios de Carcinogenicidad). Seleccionan tres tipos de dosificación, el menor de los cuales es similar al de la dosis esperada en el hombre, mientras que en el mas alto debe producir alguna evidencia de toxicidad o debe ser mucho mayor que los niveles de exposición en el hombre.

En todos los países, las autoridades sanitarias exigen también estudios de teratogenicidad y efectos en la fertilidad y

reproducción. Habitualmente se requieren evaluaciones de la teratogenicidad antes de administrar a mujeres en edad de procrear. Estas evaluaciones se llevan a cabo en ratas, ratones, conejos y en varias etapas de gestación se sacrifica a las hembras y se estudian a los fetos. Los estudios de fertilidad se estudian tanto en machos como en hembras, eh implican la administración de dosis 60 y 14 días respectivamente, antes del coito. Estudios posteriores permiten completar el ciclo reproductor y se estudian tanto los progenitores como su descendencia.

Se requieren estudios de carcinogenicidad solo cuando un fármaco se vaya a emplear crónicamente (> 12 mese) o si el fármaco va a utilizarse en tratamientos repetidos durante largos periodos de tiempo. También se pueden requerir estos estudios si la estructura del fármaco indica una posible carcinogenicidad o si los estudios de mutagenicidad (mutagenicidad bacteriana/ prueba de Ames) revelan algún dato preocupante concreto.

En cuanto a los estudios especiales para evaluar los efectos del fármaco sobre órganos específicos, tienden a realizarse únicamente si está especialmente indicado a consecuencias de los resultados de las evaluaciones toxicológicas anteriores. Con frecuencia se basa en el estudio de efectos sobre los órganos de los sentidos.

Cuando finalizan los estudios de toxicidad animal, ya se ha determinado el órgano donde se produce toxicidad por el fármaco. Además se habrá determinado la dosis máxima tolerada no tóxica y posiblemente los niveles de dosificación que causan mortalidad a largo plazo.

Es extremadamente difícil extrapolar los resultados de toxicidad animal al hombre. Por tanto, estos resultados son aceptables solo

si hay un órgano de toxicidad específica. En general se cree que las respuestas de los animales de laboratorio a los fármacos pueden diferir de las respuestas del hombre. Las causas de estas variaciones pueden atribuirse a diferencias del metabolismo (tanto cualitativas como cuantitativas), distribución y farmacodinámia

Es está una área de gran interés, puesto que desde los años 60 se han publicado estudios importantes en los que se observan diferencias entre especies (Oliverio y cols. 1963; Brodie y Reid¹⁷, 1967).

Debido a las limitaciones de la evaluación toxicológica, por la que se eliminan sólo los fármacos más tóxicos, el modelo experimental final tiene que ser el hombre. El desarrollo clínico se divide en cuatro fases (I-IV). Los primeros ensayos en el hombre se llevan a cabo con gran precaución e inicialmente con dosis muy bajas; se trata de los primeros estudios de fase I.

5.1.5 ESTUDIO DE FASE I

A diferencia de otros estudios clínicos que se realizan antes de comercializar un fármaco nuevo, los estudios de fase I se diseñan principalmente para evaluar la seguridad. La fase I consiste en una prueba inicial del estudio del fármaco en humanos, habitualmente en un número reducido de voluntarios sanos, aunque en ocasiones en pacientes. Su objetivo principal es evaluar la tolerancia dentro de un rango de dosificación que incluirá y superará el que pueda administrarse a los pacientes en una etapa posterior. De esta evaluación preliminar derivará información sobre la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas (RA) farmacológicamente previsibles y dependientes de

la dosis, que se conocen como RA de tipo A. Debe determinarse la dosis con la que se observan este tipo de efectos y si la relación es transitoria puede remitir continuando la administración del fármaco. Puesto que la fase I se puede conocer algunos aspectos de su farmacocinética, es posible relacionar los niveles del fármaco en los líquidos corporales con la presencia de reacciones de tipo A que dependen de la dosis. La mayoría de las compañías farmacéuticas poseen instalaciones propias para los estudios de fase I, aunque también se han establecido unidades independientes en asociación con muchos hospitales de docencia, en las que se ofrece la realización de estudios de fase I bajo contrato. En este caso no hay una frontera que delimite el paso de la fase I a la fase II. Los estudios de fase II comienzan invariablemente en mitad del desarrollo de la fase I y pueden seguir realizándose estudios de fase I aunque ya se haya comercializado el fármaco.

5.1.6 ESTUDIOS DE FASE II Y III

En algún momento durante las últimas etapas de la fase I comienzan los estudios en poblaciones seleccionadas, con pacientes en los que el fármaco pueda estar indicado. Estos primeros estudios en pacientes se denomina fase II; tienden a ser relativamente pequeños e incluso pueden considerarse como estudios piloto para los estudios de fase III que conlleva una evaluación clínica más profunda. El objetivo de la fase II es determinar una dosis eficaz del nuevo fármaco bajo una monitorización y control rigurosos. Mientras que los objetivos de la evaluación de la fase III son tanto seguridad como eficacia. La información que obtiene de la fase II se utiliza para diseñar los estudios de fase III que son a mayor escala y de mayor duración.

Generalmente se considera que en los ensayos clínicos en estas fases de desarrollo se puede identificar RA de tipo A que afecten a 1 de cada 250 pacientes estudiados. Este es el nivel de información que aparecerá en la ficha técnica del nuevo producto. Sin embargo, si consideramos la incidencia de algunas de las RA de tipo B menos comunes, pero más graves, nos encontramos con las limitaciones inherentes a esta etapa de desarrollo del fármaco.

Los ensayos clínicos de fases II y III del desarrollo de un fármaco, particularmente de fase II, tienden a realizarse en departamentos de hospitales especializados en un área concreta de la medicina. No suelen realizar estos estudios médicos generales, aunque sí lo hacen algunos (en circunstancias adecuadas) durante las últimas etapas de la fase III. Las compañías farmacéuticas con frecuencia se encuentran con que “compiten” por centros y pacientes con otras compañías, en la actualidad la mayoría de las compañías farmacéuticas han optado por realizar ensayos clínicos multicéntricos.^{18,19}

5.1.7 FASE IV ó POSTCOMERCIALIZACIÓN

El programa de ensayos clínicos del fabricante no termina cuando se aprueba el registro del nuevo fármaco.

Habitualmente se organiza un programa exhaustivo de estudios de fase IV postcomercialización, en el que trabajan más clínicos, centros y por supuesto países que se encuentran en estudios precomercialización. Los estudios de fase IV se diseñan para estudiar la seguridad y eficacia del fármaco en la práctica clínica habitual, de esta forma ofrecen a los médicos la oportunidad de comparar el nuevo fármaco con los tratamientos tradicionales.

Aunque estos ensayos añaden utilidad a la experiencia clínica global con el nuevo fármaco, entrañan las mismas limitaciones que los ensayos pre-comercialización en lo que a número de pacientes se refieren y por lo tanto difícilmente llevara a la identificación de problemas no detectados con anterioridad. Con frecuencia el fabricante continuará realizando una serie de ensayos de fase II y III para evaluar el uso del nuevo fármaco en indicaciones y grupos de pacientes (p.ej; pediátricos) no incluidos en el expediente de riesgo inicial. Por lo tanto, al tratar a nuevos grupos de pacientes con diferentes perfiles de factores de riesgo, se pueden detectar en estos estudios efectos secundarios que no se habían observado o eran poco comunes en el programa de precomercialización.

En ocasiones, la compañía farmacéutica o los clínicos percibirán que, además de su función terapéutica, un fármaco puede tener utilidad como profilaxis primaria o secundaria. En consecuencia, los estudios de profilaxis tienden a ser considerablemente mayores que los ensayos terapéuticos.²⁰

5.2 TEORÍA DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS.

Hasta ahora, se han utilizado los términos efectos secundarios y efectos adversos para describir la toxicidad o efectos no deseados asociados con un fármaco. Con este fin, se define Evento Adverso (EA) como “un acontecimiento adverso que manifiesta un paciente y no es deseado en general o en el marco de la enfermedad” (Finney, 1965).²¹ En contraposición se define Reacción Adversa (RA) como “cualquier respuesta a un fármaco que sea perjudicial e involuntaria y que se presente a las dosis

utilizadas en el hombre como profilaxis, diagnóstico o tratamiento, excluyendo la no consecución del propósito deseado” (Karch y Lasagna, 1975).²²

5.2.1 CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Las Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM's), se define como “toda respuesta al fármaco o medicamento, que es nociva y no deseada y que ocurre a dosis utilizadas en el hombre, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica” (OMS).²³ Las RAM's se han dividido en dos clases básicas: tipo A y tipo B (por Rawlins y Thompson, 1977).²⁴

Las reacciones de tipo A (augmented) se pueden predecir farmacológicamente por la actividad conocida del fármaco, son habituales, dependen de la dosis, en general no son clínicamente graves y producen una mortalidad bastante baja.

Puesto que se trata de reacciones habituales y esperadas, normalmente se identifican antes de la comercialización del fármaco.

Por el contrario, las reacciones del tipo B (bizarro, raras) son imprevisibles, poco frecuentes, no dependen de la dosis, suelen ser clínicamente graves, producen una mortalidad alta y se debe a una hipersensibilidad o mecanismo idiosincrásico.

- **Idiosincrásicas:** El efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Los fenómenos de idiosincrasia o de intolerancia a fármacos se presentan en algunos pacientes en forma muy infrecuente. Estos fenómenos tienen una base genética en su origen. Así por ejemplo debido a alteraciones genéticas se

suele observar en algunos niños y en adultos un déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenada en los eritrocitos, alterándose de esta forma la concentración de la glucosa, disminuyendo al mismo tiempo el glutatión reducido en estas mismas células. Ambas sustancias son necesarias para mantener en condiciones normales la membrana celular eritrocitaria. En nuestro país y menos aún en nuestra región no hay un examen rutinario o tipificación de la población con éste déficit.

- Inmunoalérgicas: o de hipersensibilidad son siempre secundarias a la formación de anticuerpos por el sistema inmunitario. Son las reacciones dosis-independientes más frecuentes. Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante. Para que una sustancia de bajo peso molecular pueda originar una reacción alérgica es necesario que ella o alguno de sus metabolitos actúen como hapteno, uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico. Dichos complejos inducen la formación de anticuerpos después de un período de latencia. Una ulterior exposición del organismo a la sustancia produce una interacción antígeno anticuerpo que desencadena las reacciones típicas de alergia. Pequeñas cantidades de un alérgeno pueden originar reacciones serias. Las consecuencias de la reacción se amplifican por la liberación de histamina, leucotrienos, prostaglandinas y otras sustancias relacionadas. Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra

sustancia de estructura semejante. Para que una sustancia de bajo peso molecular pueda originar una reacción alérgica es necesario que ella o alguno de sus metabolitos actúen como hapteno, uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico. Dichos complejos inducen la formación de anticuerpos después de un período de latencia. Una ulterior exposición del organismo a la sustancia produce una interacción antígeno anticuerpo que desencadena las reacciones típicas de alergia. Pequeñas cantidades de un alérgeno pueden originar reacciones serias. Las consecuencias de la reacción se amplifican por la liberación de histamina, leucotrienos, prostaglandinas y otras sustancias relacionadas. Con respecto a las reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas y derivados (como amoxicilina, ampicilina) pueden ser de tipo inmediata o anafiláctica, ocurre en 30 minutos. Pueden ser reacciones aceleradas, que son semejantes a las anafilácticas, ocurren entre 1-72 hrs después de la administración, con síntomas menos severos. O pueden ser reacciones tardías se representan con enfermedad del suero, anemia hemolítica y fiebre producida por drogas (complejos penicilina-Anticuerpo IgG). Las reacciones de hipersensibilidad inmediata, mediadas probablemente por IgE, incluyen anafilaxia, asma bronquial, y angioedema. Las reacciones aceleradas incluyen urticaria, fiebre, laringoespasma e hipotensión. El tiempo de reacción y la secuencia de síntomas son importantes para distinguir un shock anafiláctico primario de un shock secundario, con severas reacciones de piel, ataque de obstrucción bronquial o vómitos y diarrea, debido a la alergia.

Asímismo, las RAM`s han sido clasificadas por la OMS en siete categorías como se muestran en la tabla 1.²⁵

En el momento de la comercialización, es probable que se conozcan únicamente los EA más comunes y previsibles desde un punto de vista farmacológico. Después de su comercialización, y durante toda la permanencia del fármaco en el mercado, se requiere de una Farmacovigilancia continua para identificar los EA poco frecuentes y más graves, estudiar el perfil de seguridad en poblaciones seleccionadas de pacientes (niños o pacientes con insuficiencia renal). Esto se puede lograr con estudios de Farmacovigilancia postcomercialización, utilizando técnicas de epidemiología o a través de los sistemas de notificación espontánea. La finalidad de estas actividades es identificar nuevas reacciones adversas y tratar de cuantificar el riesgo para los pacientes. A medida que se presentan un mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios, se añade esta información a la ficha técnica del producto, con el propósito de que el médico pueda prescribir con seguridad.

Tabla 1. Clasificación de Reacciones Adversas de los Medicamentos, según la Organización Mundial de la Salud

Tipo de Reacción	Terminología	Características
A: Dosis dependiente	Aumentada (<i>Augmented</i>) También llamada tipo A	Común. Alta incidencia Relacionada con la farmacología del medicamento Predecible Baja mortalidad
B: Dosis independientes	Bizarra (<i>Bizarre</i>) También llamada tipo B	Infrecuente. Baja incidencia No está relacionada con la farmacología del medicamento Impredecible Alta mortalidad
C: Dosis y tiempo dependientes	Crónica (<i>Chronic</i>)	Infrecuente. Baja incidencia Relacionada con la acumulación del fármaco
D: Tiempo-dependientes	Retrasada (<i>Delayed</i>)	Infrecuente. Baja incidencia Usualmente dosis dependiente Ocurre o se manifiesta después de cierto tiempo de la utilización del medicamento
E: Suspensión y abstinencia	Finalización del Uso (<i>End of use</i>)	Infrecuente. Baja incidencia Ocurre inmediatamente o poco después de la suspensión del medicamento
5 F: Falla no esperada de la farmacoterapia 2	Falla (<i>Failure</i>)	Común. Alta incidencia Dosis dependiente Generalmente causada por o relacionada a interacciones farmacológicas

5.2.2 NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS

Las notificaciones de reacciones adversas son el núcleo fundamental de trabajo del Centro Nacional de Farmacovigilancia que funciona en la COFEPRIS. Tiene como objetivo recoger, evaluar y registrar las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos notificadas por los profesionales sanitarios y tratar de identificar de forma precoz los posibles riesgos asociados al uso de medicamentos. Las notificaciones espontáneas constituyen el método más frecuente de estudio de eventos adversos aunque existen otros métodos de Farmacovigilancia proactiva.

Las notificaciones se realizan en un formulario especial llamado Notificación de RAM o Tarjeta Amarilla de Farmacovigilancia. Este proceso se lleva a cabo de manera tal que siempre quede garantizada la confidencialidad de los datos, tanto del paciente como del notificador.

La Notificación de RAM incluye la información requerida por el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Consta básicamente de datos demográficos del paciente (edad, sexo, peso, altura); datos de la reacción adversa (descripción, duración, demanda asistencial y desenlace); datos de los fármacos utilizados (dosis diaria, vía de administración, fecha de comienzo y final del tratamiento, fin terapéutico de la prescripción) y exploraciones complementarias.

La información es vertida en la base de datos CNFV se evalúa periódicamente para identificar de forma precoz los posibles problemas de seguridad derivados del uso de medicamentos.

Este proceso se conoce como Generación de Señales. A partir de esta información se toman decisiones que pueden ir desde la modificación de las condiciones de uso del medicamento hasta su retirada del mercado.

5.2.3 EFICACIA DE LOS PROGRAMAS DE FARMACOVIGILANCIA

Para que los programas de Farmacovigilancia sean eficaces se precisa de la notificación de todos los profesionales sanitarios, sin excepción, de los efectos adversos que detecten. Es muy importante que se sepa que el fin perseguido es conocer más sobre las drogas utilizadas y así tener una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. Todo esto a través de una detección rápida de RAM graves, atendiendo de forma especial a medicamentos de reciente aparición, determinando la frecuencia de aparición de RAM, los factores predisponentes, la relación de causalidad, las interacciones medicamentosas, estudiando los grupos de población especiales (niños, embarazadas, hepatopatías, insuficientes renales, pacientes con SIDA), desarrollando programas de formación e información para el personal sanitario.

Aunque existen diversos métodos en Farmacovigilancia como los estudios epidemiológicos de casos y controles, los estudios de cohortes, la Farmacovigilancia intensiva, la monitorización de eventos relacionados con la prescripción, el sistema de notificaciones espontáneas es el que utilizan los centros de Farmacovigilancia participantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS²⁶.

Para poder detectar los efectos adversos que no fueron hallados en los estudios de precomercialización es fundamental la vigilancia de un medicamento cuando se utiliza en la población general y en las condiciones de la práctica clínica habitual, donde generalmente el paciente tiene dos o tres alteraciones de salud o toma más de un medicamento.

5.2.4 NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA

La Farmacovigilancia basada en la notificación espontánea no interfiere con los hábitos de prescripción, no es necesario definir previamente la población controlada, ni el tipo de efectos adversos a detectar. Detecta reacciones adversas de baja frecuencia que no habían sido observadas en ensayos clínicos o factores de riesgo asociados a interacciones medicamentosas adversas.

La notificación de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, así como la cuantificación de series de pacientes que presentan una patología y una exposición farmacológica previa común (patología farmacológica) son los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso. Muchas de estas hipótesis son suficientemente graves o frecuentes en la población, permitiendo el diseño de otro tipo de estudios como son los estudios de casos y controles o los estudios de cohorte.^{27,28,29,30}

La notificación de reacciones adversas y su análisis estadístico permanente permite generar señales de alerta sobre el comportamiento de los medicamentos en la población de una determinada región o país.^{31,32,33}

5.2.5 ¿QUIÉN PUEDE NOTIFICAR?

Los profesionales que trabajan en la asistencia sanitaria son la fuente preferida de información en Farmacovigilancia, por ejemplo médicos de familia o de atención primaria, médicos especialistas y farmacéuticos. Los dentistas, las comadronas (parteras), el personal de enfermería y otros profesionales sanitarios pueden también administrar o prescribir medicamentos y deben comunicar las experiencias relevantes que conozcan. Adicionalmente, los farmacéuticos y enfermeros pueden jugar un papel importante en la estimulación de la notificación y en el suministro de información adicional (por ejemplo, de medicación concomitante y uso previo de medicamentos).

Los laboratorios farmacéuticos fabricantes, siendo los responsables principales de la seguridad de sus productos, tienen que asegurar que las sospechas de reacciones adversas a sus productos sean notificadas a la autoridad competente. En el caso de que las reacciones adversas se notifiquen directamente por los pacientes a un centro nacional o local, es útil contemplar la posibilidad de comunicación con sus médicos para ampliar la información y para verificar los datos

5.2.6 ¿QUÉ NOTIFICAR?

En las fases iniciales de todo sistema de Farmacovigilancia, deben considerarse como útiles y ser bienvenidas las notificaciones de todas las sospechas de reacciones adversas – conocidas o no, graves o no-, ya que es necesario crear *una cultura de la notificación*, en la que la respuesta instintiva a cualquier sospecha de una reacción adversa sea notificarla. Los profesionales de la salud necesitan aprender cómo y qué

notificar, y el personal del centro de Farmacovigilancia necesita conseguir experiencia en la evaluación, codificación e interpretación. En los sistemas establecidos de Farmacovigilancia es una práctica común solicitar la notificación de todas las sospechas de reacciones adversas, incluso las de poca importancia con los fármacos nuevos. En el caso de fármacos ya conocidos, particularmente es importante la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves o infrecuentes, mientras que las reacciones conocidas y las de poca importancia son menos interesantes (Ver Glosario para la definición de una *reacción grave*). También será una razón para notificar cuando se sospeche de un incremento en la frecuencia de una reacción adversa ya conocida.

Aunque la Farmacovigilancia se ocupa inicialmente de los medicamentos (incluyendo medios de contraste radiológico, vacunas y pruebas diagnósticas), también se deben considerar para notificar las reacciones adversas asociadas con productos terapéuticos de la medicina tradicional (por ejemplo, plantas medicinales o remedios herbales). Otros aspectos especiales de interés son el abuso de fármacos y el uso de medicamentos durante el embarazo (teratogenicidad) y la lactancia.

Además, se recomienda la notificación de casos de falta de eficacia y de sospechas de defectos en los productos farmacéuticos, especialmente cuando existe la posibilidad de problemas de fabricación, adulteración de productos comerciales o desarrollo de resistencias (por ejemplo, antibióticos). La Farmacovigilancia y el control toxicológico son actividades relacionadas muy estrechamente, ya que los problemas causados por una sobredosis accidental o intencionada pueden proyectar dudas sobre la seguridad de un medicamento.

También, las reacciones adversas a cosméticos pueden requerir su notificación, especialmente cuando los cosméticos contienen ingredientes obsoletos o tóxicos (por ejemplo, derivados de mercurio o corticoides en cremas decolorantes). Si no hay otra organización en el país que se encargue de estos temas, un centro de Farmacovigilancia puede también cubrir los problemas relacionados con los productos sanitarios (medicaldevices) y tecnologías sanitarias, si bien puede ser necesaria una asesoría particular en estos temas.

La notificación de acontecimientos adversos que suceden durante los ensayos clínicos no queda dentro de estas guías. En las guías de buena práctica clínica (*GoodClinicalPractice-GCP*) para los ensayos clínicos con productos farmacéuticos se incluyen las recomendaciones sobre cómo registrar y notificar tales acontecimientos³⁴.

En México, la Secretaría de Salud a través de la Dirección de Medicamentos y Tecnologías para la Salud, cuenta con un Centro Nacional de Farmacovigilancia, cuya finalidad es, desde luego, recibir informes sobre la detección de sospechas de reacciones adversas de los Medicamentos, Vacunas y Dispositivos Médicos por parte de los profesionales de la Salud en el ejercicio privado o público, en la consulta externa u hospitalaria, fabricación, distribución, prescripción dispensación y administración; en centros previamente designados o por aplicación de Técnicas Epidemiológicas que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes.

Para llevar a cabo estas actividades es fundamental el uso del formato SSA-03021, emitido por la Secretaría de Salud para informar las Reacciones Adversas, dicho formato es distribuido a

los profesionales a través de los Servicios Estatales de Salud e Institucionales del Sector Salud, las Asociaciones Médicas y los Laboratorios productores de Medicamentos.

La notificación es la comunicación por escrito de sospechas de reacciones adversas (RAM'S) para que mediante la valoración se establezca la relación causal con el medicamento implicado. Tal notificación se realiza a través del formato SSA-03-021 de la Secretaría de Salud.

5.2.7 GUÍA DE LLENADO

El formato se compone de seis apartados, los cuales deberán de llenarse dentro de las posibilidades con la información solicitada, a fin de evitar sesgos en la evaluación del informe y que eso permita establecer de una mejor manera la causalidad con el medicamento sospechoso.

A continuación se presenta una breve guía que te facilitará el llenado del formato:

1.- Datos del Paciente:

1.1.-DATOS DEL PACIENTE									
INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO			EDAD		SEXO		ESTATURA (cm)	PESO (Kg)
	AÑO	MES	DÍA	AÑOS	MESES	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> M		

Iniciales del paciente

Esta sección deberá llenarse en el siguiente orden:

- Iniciales del apellido paterno, materno e inicial (es) de nombre (s).
- Ej. Pérez Álvarez María Elvia, deberá escribirse de la siguiente forma: PAME

Fecha de nacimiento

- Primero el año, seguido del mes y finalmente del día de nacimiento.

Edad

- Especificar la edad con años (en niños menores de un año, especificar los meses).

Peso

- Este dato deberá anotarse en kilogramos, haciendo referencia a los gramos en el caso de infantes, expresados en decimales (Ej. 5.500 kg).

Sexo

- Seleccionar y marcar la opción que corresponda (F= Femenino / M=Masculino).

Estatura

- Deberá indicarse en centímetros (Ej. 175 cm, en lugar de 1.75 metros).

2.- Datos de la Reacción Adversa:

1.2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA		
INICIO DE LA REACCIÓN		
DÍA	MES	AÑO
DESCRIPCIÓN DEL(OS) EVENTO(S) ADVERSO(S) (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)		CONSECUENCIAS DEL EVENTO
		RECUPERADO SIN SECUELA <input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA <input type="checkbox"/> NO RECUPERADO MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA <input type="checkbox"/> MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO <input type="checkbox"/> MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO <input type="checkbox"/> NO SE SABE

Inicio de la reacción

- Fecha en la que apareció el primer signo ó síntoma de la reacción en el sujeto.
- Deberá reportarse comenzando por anotar el día, mes y año. (Usandodd/mm/aaaa).

Descripción de la Sospecha de Reacción Adversa, incluyendo los datos de exploración y de laboratorio si se tienen:

En esta sección deberán ingresarse el diagnóstico principal del evento adverso incluyendo los signos y síntomas del mismo.

- 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 evento 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.
- Especificar si la reacción adversa originó la hospitalización del paciente o prolongo la hospitalización.

Consecuencias del Evento

- Indicar la consecuencia o desenlace de la reacción adversa, marcando la casilla correspondiente, si no se encuentra una casilla apropiada, especificar los detalles de la consecuencia o desenlace en el espacio correspondiente al narrativo para “Descripción de la Reacción Adversa”.
- Si el sujeto muere, especificar la causa de muerte.

Criterios para valorar las consecuencias de la Reacción Adversa (RAM) son los siguientes:

- Recuperado sin secuela. Es decir, la RAM terminó y el paciente tuvo capacidad de realizar nuevamente sus actividades cotidianas.
- Recuperado con secuela. Dichas secuelas se asociaron a la RAM y pueden ser temporales o permanentes.
- No recuperado. Esta opción deberá ser marcada en caso de que al momento del reporte la RAM se encuentre aún presente, y una vez que todos los síntomas terminen deberá notificarse con un reporte de seguimiento marcando la opción adecuada (recuperado con o sin secuela).
- Muerte – asociada a la reacción adversa: El paciente falleció, aparentemente, como consecuencia del evento adverso como tal.
- Muerte- el fármaco pudo haber contribuido---: Esta opción se refiere a que se sospecha que la muerte del paciente tiene relación causal con la medicación de referencia.
- Muerte – no relacionada al medicamento –: En esta opción se descarta que la medicación haya contribuido a la muerte del paciente, es decir, no hubo relación causal positiva entre la medicación y la presencia del evento adverso.
- No se sabe: Esta opción se refiere al desconocimiento del desenlace del evento adverso en el paciente.

Recomendaciones para complementar la Sección “Datos de la Sospecha de Reacción Adversa”

Para la exacta descripción y objetivo análisis del evento, usted debe consignar los siguientes datos:

- Mencione la fecha de término de la Reacción Adversa, es decir, la fecha en la que todos los signos o síntomas desaparecieron.

- Especificar la duración del evento adverso, es decir después de la administración del medicamento cuanto tiempo duraron las manifestaciones clínicas.
- Proporcione una breve descripción de las circunstancias relacionadas al evento: detalles clínicos, tratamiento del evento y respuesta.

Si se requirió algún medicamento para tratar el evento adverso deberá ser reportado.

Denominación distintiva

- Proporcione el nombre comercial del(os) medicamento(s).

Laboratorio productor:

- Proporcione el nombre del laboratorio (completo y correctamente escrito) que comercializan el producto.

Número de lote

- Si se dispone del dato, registre el número de lote del producto que genera el reporte.

Fecha de caducidad

- Escriba la fecha indicada en el empaque /producto si se dispone de la información.

Dosis diaria

- Indique la dosis diaria, especificando intervalos de administración y tiempo de la misma.
- Ej. 1 cápsula de 350 mg cada 12 horas durante 10 días.

Vía de administración

- Deberá ser señalada en la casilla correspondiente a la ruta de administración del(os) medicamento(s). (Ej.: oral, intramuscular, IV, etc).

Indicación:

- Registre el motivo o enfermedad por la cual se indicó el tratamiento con el(los) medicamento(s) sospechoso(s).

Fechas de la administración del tratamiento:

- Indique fecha en que el paciente inició y terminó el tratamiento con el(los) medicamento(s) sospechoso(s).
- En caso de que el tratamiento continúe al momento del reporte, especifique "Continúa", en la casilla correspondiente a la fecha de término de tratamiento. Nota: En caso de desconocer las fechas de inicio y término estas deberán especificarse con signos de interrogación, considerando además que entre mayor cantidad de datos se proporcionen en este rubro será mejor la calidad de la información para evaluar la causalidad.
- Si el medicamento sospechoso se retiró (se suspendió su administración), indique la respuesta correspondiente: SI / NO.
- Indique si después de la suspensión de la administración del medicamento la reacción adversa desaparece.: SI / NO / NO se Sabe.
- En caso de que se hubiera reducido la dosis originalmente indicada, especifique:"Si", y recuerde que tendrá que especificar la nueva dosis.
- Indique si la farmacoterapia fue cambiada. Cuando la respuesta sea SI, tiene que escribir cuál es el nuevo tratamiento.
- Si al readministrar el mismo tratamiento al paciente, reaparece la reacción, responda:

SI /NO / No se sabe.
- Si el medicamento no fue retirado, indique si continuo o persistió la reacción adversa.

- Usted puede utilizar la opción “No Aplica” en caso de que ninguna de las opciones anteriores corresponda al caso.
*AGREGAR CASILLA “NO APLICA AL FORMATO” *

4.- Farmacoterapia Concomitante:

1.4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE							
MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS			MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN	
			INICIO				TÉRMINO
			DIA	MES	AÑO		

Anote en los espacios correspondientes el nombre genérico y comercial de los medicamentos que el paciente estaba recibiendo, al momento en que se presentó la RAM.

Nota: No se debe confundir el concepto de “medicación concomitante” con la medicación administrada para tratar el RAM.

Si se requiere espacio adicional al proporcionado en el formato, se podrá anexar una hoja con la información pertinente.

El llenado de los datos de la medicación concomitante debe ser de la siguiente forma:

- Escriba en los espacios correspondientes, todos los medicamentos recibidos por el paciente en el momento de la Reacción Adversa, mencione nombre comercial y genérico.
- Dosis. Mencione la dosis (en unidades) administrada, describa dosis e intervalo diario.
- Vía de administración. Debe señalarse siempre. (Ej.: Oral, subcutánea, etc.).

- Fechas de tratamiento. Si el tratamiento continúa al momento del reporte, especifique “continúa”, en la casilla correspondiente a la fecha de término.
- Indicación. Motivo ó enfermedad por la cual al paciente se le prescribió medicación concomitante.

Nota: 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 la información para evaluar causalidad.

- No deben mencionarse en esta sección el(los) medicamento(s) para contrarrestar los efectos de la Reacción Adversa.

5.- Datos Importantes de la Historia Clínica:

1.5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA
Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio

- Reportar todas las enfermedades previas y/o actuales relevantes (por ejemplo: cirugías, alergias, embarazos, etc.).
- En el caso de embarazos se debe anotar la fecha de última menstruación (dd/mm/aaaa).
- En este punto pueden agregarse los anexos que se consideren, según sea el caso.

6.- Procedencia de la Información:

1.6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN		
NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL).		
TEL.		
Fecha de recepción en el laboratorio	Informado en el periodo estipulado? (a)	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b)
Día Mes Año	SI <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> NO	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Origen y Tipo del informe		
<input type="checkbox"/> Inicial		<input type="checkbox"/> Estudio
<input type="checkbox"/> Profesional de la salud		<input type="checkbox"/> Paciente
<input type="checkbox"/> Hospital		<input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria
<input type="checkbox"/> Seguimiento		<input type="checkbox"/> Literatura
NOTA: EL ENVIO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSO LA REACCIÓN ADVERSA.		

- Datos del Informante: Anote claramente los datos de la fuente original de la información o notificador inicial (profesional de la salud, paciente, etc.) y los datos del laboratorio que esta sometiendo la información a SSA) cuando aplique.
- Si el notificador no es un profesional de la salud, debe especificarse el tipo de notificador que está proporcionando la información (paciente, Industria farmacéutica, etc.).
- Anote claramente la dirección, el teléfono e incluya clave de larga distancia, así como extensión (en caso de existir alguna), esta información será utilizada sólo cuando sea necesario

obtener mayor información del caso o para confirmar parte de la información proporcionada.

- Si el notificador inicial es quién envía la información al Centro de Farmacovigilancia, tiene que especificar el tipo de informe inicial o seguimiento y el origen o procedencia de la información hospital o asistencia extrahospitalaria.

Fecha de recepción en la compañía farmacéutica: dd/mm/aaaa.

- Obligatorio para reportes iniciales y de seguimiento.
- El primer empleado de la compañía (representante médico, Monitor de

Farmacovigilancia, etc.), que reciba la información inicial o de seguimiento de una RAM, debe reportar la fecha de recepción de esta información.

- La notificación a la SSA debe realizarse dentro del periodo estipulado por la NOM.
- Cuando la notificación es realizada directamente por un profesional de la salud, debe especificar si también informó al laboratorio productor.
- Si una reacción adversa es reportada por primera vez debe señalar la casilla correspondiente a reporte “Inicial”.
- Si se trata de algún tipo de información de seguimiento entonces debe señalar la casilla correspondiente a “seguimiento”.
- El recuadro de “hospital” o “Asistencia extra hospitalaria” (hospital, consultorio, clínica de salud, etc.), sólo debe llenarse cuando aplique.
- Indique la fuente de la información que corresponda.^{35,36}

5.2.8 EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD

El establecimiento de causalidad entre el uso de medicamentos con las reacciones adversas es un proceso complejo. Desde el punto de vista clínico, se deben responder preguntas relacionadas con los antecedentes clínicos, las características del cuadro clínico y evaluar si hubo readministración al medicamento y reaparición del evento o si es un cuadro recurrente que coincidentalmente se relaciona con la administración de un medicamento. Por otra parte, desde el punto de vista farmacológico se evalúa la plausibilidad investigando las características farmacodinámicas, farmacocinéticas, farmacogenéticas y características conocidas del medicamento. Por último, sin ser menos importante, se realiza un análisis epidemiológico de la incidencia y prevalencia de eventos adversos similares y las señales generadas en otros ámbitos.

Muchos de los métodos utilizados para evaluar la causalidad han sido publicados y 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 en ocasiones con información obtenida de la literatura científica, en todos los casos se revisa si reapareció el evento cuando se readministra el medicamento y si el paciente mejoró cuando se suspendió el mismo.

El desarrollo de algoritmos para la evaluación de la causalidad fue intenso en los inicios de la disciplina de la Farmacovigilancia. Los algoritmos consisten en una secuencia lógica de preguntas y una escala de calificación que permite al final establecer la causalidad por categorías. Los diferentes algoritmos han sido motivo de evaluación comparativa en algunos casos. El algoritmo Kramer, por ejemplo, es un cuestionario de 56 preguntas

dicotómicas si/no³⁷. Mientras, el algoritmo de Naranjo es de sólo 10 preguntas.³⁸ (Véase fig.2)

El número de algoritmos disponible es alto, algunos orientados a eventos específicos. Por ejemplo, los de María V/Victorino R³⁹ y el de Stricker BH⁴⁰ para establecer causalidad en casos de toxicidad hepática o para evaluar la teratogenicidad diseñado por de Loupi E y Ponchon AC.

Los algoritmos han sido criticados por ser subjetivos, imprecisos y basados fundamentalmente en el juicio clínico. Algunos autores han encontrado pocas diferencias entre los algoritmos pero destacan que métodos como el de Begaud⁴¹ es más eficiente que el método de Jones⁴² y de Naranjo para establecer la causalidad de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos.

Por otra parte, Daniel J. Michael⁴³ analizó tres algoritmos el Kramer, el de Naranjo y el de Jones, recomienda la utilización del Algoritmo de Naranjo dada su sencillez y el poco tiempo que consume resolverlo.

Hoy, no hay un algoritmo para establecer la causalidad que sea el patrón clave y las publicaciones han llamado la atención sobre las diferencias de resultados al aplicarlos. ¿Cuál es el mejor algoritmo? , ¿Cómo evitar o controlar variables de confusión en los procesos de evaluación de causalidad? Son preguntas difíciles de responder dado que siempre existirán variables de confusión como la presencia de otros medicamentos en el momento del evento adverso, la o las patologías de base, el desconocimiento del evento y la duda del prescriptor sobre una eventual relación de causalidad, entre otras evaluar la causalidad de cada reporte o evento es importante, pero es tal vez más importante la generación de señalespues el reporte eventos

adversos o sospechas de reacciones adversas, desde diferentes prescriptores, en diferentes ámbitos y regiones acerca mucho más a una sospecha de peso y a establecer una relación de causalidad.

Una señal en Farmacovigilancia, según la OMS, es un “aviso sobre la existencia de información que sugiere una posible relación causal entre un evento indeseable y la utilización de un medicamento. Dicha información puede ser completamente nueva, o complementaria a información preliminar parcial. Usualmente se necesita mas de una sola notificación para detectar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información suministrada en la notificación.”

A manera de conclusión se podría decir que el diagnóstico clínico es el elemento fundamental y no puede ser reemplazado por los algoritmos, los cuáles son herramientas para acercarse a demostrar la relación de causalidad entre la reacción adversa y el uso del medicamento. Actualmente en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, el Algoritmo de Naranjo es uno de los más utilizados para la evaluación de RAM.

De esta manera se describirán detalladamente cada uno de los factores que se involucran en cada pregunta del Algoritmo de Naranjo.

Fig. 2 Formato del Algoritmo de Naranjo.

Algoritmo de naranjo

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

RAM Definitiva: Puntuación >9

RAM Probable: Puntuación 5-8

RAM Posible: Puntuación 1-4

RAM Dudosa: Puntuación < 0

5.2.9 PROCESO DE FARMACOVIGILANCIA

Figura .1 Flujo de Información en el Proceso de Farmacovigilancia.



5.3 CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE RAM

SE TRATA DE UNA REACCIÓN ADVERSA CONOCIDA

Aquella que se obtiene a partir de las notificaciones, de la literatura científica, de los estudios farmacoepidemiológicos y farmacológicos, así como la descrita en la Información Para Prescribir.

CUANDO ES UNA REACCIÓN ADVERSA NO CONOCIDA

Cuando no se indica en ninguna de las fuentes descritas anteriormente.

5.3.1 REACCIÓN ADVERSA DE ACUERDO A GRAVEDAD.

Letal: Contribuye directamente a la muerte del paciente.

Grave: Prolonga la estancia hospitalaria, causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa, causa alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

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

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

5.3.2 CLASIFICACIÓN DE RAM SEGÚN SU PROBABILIDAD

Cierta: Reacciones con clara relación de asociación temporal, prueba de reexposición positiva o confirmación de laboratorio.

Probable: Reacciones con clara relación de asociación temporal y mejora tras las suspensión del medicamento.

Posible: relación de asociación temporal menos clara y existen otras etiologías posibles.

Dudosa: existen otros factores más fuertes relacionados con la presencia de la reacción.

Inclasificable: no cuenta con la suficiente información o esta suele ser contradictoria para evaluar la causalidad de la RAM.

5.3.3 CALIDAD DE LA INFORMACIÓN

Grado 0: Cuando se desconoce la fecha en que se presentó la sospecha de reacción adversa o las fechas de tratamiento.

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

Grado 2: Si además de los datos anteriores se conoce el medicamento involucrado, indicación terapéutica, posología y el desenlace.

Grado 3: Cuando posee todos los datos anteriores y contiene aquellos relacionados con la reaparición de la manifestación clínica consecuente con la readministración del medicamento (readministración positiva).⁴⁴

5.4 SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON

5.4.1 DEFINICIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), también conocido como ectodermos erosivapluriorificialis, eritema multiforme exudativo y eritema multiforme flictenular.

Se define como reacción adversa cutánea o toxicodermia, cualquier respuesta en la piel, y las membranas mucosas; además de otros órganos internos producida de forma no intencionada o deseada tras la administración de un fármaco con fines terapéuticos, profilácticos o diagnósticos.⁴⁵

Clínicamente se considera un trastorno dermatológico vesiculoampollosa agudo, con afección prominente en piel y membranas mucosas.⁴⁶ Este síndrome se caracteriza por la aparición de vesículas y ampollas en al menos dos superficies mucosas que se acompañan de lesiones típicas del Eritema Multiforme, como son el proceso inflamatorio que involucra la interfasedermoepidérmica con signo de Nikolsky positivo (desprendimiento de la epidermis por presión o fricción lateral) y se manifiesta por las características lesiones “en tiro al blanco” o en “iris”.⁴⁷

5.4.2 CLASIFICACIÓN

La Necrosis Epidérmica Tóxica (NET) y el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son la misma afección y se diferencian solo en cuanto a su gravedad. Siendo el Eritema Multiforme la más leve y la Necrosis Epidérmica Tóxica la más grave. Por otra parte, es probable que la mayoría de los casos de NET se desarrollen a partir del SSJ y ambos procesos patológicos tienen una etiología similar.³

En el siguiente cuadro se hará distinción entre dichos procesos patológicos, tomándose en cuenta el porcentaje de la superficie corporal afectada. (Ver cuadro 1.)

Cuadro 1. Comparativo de Procesos Patológicos.^{48,49}

Categoría	Tipo de lesiones cutáneas	Extensión del desprendimiento (porcentaje de la superficie corporal afectada)
Síndrome de Stevens-Johnson	Máculas con lesiones bulosas o lesiones atípicas en forma de diana planas extensamente distribuidas y erosión de mucosas.	Inferior al 10%.
Intermediario Síndrome de Stevens-Johnson/NET	Máculas con lesiones bulosas o lesiones atípicas en forma de diana planas extensamente distribuidas y erosión de mucosas.	Entre el 10 y el 30%
Síndrome de NET con manchas	Máculas con lesiones bulosas o lesiones atípicas en forma de diana planas extensamente distribuidas y erosión de mucosas.	Superior al 30%
Síndrome de NET sin manchas	Lesiones bulosas en un eritema confluyente y erosión de las mucosas.	Superior al 10%.

5.4.3 EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Steven-Johnson (SSJ) se presenta anualmente con una incidencia de 1 y 3 casos por millón de habitantes, 20% se trata de niños y adolescentes.⁵⁰

Las mujeres presentan dos veces más reacciones cutáneas por fármacos que los hombres, quizás en relación con una base genético-hormonal. Los pacientes ancianos multimedicados lógicamente padecen más toxicodermias. Los pacientes con SIDA, influidos por alteraciones enzimáticas en la glutatión-oxidasa, desarrollan cuadros más frecuentes y graves que la población no infectada.

Los datos de incidencia son confusos al no obtener una prueba diagnóstica específica y poder presentarse en forma de multitud de variantes clínicas. En enfermos hospitalizados se producen un 2%-13% de reacciones cutáneas medicamentosas, sobre todo, en la primera y segunda semana tras el ingreso.¹

Se considera que puede ocurrir en todos los grupos de edades y afecta a todas las razas, aunque la edad media de presentación para la NET se encuentra entre 46 y 63 años, y alrededor de 25 años para el SSJ.⁵¹

La mortalidad varía de 1 a 40%, con un promedio de 15%. Puede relacionarse con: infecciones con un 53% (relacionadas con enfermedades virales) y con un 54% los fármacos de los cuales están relacionados los antibióticos (sulfonamidas y beta-lactámicos) de 34 a 80%, antiinflamatorios no esteroideos con 33%, anticonvulsivos con 15% y antituberculosos con 13%.⁵²

En México se ha reportado una incidencia del Síndrome de Steven-Johnson 10 veces menor que en el Eritema Multiforme el cuál tiene una frecuencia de 1% y constituye el 5% de las dermatosis medicamentosas.⁵³

En el Hospital infantil del estado de Sonora, se reportaron 7 casos de niños entre 1 a 16 años, durante un lapso comprendido de (1978 al 2004), teniendo en cuenta que todos habían recibido a su ingreso medicación relacionada con SSJ, predominando 4 de los casos en verano.⁵⁴

En Reino Unido la incidencia anual es de 1 a 7 casos por millón de habitantes; de los cuales, cada caso tiene una equivalencia aproximada de 50-240 casos por año respectivamente.⁵⁵

La incidencia estimada del Síndrome de Steven-Johnson en Alemania es de 0.8 casos por millón de habitantes; se presenta con mayor frecuencia en la segunda década de vida, sin embargo también se presenta en niños y es recurrente.⁵⁶

5.4.4 ETIOLOGÍA

Es considerado como etapa inicial de una reacción dérmica cuya presentación más severa es la Necrosis Epidérmica Tóxica (NET).

Es una condición inflamatoria sistémica aguda que involucra piel y mucosas en más de 30% de superficie corporal. El cual es desencadenado en la mayor parte de los casos clínicos por fármacos en el 60% de los casos sobre todo por las sulfonamidas, amoxicilina, metronidazol, anticonvulsivos, cefalosporinas, ranitidina, ácido valproico, corticoesteroides, salicilatos o infecciones por virus de herpes simple, micoplasma y

algunos factores genéticos predisponentes produciendo una reacción de hipersensibilidad de tipo antígeno-anticuerpo con depósito de complejos inmunes.¹

5.4.5 AGENTES INFECCIOSOS

Entre los principales agentes infecciosos se encuentra el *Mycoplasmapneumoniae* que representa la etiología infecciosa para el Síndrome de Stevens-Johnson sobre todo en niños y adolescentes; se han reportado casos donde este microorganismo ha sido aislado de lesiones de SSJ o con serología positiva IgM para *Mycoplasma pneumoniae*.⁵⁷

En 1945, Stanyon y Warner asocian el microorganismo *Mycoplasmapneumoniae* y el Síndrome de Stevens-Johnson en un paciente de 17 años con neumonía atípica, fiebre conjuntivitis, estomatitis y erupciones cutáneas.

En 1964, Ludlam y Bridges descubrieron que existían anticuerpos para *Mycoplasmapneumoniae* en tres pacientes con Síndrome de Stevens-Johnson. Desde entonces se han descrito por lo menos setenta pacientes con infección por *Mycoplasmapneumoniae* asociada con dicho síndrome.¹³

Se estima que un 15-20% de los casos de SSJ son causados por agentes infecciosos.⁵⁸

El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrosis Epidérmica Tóxica (NET) son observados en un 25% de los pacientes con infección por *Mycoplasma pneumoniae*.⁵⁹ En casos menos comprobados se han relacionado con infecciones víricas como Herpes Simplex Virus (HSV), Coxsackie, Influenza, Hepatitis, Linfogramuloma Venereum Virus (LGV), Epstein-Barr, Herpes

Zoster. Infecciones bacterianas como Estreptococos de grupo A (beta-hemolíticos), Mycobacteria, Yersinia, Brucelosis, Difteria, Tularemia y Tifoidea (Tuberculosis). Infecciones por protozoarios como Malaria y Tricomonas. Por Hongos como Coccidiomicosis, Dermatofitosis e Histoplasmosis.

5.4.6 AGENTES FARMACOLÓGICOS

La mayoría de los casos de Síndrome de Stevens-Johnson, es ocasionado por agentes farmacológicos de un 23-57%; en la superposición SSJ-NET los fármacos constituyen el 88.5% de la etiología.⁶⁰

Evidentemente la lista de fármacos inculpados está sujeta a cambios de acuerdo con la región geográfica y la época. Se consideran tres grupos principales y otros pocos fármacos que parecen tener importancia mundial.

Las Sulfas, en especial las sulfonamidas de acción prolongada y los beta-lactámicos, son citadas como los desencadenantes más frecuentes en todos los estudios y revisiones actuales. En pacientes infectados con VIH se han reportado casos especialmente agresivos y con frecuencia fatales durante el tratamiento de infecciones o terapia profiláctica donde se observó la presencia de Síndrome de Stevens-Johnson en aproximadamente el 10% de los niños en donde se utilizó Trimetoprima-Sulfametoxazol.⁶¹

Los fármacos anticonvulsivos como la Fenitoína, Carbamazepina y el Fenobarbital, parecen acarrear riesgos igualmente altos. En donde la Carbamazepina desencadenó la mayor incidencia de la enfermedad por usuarios.^{62,63}

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como la Butazona, Pirazolonas, Ibuprofeno, Salicilatos y los derivados del Oxicam con frecuencia resultaron fármacos desencadenantes.⁶⁴

En Taiwán y Malasia, los anticonvulsivos como la Carbamazepina, Fenitoína y Alopurinol son los fármacos que se encuentran mayormente asociados con el Síndrome de Stevens-Johnson.⁶⁵ Mientras que en Francia la mayoría de las reacciones adversas a los fármacos están relacionadas con el uso de AINES.⁶⁶

Vinod K Sharma y cols; presentan un estudio en el que participan 30 pacientes entre 4-65 años de edad de los cuales 17 fueron mujeres y 13 hombres, este estudio se realizó con la finalidad de conocer aquellos fármacos que estén relacionados con el Síndrome de Stevens-Johnson; como resultado de dicho estudio se encontraron 57 fármacos implicados en reacciones adversas, de los cuales el 35.08% son por anticonvulsivos, el 33.33% por antibióticos y el 24.56 por AINES.

Dentro de los anticonvulsivos la Fenitoína estaba relacionada en un 45% de los casos reportados, mientras la Carbamazepina se presentó en un 30%. En relación con los antimicrobianos se encontraron las Cefalosporinas con un 26%, siendo esta la mayor causante de reacciones adversas.

En el informe de los 7 casos presentados en el Hospital Infantil de Sonora, se describe que entre las medicaciones previas al ingreso de los pacientes se reportaban: Penicilinas, Cefalosporinas, Difenilhidantoína, Acetaminofén, Ibuprofeno y Naproxen.⁶⁷

5.4.7 PATOGENIA

Se plantea un mecanismo plausible para el SSJ secundario a medicamentos. En este síndrome se produce apoptosis de los queratinocitos determinando separación de la unión dermo-epidérmica. Este proceso cursa con escasa respuesta inflamatoria. Se postula que los fármacos se unen a las proteínas de membrana de los queratinocitos transformándolos en diana para el ataque celular. En los queratinocitos se expresa el antígeno Fas (CD95), un receptor transmembrana que al unirse al ligando Fas (LFas) desencadena la apoptosis. Si bien este LFas es una proteína de membrana, también se encuentra en forma soluble en el plasma. Habitualmente los queratinocitos expresan cantidades bajas de LFas. En los pacientes con SSJ y NET se observa un aumento en la cantidad de LFas a nivel de los queratinocitos. Este proceso de apoptosis es inhibido in vitro por inmunoglobulinas que tienen la capacidad de bloquear el receptor Fas.^{68,69}

A este se añaden factores relacionados como la sensibilización a antígenos virales, bacterianos, tisulares, etc. Y la presencia de factores genéticos como HLA B12 que hace al huésped más susceptible al Síndrome de Stevens-Johnson; un estudio realizado en individuos de la población china de Han (Taiwán), se encontró la sorprendente relación entre el alelo HLA B*1502 y el riesgo de padecer el síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica inducido por Carbamazepina. Sin embargo, en la investigación de 12 casos (no controlada) en la población europea, con síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica inducido por Carbamazepina, se identificó únicamente el alelo HLA B*1502 en cuatro pacientes (33.3%). La diferencia entre ambos estudios implica la baja incidencia del

síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica, inducido por Carbamazepina, en la población asiática (5 al 6%) en comparación con la europea (25 al 33%).⁷⁰

5.4.8 CUADRO CLÍNICO

El Síndrome de Stevens-Johnson inicia con un pródromo inespecífico de 1 a 14 días al menos en la mitad de los pacientes, que sugiere una infección de vías aéreas superiores.⁷¹

La enfermedad tiene un comienzo repentino, con fiebre de 39 a 40 °C, dolor de cabeza, malestar y dolor de garganta y en la boca. Muy pronto los síntomas constitucionales se agravan, con pulso débil y acelerado, respiraciones rápidas, postración y dolores articulares.⁷² El SSJ y la NET se incluyen dentro de las erupciones ampollares severas. Se caracterizan por la presencia de erosiones mucosas y necrosis epidérmica. Típicamente comienzan 1-3 semanas luego del inicio del tratamiento y ocurren más rápidamente en caso de reexposición al medicamento involucrado. Las lesiones mucosas o cutáneas generalmente están presentes en más de dos sitios y con frecuencia son precedidas en 1 a 3 días por fiebre, odinofagia, tos e irritación ocular no explicables por una enfermedad infecciosa.^{73,74}



Figura 1 y 2.- Lesiones en forma de Diana y Máculas eritematosas

La erupción cutánea comienza como máculas eritematosas poco definidas con un centro purpúrico oscuro que tienden a confluir. Estas lesiones no tienen las tres zonas típicas de las lesiones en diana; generalmente son de forma irregular y varían en tamaño. Al inicio tienen una distribución simétrica en la cara y la parte superior del tronco, áreas que suelen ser las más gravemente afectadas. Sobre las máculas, antes de la confluencia, pueden aparecer vesículas que luego conforman grandes ampollas, con contenido claro o hemorrágico, irregular y flácido, que se rompen produciendo extensas áreas desnudadas⁷⁵. El dolor está presente y puede ser leve o severo, en piel o mucosas donde hay lesiones hay dolor⁷⁶. Sobre las zonas lesionadas la suave fricción de la piel es suficiente para provocar el desprendimiento de la epidermis, lo que se denomina signo de Nikolsky, dejando un fondo rojo o erosivo. El proceso lesional alcanza su mayor gravedad próximo al cuarto día, aunque a veces ocurre en pocas horas, mostrando zonas extensas de epidermis necrótica. Cuando el cuadro clínico está presente en su máxima expresión es similar al del gran quemado.



Figura 3 y 4.- Signo de Nikolsky Positivo y Desprendimiento Epidérmico.

La severidad de los cuadros es proporcional a la extensión necrótica de la piel, la potencial colonización bacteriana de la misma unida a una respuesta inmunológica disminuida, aumentan el riesgo de sepsis. La pérdida masiva de fluidos transepidérmicos (3-4 litros diarios en adultos con compromiso de 50% de la superficie corporal) ocurre asociada a un desbalance hidroelectrolítico y es común la azoemia prerrenal. Un estado hipercatabólico con inhibición de la secreción de insulina o resistencia a la misma es también una complicación común en estos pacientes, en ocasiones se desarrolla una neumonitis intersticial difusa que puede conllevar a Síndrome de distrés respiratorio del adulto.⁷⁷

La estomatitis es un síntoma precoz, con vesículas sobre los labios, lengua y mucosa bucal, se agrava con pseudomembranas, pérdida de sangre, salivación y ulceraciones que hacen difícil la alimentación e ingestión de bebidas.⁷⁸ Se desarrolla una conjuntivitis bilateral, úlceras en las córneas. Aparece una conjuntivitis catarral, purulenta e incluso pseudomembranosa.⁷⁹ También aparece epistaxis, rinitis y formación de costras en los orificios nasales. La cara, manos y pies están invadidos por una erupción hemorrágica, vesícula-ampollar o petequiral, con inflamación de algunos o todos los

orificios, boca, nariz, conjuntivas, uretra, vagina y ano. Se muestran lesiones diseminadas por el cuerpo. Las vaginitis erosivas pueden ser graves.



Figura 5.- Lesiones hemorrágicas en labio acompañado de lesiones en la parte superior del tronco y extremidades.

No es raro que se desarrolle una neumonía. Pueden existir trastornos gastrointestinales asociados. Estos pacientes están realmente enfermos de extrema gravedad, y pueden sufrir además, artritis, convulsiones, coma, arritmias cardíacas y pericarditis. Son frecuentes por otra parte: la miositis, hepatopatías y sepsis generalizadas.⁸⁰

La sobrevivencia a estas patologías SSJ/NET ha aumentado considerablemente en los últimos años principalmente en niños, pero las secuelas a largo plazo siguen siendo frecuentes.⁸¹ La regeneración de la epidermis se produce en 3 semanas, siendo las últimas en regenerar las áreas periorificiales y de presión. Las secuelas oculares son las más comunes “afectan cerca del 35% de los pacientes”: ausencia de mucina en lagrimas, pérdida de pestañas, metaplasia escamosa, cicatrices corneales, sinequias palpebrales y conjuntivales, queratitis, fotofobia persistente, ardor

ocular e incluso amaurosis. Entre las secuelas de piel y faneras encontramos: las cicatrices dérmicas, pigmentación irregular, nevus eruptivo, fimosis, sinequias vaginales, anoniquia y alopecia.^{82,83}

La mortalidad es menor a 5% en el SSJ y supera 30% en la NET. La sepsis es la causa principal de muerte.⁸⁴

6. METODOLOGÍA

6.1 DISEÑO

- Notificaciones recolectadas
- Selección de Notificaciones
- Descriptivo
- Retrospectivo

6.2 MATERIAL Y MÉTODOS

Con base a los registros reportados en la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), se conoció la incidencia de RAM's en pacientes mexicanos que durante la administración del antibiótico (Trimetoprima/ Sulfametoxazol) en sus diferentes presentaciones farmacéuticas presentaron el Síndrome de Stevens-Johnson; tomando en cuenta el período comprendido de el 01 de Enero del 2006 al 31 de Diciembre del 2009.

A cada notificación presente en el sistema se le realizó un filtro de información basado en los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.- Solo se analizaran las notificaciones que presenten la concentración indicada, ambos principios activos y su forma farmacéutica sean sólidos orales (tabletas y suspensiones).
- 2.- Solo se analizaran las notificaciones de sospechas de Reacciones Adversas que contengan la indicación terapéutica de trastornos de las vías aéreas altas.

3.-Solo se analizaran e incluirán aquellas notificaciones que cuenten con datos legibles y se encuentren dados de alta en la base de datos respectiva (Base datos del CNFV).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Todas aquellas notificaciones que presenten la misma formulación y ambos activos pero en diferente formas farmacéuticas y otras indicaciones terapéuticas.
2. Todas aquellas notificaciones que carezcan de la información básica para ser analizadas (sexo, edad, dosis, posología, presentación, indicación terapéutica, etc.)
3. Todas aquellas notificaciones que no contengan las fechas de inicio y final de la medicación, ya que el síndrome que se está buscando depende del uso prolongado de este medicamento.

De este modo se recopiló la información de dichas notificaciones que deberían cumplir con los criterios antes mencionados; conforme se identificaron las notificaciones se registraba la información en la siguiente tabla, la cual facilitó su clasificación.

No. Registro	Razón social y año	Sexo	Edad	Nombre comercial	I.T	Dosis	F.F	RAM	Motivo de prescripción	Laboratorio productor

T.- Indicación Terapéutica F.F.- Forma Farmacéutica

Aquellas notificaciones que presentaron información dudosa o incompleta, se les realizó una búsqueda física del documento original en el archivo del CNFV donde se rastreó por número de registro y año; esto con la finalidad de verificar la información presente en la base de datos.

Mediante la captación de la información, se obtuvo datos personales del paciente, los días que presentó la RAM, si suspendió o sustituyó el antibiótico, así como una descripción detallada de la RAM, medicamentos concomitantes y por último su historial clínico.

Una vez recabada toda la información y con el conocimiento bibliográfico del antibiótico, se procedió a registrar la información ya obtenida en la tabla no.1 en la cual se da a conocer el lugar de procedencia y la institución donde fue emitida la misma.

Posteriormente se le dio una interpretación a los resultados arrojados durante la investigación, donde se le dio principal énfasis a las siguientes variables:

VARIABLES A CONSIDERAR SON:

- Edad
- Sexo
- Prescripción médica
- Dosis
- Tipo de Reacción Adversa de Medicamentos
- Tiempo de evolución

Dichos datos se anexarán a una tabla de resultados, mismos que se reflejarán en gráficos porcentuales donde se podrá conocer la incidencia de RAM's por Síndrome de Stevens Johnson.

7. RESULTADOS

CUADRO No.1

RESULTADOS OBTENIDOS DE ACUERDO AL LUGAR DE PROCEDENCIA E INSTITUCIONES DONDE FUERON EMITIDAS LAS NOTIFICACIONES DE SOSPECHA DE RAM.

CNFV 2006-2009

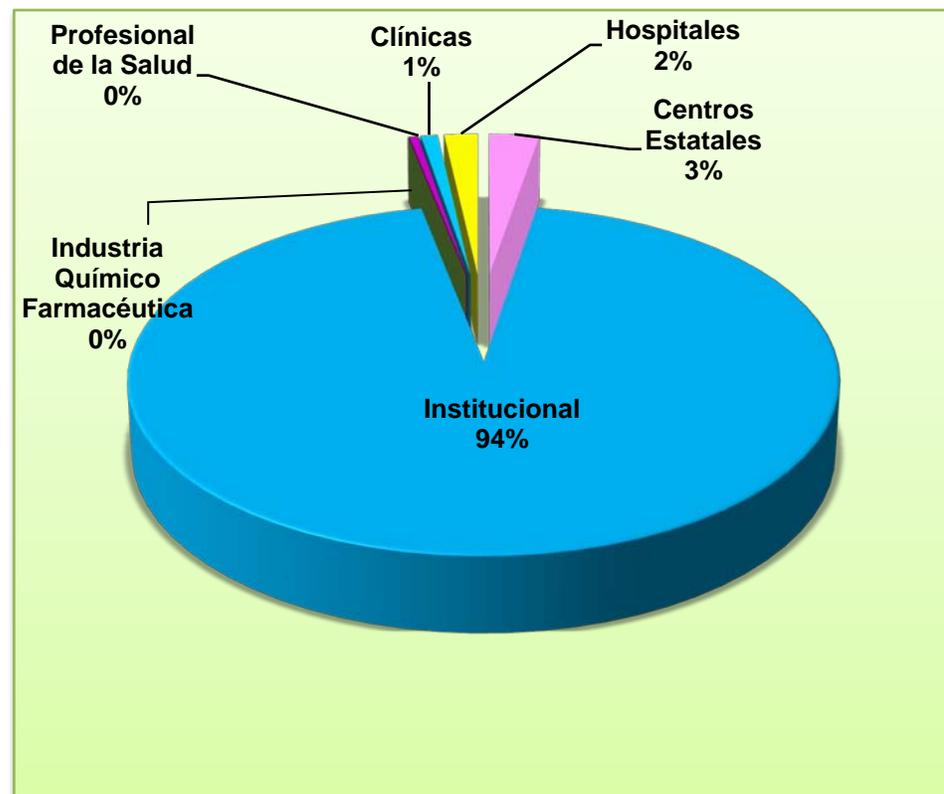
Procedencia	DF	Ver	Edo Mex	Zac	Tab	Hgo	Dgo	BC
Centros Estatales	0	0	1	1	1	1	1	1
Institucionales (ISSSTE, <u>IMSS</u>, DDF, SEDENA)	211	1	0	0	0	0	0	0
Industria Químico Farmacéutica	1	0	0	0	0	0	0	0
Profesionales de la Salud	0	0	0	0	0	0	0	0
Clínicas	2	0	0	0	0	0	0	0
Hospitales	4	0	0	0	0	0	0	0

FUENTE DIRECTA

GRÁFICO No.1

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA PROCEDENCIA DE NOTIFICACIONES DE SOSPECHA DE RAM.

CNFV 2006-2009



Con base en las notificaciones recibidas durante el período comprendido del 01 de Enero de 2006 a 31 de Diciembre de 2009, se obtuvieron 77 notificaciones que cumplieron con los criterios de estudio a partir de un total de 225 notificaciones que se encontraron dadas de alta en la base de datos del CNFV, de las cuales el 94% son emitidas por centros institucionales y tan solo con un 3% los Centros Estatales donde se reporta la mayoría de los 8 casos que manifestaron el Síndrome de Stevens Johnson durante la administración del antimicrobiano (TMP/SMX) (Ver gráfico no.1)

CUADRO No. 2

RESULTADOS OBTENIDOS DE GÉNERO Y EDAD DE PACIENTES QUE MANIFESTARÓN SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

CNFV 2006-2009

MUJERES	NÚMERO DE CASOS	HOMBRES	NÚMERO DE CASOS
NIÑO	1	NIÑO	0
ADOLESCENTE	0	ADOLESCENTE	0
ADULTO JOVEN	0	ADULTO JOVEN	0
ADULTO	3	ADULTO	2
ADULTO MAYOR	1	ADULTO MAYOR	1
FUENTE DIRECTA			
TOTAL	5	TOTAL	3

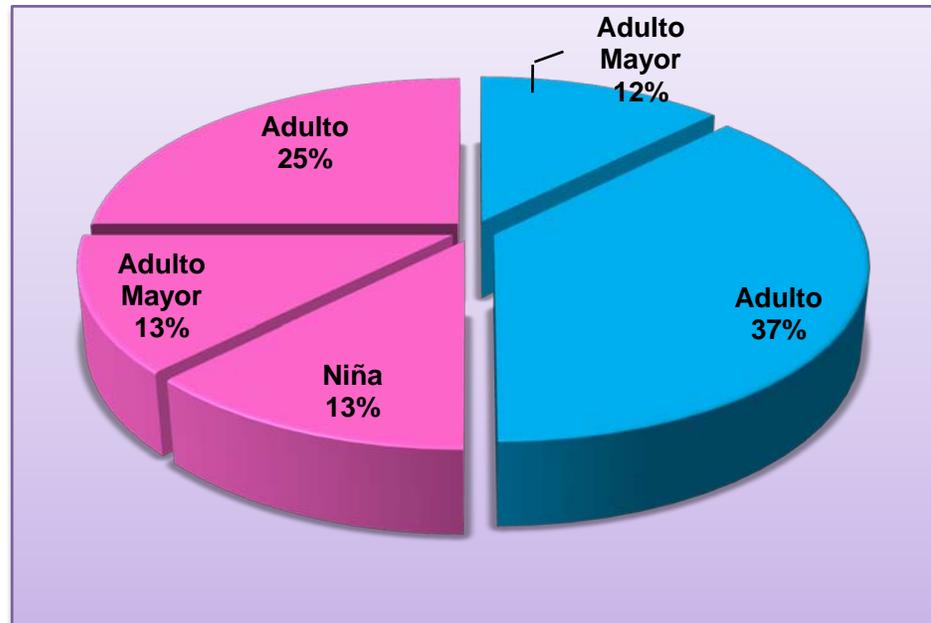
FUENTE DIRECTA

CLASIFICACIÓN	EDAD
NIÑO	1 año - 12 años
ADOLESCENTE	12 años – 18 años
ADULTO JOVEN	18 años - 25 años
ADULTO	25 años - 60 años
ADULTO MAYOR	60 años -----> EN ADELANTE

GRÁFICO No.2

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE GÉNERO Y EDAD DE PACIENTES QUE MANIFESTARÓN SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

CNFV 2006-2009



Se observa una incidencia en personas adultas en edades que oscilan entre 25 a 60 años, siendo el género femenino el más vulnerable con un 51% de la población reportada. (Ver gráfico no.2)

CUADRO No.3

RESULTADOS OBTENIDOS DE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA EN PACIENTES QUE MANIFESTARÓN SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

CNFV 2006-2009

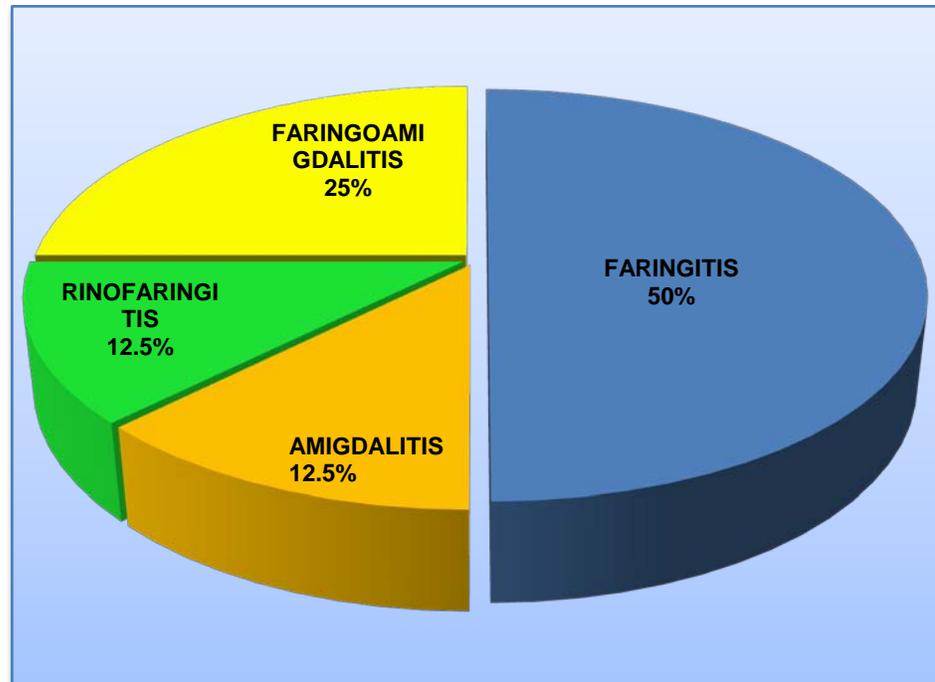
PRESCRIPCIÓN MÉDICA	NÚMERO DE CASOS
FARINGITIS	4
AMIGDALITIS	1
RINOFARINGITIS	1
FARINGOAMIGDALITIS	2
TOTAL	8

FUENTE DIRECTA

GRÁFICO No.3

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA EN PACIENTES QUE MANIFESTARÓN SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

CNFV 2006-2009



El antimicrobiano TMP/SMX se prescribió principalmente en el diagnóstico de Faringitis, subsecuentemente Faringoamigdalitis y finalmente Rinofaringitis y Amigdalitis. (Ver gráfico no.3)

CUADRO No. 4

RESULTADOS OBTENIDOS DE LA POSOLOGÍA PRESCRITA EN PACIENTES QUE MANIFESTARÓN SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

CNFV 2006-2009

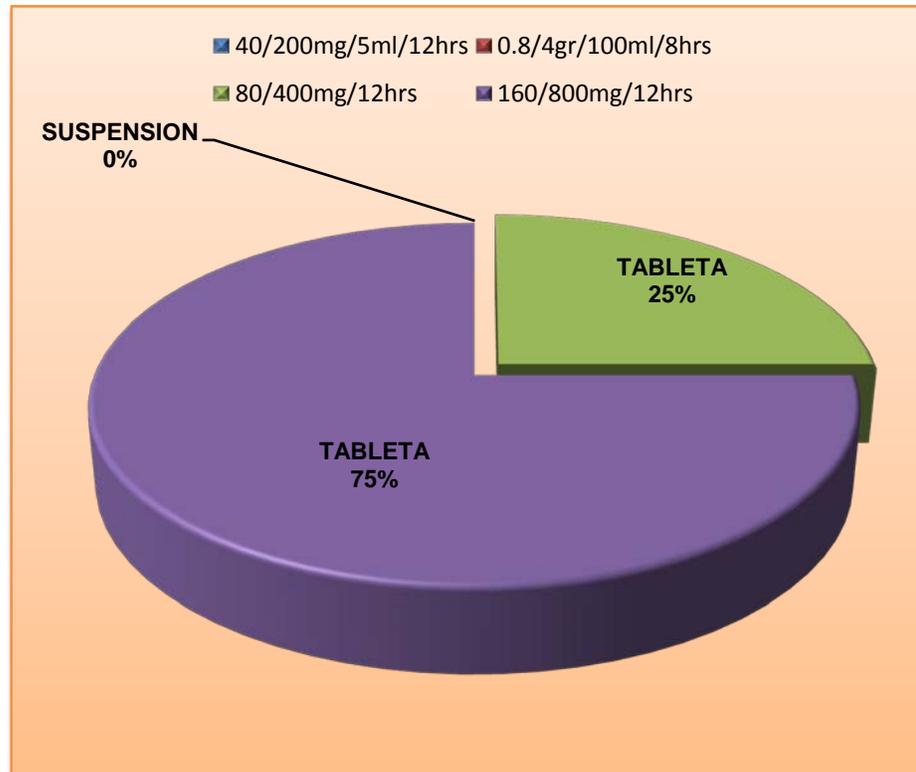
FORMA FARMACÉUTICA	DOSIS	CANTIDAD	NÚMERO DE CASOS
SUSPENSIÓN	40/200mg/120ml/6hr	5 ML	0
SUSPENSIÓN	0.8/4gr/100ml/12hrs	5 ML	0
TABLETA	80/400mg/12hrs	2 TAB	2
TABLETA	160/800mg/12hrs	1 TAB	6
		TOTAL	8

FUENTE DIRECTA

GRÁFICO No.4

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA POSOLOGÍA PRESCRITA EN PACIENTES QUE MANIFESTARÓN SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

CNFV 2006-2009



Como se puede observar en el gráfico, la dosis de 160/800mg/12hrs es la más prescrita para trastornos de vías aéreas superiores, abarcando con un 75% (6 casos) de la población estudiada, esto se ve reflejado con una minoría la dosis de 80/400mg/12hrs (2 casos) y siendo nula la aportación de suspensiones en el estudio. (Ver cuadro no.4)

CUADRO No.5

RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS PRINCIPALES RAM'S REPORTADAS EN PACIENTES MEXICANOS DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL ANTIMICROBIANO TRIMETOPRIMA/SULFAMETOXAZOL EN SUS DIFERENTES PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS.CNFV 2006-2009

RAM	NÚMERO DE CASOS
Prurito	23
Eritema	12
Malestar general	2
Taquicardia	1
Parestesia	1
Piel seca	1
Hinchazon de labios	1
Edema parpebral	1
Erupcion cutanea	6
Lesiones dermicas urogenosas	1
Edema	9
Irritacion en piel	1
Mareo	1
Eritema multiforme	2
Ronchas eritematosas	1
Sindrome de Steven-Johnson	8
Edema de labios	1
Prurito labial	1
Habones	1
Eritema maculopapular	2
Vomito	1
Dolor epigastrico	1
Maculas	1
Urticaria	2
Ansiedad	1
Lesiones de piel	2
Hiperemia	1
Angiodema	1
Disfagia	1
Palpitaciones	1
Fiebre	1
Irritabilidad	1
Exantema	1
Cefalea	1
Eritema polimorfo	1

En lo que se refiere al porcentaje de prevalencia de RAM'S reportadas por pacientes mexicanos durante la administración a dicho antimicrobiano en sus diferentes presentaciones farmacéuticas, se observó con mayor frecuencia el prurito con un 26% de casos reportados y sin omitir a los de menor frecuencia y de gran relevancia médica en los casos de Síndrome de Stevens Johnson con un 4% y Eritema maculopapular con un 2%. (ver gráfico no.5)

CUADRO 6.

RESULTADOS COMPLEMENTARIOS PARA OBTENER UNA RELACIÓN DOSIS VS DÍAS EN PACIENTES QUE MANIFESTARÓN SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

CNFV 2006-2009

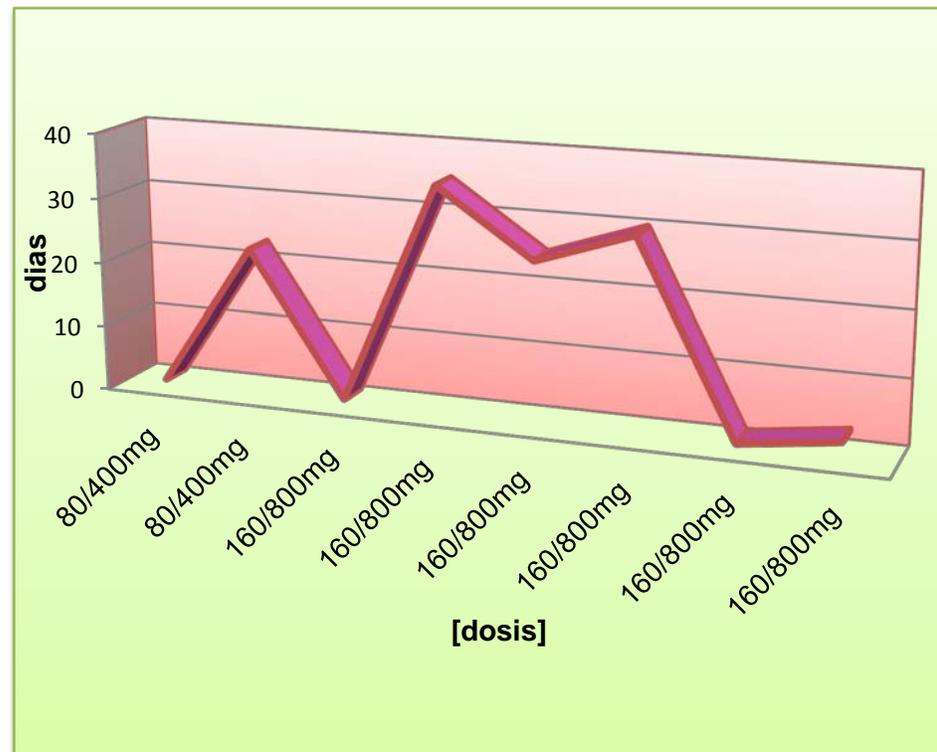
RAZON SOCIAL/AÑO	SEXO	EDAD	DOSIS	DIAS
IMSS 2006 VERACRUZ	F	76	80/400mg	23
CE 2006 EDO.MEXICO	F	48	80/400mg	1
CE 2006 ZACATECAS	F	53	160/800mg	1
Hospital General de México 2008	M	38	160/800mg	35
CE 2008 HIDALGO	F	12	160/800mg	25
CE 2008 DURANGO	F	51	160/800mg	30
IMSS 2008 D.F	M	55	160/800mg	4
IMSS 2009 D.F	M	64	160/800mg	1
				PROMEDIO=14.8

FUENTE DIRECTA

GRÁFICO No.6

RELACIÓN DOSIS VS DÍAS EN PACIENTES QUE MANIFESTARÓN SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

CNFV 2006-2009



En cuanto a la probable asociación que existe entre la exposición al agente causal y la manifestación del Síndrome de Stevens Johnson, se puede observar entre 1 a 35 días con un tiempo promedio de 14.8 días (ver cuadro no.6, gráfico no.6).

CUADRO No.7

RESULTADOS OBTENIDOS DEL HISTORIAL CLINICO DE LOS PACIENTES QUE MANIFESTARÓN SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

CNFV 2006-2009

PATOLOGÍAS	TRATAMIENTOS CONCOMITANTES	NÚMERO DE CASOS
HIPERTENSION ARTERIAL DIABETES MELLITUS Y TRANSTORNOS CARDIOVASCULARES	CAPTOPRIL METOPROLOL GLIBENCLAMIDA METFORMINA PRAVASTATINA BENZAFIBRATO COMPLEJO B AAS	2
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	CARBAMAZEPINA ENALAPRIL COMPLEJO B	1
ASMA	AMBROXOL SALBUTAMOL CLORFENAMINA PARACETAMOL	1
ALERGIAS β - LACTAMICOS	NAPROXEN PARACETAMOL	1
NO DESCRIBEN	NO DESCRIBEN	3

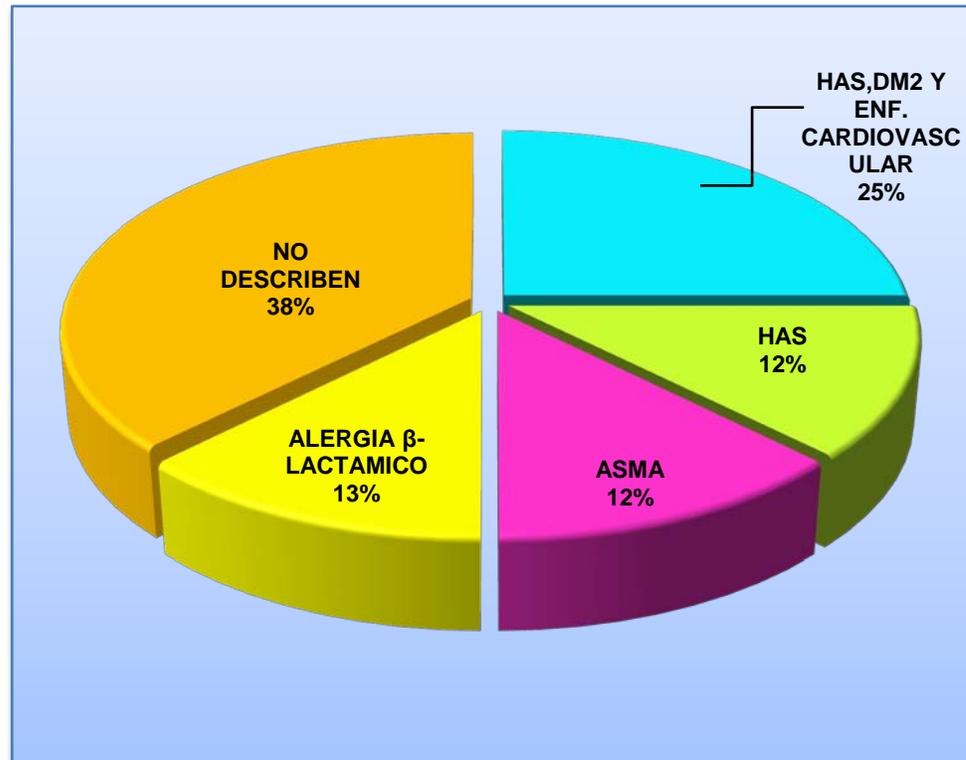
AAS.- ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

FUENTE DIRECTA

GRÁFICO No.7

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LAS PRINCIPALES PATOLOGÍAS PRESENTES EN PACIENTES QUE MANIFESTARÓN SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

CNFV 2006-2009



HAS.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA DM2.-DIABETES MELLITUS

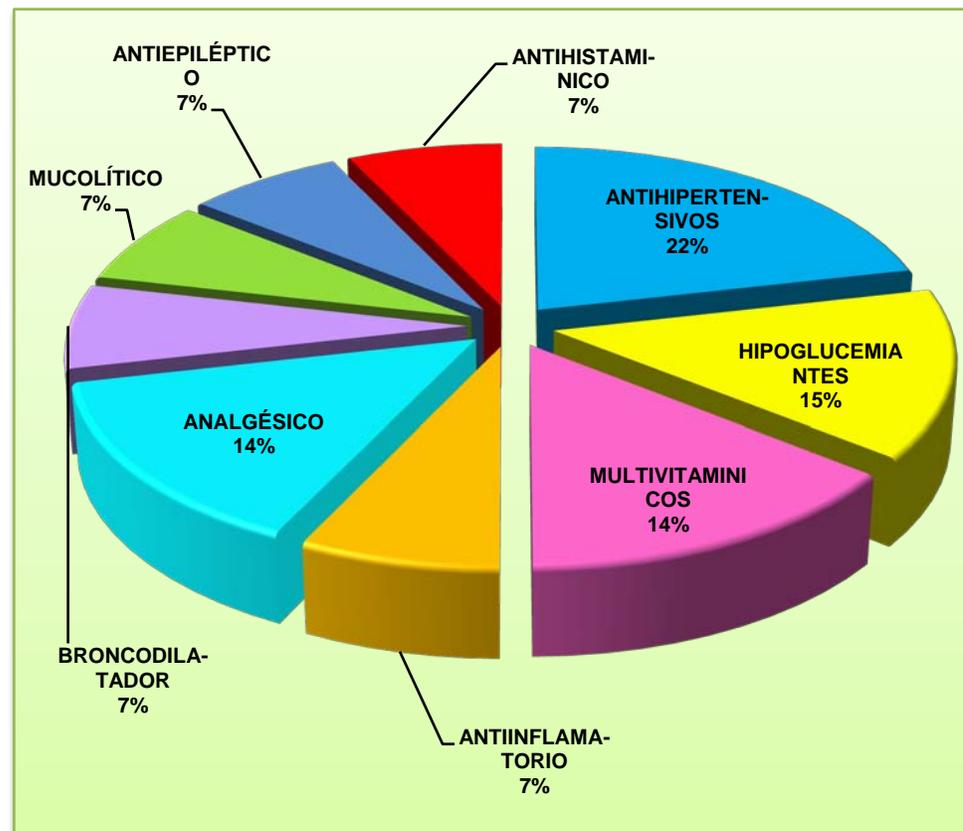
Entre las patologías que se encontraron en el historial clínico de los pacientes que presentaron el Síndrome de Stevens Johnson, se observó solo 2 pacientes que padecen más de una enfermedad entre las principales que destacan en el estudio son Diabetes Mellitus tipo 2, Enfermedades Cardiovasculares e Hipertensión Arterial Sistémica, de los 6 pacientes restantes solo 3 padecen una enfermedad y 3 no describen enfermedad alguna. (Ver cuadro no.7) De esta forma los pacientes tienden a ser polimedicados; entre los principales grupos terapéuticos que se prescriben concomitantemente al antimicrobiano son los

antihipertensivos con un 22% de los casos reportados, subsecuentemente los hipoglucemiantes con un 15% y simultáneamente con un 14% los analgésicos y los multivitamínicos; con menor porcentaje se encuentran los antihistamínicos, antiepilépticos, mucolíticos, broncodilatadores y antiinflamatorios (AINES). (Ver gráfico no.8)

GRÁFICO No.8

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LOS GRUPOS TERAPEUTICOS CONCOMITANTES PRESENTES EN PACIENTES QUE MANIFESTARÓN SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

CNFV 2006-2009



CUADRO No.9

RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS CAUSANTES DEL SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

CNFV 2006-2009

FÁRMACO	PRESENTACIÓN	NÚMERO DE CASOS
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	500MG	1
ALFAMETILDOPA	250MG	1
ALOPURINOL	300MG	1
CARBAMAZEPINA	200MG	5
CIPROFLOXACINO	N/D	1
CLORFENAMINA	N/D	1
CLORTALIDONA	25MG	1
DOCETAXEL	120MG	1
ERITROMICINA	500MG	1
ETIOL	500MG	1
ETORICOXIB	90MG	1
FENITOÍNA SÓDICA	100MG	16
FENOBARBITAL	50MG	1
GEFITINIB	N/D	1
GEMIFLOXACINO	320MG	1
LAMOTRIGINA	75MG	13
LAROPIPRANT/ NIACINA	N/D	1
LEVOFLOXACINO	N/D	1
LIMECICLINA	150MG	2
METFORMINA/CLORPROPAMIDA	N/D	1
METAMIZOL SÓDICO	50MG	1
METOTREXATO	5MG	1
NEVIRAPINA	400MG	1
OXCARBAZEPINA	150MG	3
PENICILINA BENZATÍNICA	N/D	1
PREGABALINA	75MG	2
RIFAMPICINA	N/D	1
TELMISARTÁN/ HIDROCLOROTIAZIDA	N/D	1
TRIMETOPRIMA/ SULFAMETOXAZOL	160/800MG	19
VALSARTAN/ AMLODIPINO	N/D	1

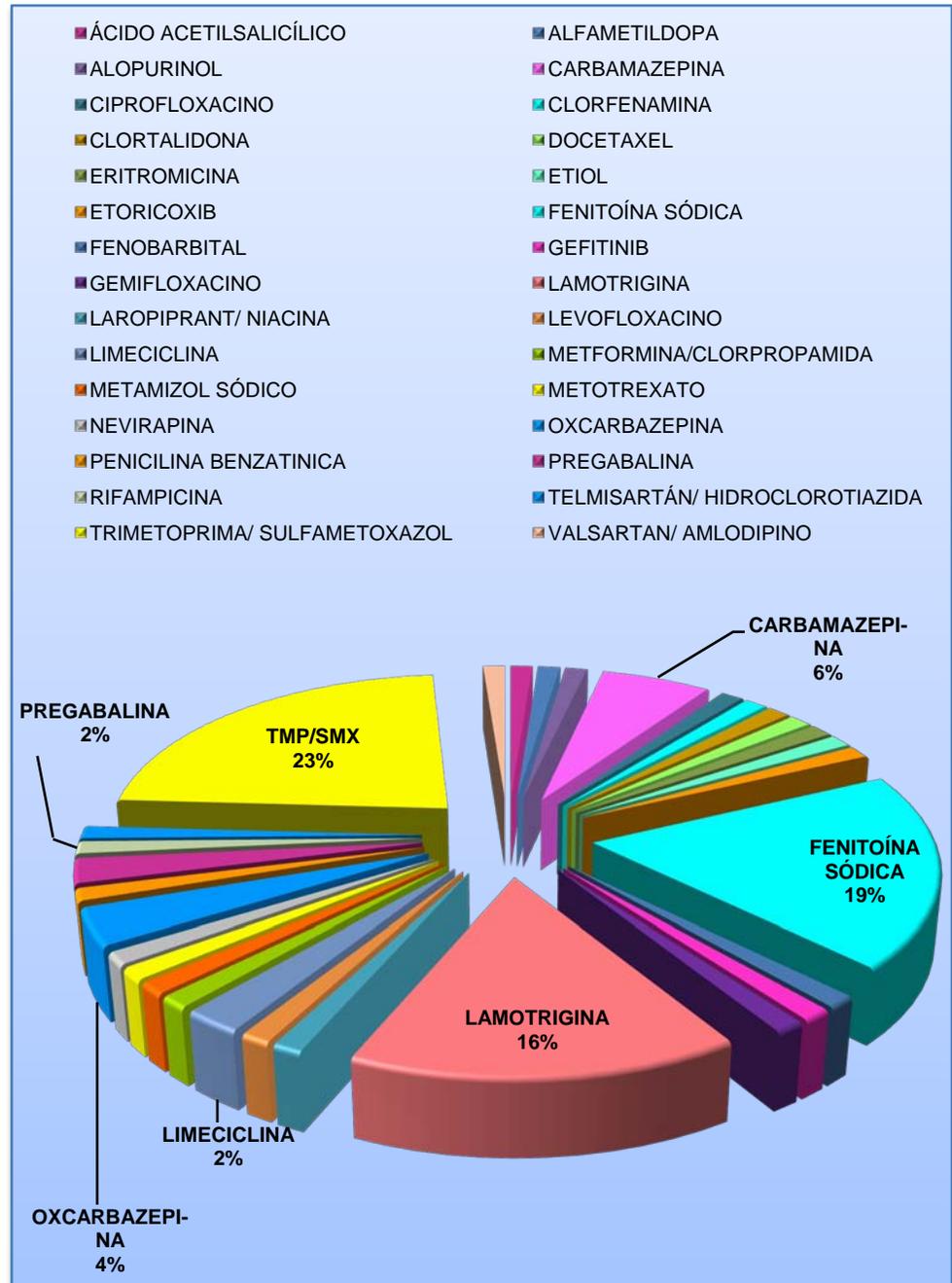
N/D.- NO DESCRIBE

FUENTE DIRECTA

GRÁFICO No.9

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS CAUSANTES DEL SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

CNFV 2006-2009



Entre los fármacos más reportados al CNFV causantes del Síndrome de Stevens Johnson durante el período 2006-2009, principalmente se encuentra el antimicrobiano Trimetoprima/Sulfametoxazol con un 23% de los pacientes que desarrollaron la patología posterior a la ingestión de este. Seguido por la Fenitoína Sódica con un 19% y Lamotrigina con un 16% de los casos reportados, el resto de los fármacos se distribuyó con menor porcentaje entre ellos se encuentra la Carbamazepina, Oxcarbazepina, Pregabalina y Limeciclina. (ver gráfico no.9)

8. ANÁLISIS

De acuerdo a los datos proporcionados por el Centro Nacional de Farmacovigilancia se notificó un 3.55% (8 casos) que presentaron Síndrome de Stevens Johnson durante la administración del antimicrobiano Trimetoprima con Sulfametoxazol en el lapso del 01 de Enero del 2006 a 31 Diciembre del 2009 , cabe señalar que en las notificaciones no se describe el proceso evolutivo que sufre el paciente, sin embargo se observó con gran énfasis la suspensión inmediata del antimicrobiano y a pesar de dicha acción persiste la reacción adversa al medicamento, ocasionando que los pacientes reciban tratamientos prolongados con antihistamínicos y esteroides.

Con base a las notificaciones emitidas al CNFV durante este periodo se observó que el 94% de ellas son de Centros Institucionales, mayoritariamente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el cual es una institucion gubernamental dedicada a brindar servicios de salud a más de 72,514,513 derechohabientes a nivel nacional⁸⁵, como se observa es un pilar fundamental del bienestar individual y colectivo de la sociedad; esto favorese, ya que al tener una mayor captación de gente se logra obtener una mejor respuesta ante este padecimiento. En lo que respecta a la minoria de procedencias se encuentran la Industria Quimico Farmacéutica y los Profesionales de salud, donde su aportación es casi nula, por lo que es motivo de preocupación, ya que nos indica que no se ha logrado sensibilizar a este sector o de lo contrario no se está cumpliendo con las normatividades nacionales.

Comparando los resultados con los datos reportados en la literatura se muestra gran similitud en lo que respecta a la distribución, de acuerdo al género; las mujeres parecen estar dos

veces más afectadas por las reacciones adversas que los hombres, al parecer, esto está relacionado a la predisposición genético-hormonal. En cuanto a la edad se mostró un ligero predominio en adultos de 25 a 60 años, el cual se encuentra en los parámetros descritos para este padecimiento.

De acuerdo a la literatura la demora característica entre la exposición al agente causal y el comienzo de la enfermedad varía de 1 a 45 días con un promedio de 14 días; con respecto al estudio realizado se reportó en promedio 14.8 días, como se observa la diferencia no es significativa, esto se debe al proceso inmunológico que conlleva a la manifestación del Síndrome de Stevens Johnson y este va a depender principalmente de cada organismo. Este periodo suele ser más breve en raros casos de exposición repetida.

Principalmente se inició con un cuadro infeccioso de vías aéreas superiores, con un 50% (4 casos) se reportó faringitis, con un 25% (2 casos) faringoamigdalitis y con un 12.5% (1 caso) amigdalitis y rinofaringitis; mismos que describen una prescripción médica vía oral, un 75% se administró 1 tableta de concentración 160mg/800mg cada 12 horas y el 25% restante se administró 2 tabletas de concentración 80mg/400mg cada 12 horas.

La Trimetoprima/Sulfametoxazol de (160mg/800mg); es la asociación de la Trimetoprima y del Sulfametoxazol en una proporción fija de 1:5. Esta proporción ocasiona una concentración plasmática en la proporción 1:20, la cual produce una óptima actividad antimicrobiana. Tanto la Trimetoprima como el Sulfametoxazol son, individualmente, fármacos antimicrobianos eficaces de la familia de los antagonistas del folato. Inicialmente desarrollada para el tratamiento de las infecciones urinarias, la

asociación TMP-SMX es muy versátil y se emplea en la prevención y tratamiento de numerosas infecciones⁸⁶.

La posología prescrita a dicha concentración indica que la dosis estándar para infecciones agudas, en adultos y niños mayores de 12 años corresponde a 1 tableta cada 12 horas; esta dosis se aproxima a Trimetoprima 6mg y 30mg de Sulfametoxazol por kilogramo de peso corporal por 24 horas.

Dicho tratamiento debe continuarse hasta que el paciente ha estado libre de síntomas durante dos días, la mayoría requerirá tratamiento por al menos 5 días. Si la mejoría clínica no es evidente después de la terapia por 7 días, el paciente debe ser reevaluado. Como se observa, existe congruencia en la prescripción médica y en lo que respecta a la duración del tratamiento el 50% (4 casos) sobrepasa el tiempo de mejoría basándose en la terapia por 7 días, en estos casos hablaríamos de una sobredosificación.

De acuerdo a su historial clínico, se observó que la mayoría de los pacientes padecen de 1 a 3 patologías médicas, con un 25% (2 casos) son pacientes con síndrome metabólico (DM2, HAS y trastornos cardiovasculares), el 13% (1 caso) son alérgicos a β -lactámicos y el 12% (1 caso) son asmáticos, reportándose así tratamientos concomitantes como antihipertensivos, donde se observa una interacción significativa al combinar (TMP-SMX y Captopril) ocurre un sinergismo farmacodinámico donde el paciente puede presentar hiperpotasemia a dosis altas; por mencionar otro concomitante son los hipoglucemiantes donde se observa una interacción significativa al combinar (TMP-SMX y Glibenclamida) el Sulfametoxazol aumenta los niveles de Glibenclamida por competencia de enlace de proteínas de plasma. Al igual que (TMP-SMX y Metformina) en este caso la

Trimetoprima puede reducir la eliminación renal de la Metformina al competir con este fármaco en los sistemas de transporte tubular renal, ya que aumenta el riesgo de una acidosis láctica.

También se observa el uso de analgésicos donde se observa una interacción menor al combinar (TMP-SMX y AAS) este último aumenta los niveles de Sulfametoxazol por mecanismo de interacción no especificado; y por último tenemos los antiepilépticos donde se observa una interacción menor al combinar (TMP-SMX y CBZ) este último disminuirá el nivel o el efecto de Sulfametoxazol por afectar la enzima hepática metabolismo CYP2C9/10.⁸⁷

Como se puede ver las interacciones farmacológicas antes mencionadas no causan como tal la manifestación del Síndrome de Steven Johnson.

Los principales fármacos causantes del Síndrome de Stevens Johnson de acuerdo a lo reportado por el CNFV; lo constituye el grupo terapéutico de los anticonvulsivos, siendo este el más importante como agente causal; entre los tres más reportados se encuentra la Fenitoína Sódica, Lamotrigina y Carbamazepina. En múltiples estudios a nivel mundial demuestran que la Carbamazepina (CBZ) y el Síndrome de Stevens Johnson están fuertemente asociados con el Antígeno Leucocitario Humano (HLA)-B * 1502 en los chinos Han al Sureste de Asia, el riesgo en la población blanca, se estima en 1 a 6 por 10 000 nuevos usuarios del fármaco⁸⁸; pero no en pacientes mexicanos, que es una población producto del mestizaje de raza Indígena Mexicana y Española, que no está incluida habitualmente en los reportes de esta patología.

Subsecuentemente se encuentra el grupo terapéutico de los Antimicrobianos, reportándose con mayor incidencia las Sulfas (TMP-SMX) como uno de los principales fármacos que desencadenan el desarrollo de dicho padecimiento en un 23% de los casos reportados.

En lo que respecta a las RAM reportadas por pacientes mexicanos ante este antimicrobiano, de acuerdo al Inserto Para Prescribir (IPP) todas las reacciones adversas reportadas durante el estudio forman parte de las reacciones esperadas excepto en la incidencia, ya que comúnmente se reportaron lesiones cutáneas en más del 50% de las notificaciones revisadas, entre las principales reacciones se encuentran: prurito, eritema y erupción cutánea por mencionar algunas, siendo estas de fácil manejo médico.

A diferencia de las reacciones poco comunes pero de importancia médica encontramos el Síndrome de Stevens Johnson, padecimiento que requiere de hospitalización y seguimiento médico; principalmente por las secuelas que se generan durante la manifestación clínica, afectando cerca del 35% de los pacientes a nivel ocular causando ausencia de mucina en lagrimas, pérdida de pestañas, metaplasia escamosa, cicatrices corneales, queratitis, fotofobia persistente, ardor ocular e incluso pérdida de la visión.

También se han documentado algunos casos de fallecimiento secundario a un síndrome de Stevens-Johnson, así como necrólisis epidérmica tóxica, la mortalidad observada durante el estudio fue de 12.5% (1 caso), paciente masculino de 55 años de edad quien presentó cuadro de faringoamigdalitis, tratado con TMP-SMX de (160mg/800mg); el paciente manifestó reacción adversa al medicamento al cuarto día de estar expuesto a dicho

antimicrobiano. En el historial clínico se describe alergias negadas, HAS y evento vascular cerebral; se atribuye al Síndrome de Stevens Johnson como causa directa de muerte.

Durante la realización del estudio se observaron fallas técnicas durante la captura de datos, así como ausencia de ellas en el sistema, lo cual delimitó la investigación ya que se recurrió a la revisión manual de las notificaciones, esto con la finalidad de verificar la información antes obtenida. En la actualidad ya se tiene otro sistema en el cual los profesionales de la salud reportan vía electrónica y está es aceptada siempre y cuando sean llenados todos los espacios requeridos, esto con la finalidad de obtener información más confiable que facilite su evaluación y al mismo tiempo evitar descifrar la mala escritura del personal que llene la notificación, así como errores de dedo al momento de su captura en el sistema; ya que por este tipo de detalles se anula el proceso de evaluación de la RAM.

Es difícil realizar una comparación objetiva con otros estudios, debido a que las notificaciones emitidas al CNFV son de carácter confidencial, lo cual impide tener acceso a la información.

9. CONCLUSIONES

- 1.- Con base al estudio realizado se corroboró que el antimicrobiano Trimetoprima con Sulfametoxazol a prescripción médica de 1 tableta de 160mg/ 800mg/12hrs; es uno de los principales fármacos causantes del Síndrome de Stevens Johnson en pacientes mexicanos.
- 2.- El principal factor asociado a la RAM, es el uso prolongado del antimicrobiano, tomándose en cuenta que dicho antimicrobiano está desarrollado inicialmente para vías urinarias.
- 3.- Los fármacos que presentaron mayor incidencia al Síndrome de Stevens Johnson principalmente TMP/SMX con 23%, subsecuentemente Fenitoína Sódica con 19% y por ultimo Lamotrigina con 16%, según lo revela el CNFV.
- 4.- Se recomienda vigilar cuidadosamente a los pacientes bajo tratamiento con Metformina en los que se inicie un tratamiento con TMP/SMX, ya que puede ocasionar acidosis láctica.
- 5.- Se sugieren que en el IPP se incluya una leyenda que especifique la susceptibilidad a este antimicrobiano para el género femenino.
- 6.- Es necesario abrir nuevos espacio de farmacovigilancia en todas y cada una de las instituciones tanto públicas como privadas, esto con la finalidad de prevenir y si es posible minimizar las reacciones adversas a los medicamentos, de este modo hacer un uso racional de los fármacos

10.- BIBLIOGRAFÍAS

- 1.- Organización Mundial de la Salud.2004. La Farmacovigilancia: Garantía de Seguridad en uso de Medicamentos. Ginebra, Suiza.
- 2.-Departamento Internacional de Farmacovigilancia; Farmacovigilancia. Una Responsabilidad Compartida; Ed. Churchill Livingstone; 1992, España; p (95-96).
3. - World Health Organization.1973. Handbook of resolutions and decisions of the World Health Assembly and Executive Board. Vol.11948-1972. Geneva, WHA 16.36.
4. - Quillen, D. 2000. Medications for the treatment of type 2 Diabetes.Hiperlink: <http://www.medscape.com/pharmacotherapy>
- 5.- Secretaria de Salud.2000. Manual de Procedimientos. Centros estatales e Institucionales de Farmacovigilancia. Centro Nacional de Farmacovigilancia, México, D.F.2
- 6.- Secretaria de Salud.2000.Boletin Informativo.CNFV, México, D.F.2:1-3
- 7.-Organización Mundial de la Salud.2010.Folleto informativo.the Uppsala MonitoringCentre,Suecia,Uppsala.
8. - Bousset P, Bonnemain H, Bové J. History of pharmacy and pharmaceutical industry. Paris, France: AslepiosPress; 1982.
- 9.- Erill S. Avances en las técnicas de detección de reacciones adversas de los medicamentos. En: Laporte J, Salvá JA, editores. Avances en terapéutica 5. Barcelona, España: Salvat Editores; 1974. p. 124-148
10. -Cartwright FF. Disease and history. New York, USA: Barnes and Noble Books; 1991.

11. - World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre. Safety monitoring of medicinal products. Guidelines for setting and running a pharmacovigilance centre. Uppsala, Sweden: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 2000.
- 12.-Lindquist AM. Seeing and observing in international pharmacovigilance. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2003.
- 13.- Herone María I, Urbina G. Francisco. Dermatología II. Editorial Mediterráneo. Santiago, Chile; 2001. Pág. 120.
- 14.-Silverstone Edward. A case of Stevens - Johnson syndrome. British Medical Journal 1950; Pág. 227-228
- 15.- Informe Técnico No.425 Organización Mundial de la Salud (1969). Vigilancia Farmacológica Internacional. Función del Hospital. OMS. Ginebra, Suiza, pág. 1-7
- 16.- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.
17. - Brodie, B.B; y Reid, W.D.: "Some pharmacological consequences of species variation in rates of metabolism", Federal Proceedings, 26, pág. 1.062-1.070, 1967.
- 18.-Lewis, J. A.: "Post-marketing surveillance: how many patients?" Trends in Pharmaceutical Sciences, 2(4), pág.93-94, 1981.
19. - Rogers, H.J. y Spector, R.G.: Handbook of clinical drug research, Blackwell Scientific Publications, Londres, 1986.
20. - Bulpitt, C.J.: "Randomised controlled clinical trials", MartinusNijhoff, The Hague, 1983.

-
21. - Finney, D.J.: "The design and logic of a monitor of drug use", Journal of Chronic Disease, 18, pág. 77-98, 1965
22. -Karch, F.E., y Lasagna, L.:"Adverse drug reactions", Journal of the American Medical Association, 234 (12), pág. 1.236-1.241, 1975
- 23.-Smith R.A. 1987. Pharmacoepidemiology: adverse drug events. Identification and Attribution. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, 21:915-920.
- 24.-Rawlins, M.D., y Thompson, J.W.: "Pathogenesis of adverse drug reactions", en Davis, D.M. (ed.), Textbook of adverse drug reactions, pág. 44, Oxford University Press, Oxford, 1977.
25. - Edwards R; Aronson J. 2000. Adverse drug reactions, definitions, diagnosis and management.TheLancet, 356(3):1255-59
- 26.- JR Laporte, La evaluación del efecto de los Medicamentos, En: Laporte JR (ed) Principios Básicos de investigación Clínica, 2ª ed. Barcelona: AstraZeneca, 2001; 1-7.
27. - Davis D.M., History and epidemiology, En: DM Davis (eds). Textbook of adverse drug reactions.4th ed Oxford Universitypress. 1991: 1-15.
- 28.- Valsecia M, Malgor L.,Gerometta R, Verges E., Cardozo Iñiguez L. Reacciones adversas a Medicamentos en Combinaciones Fijas de valor Inaceptable. Investigaciones en América latina. Argentina. Fármacos [1998; Vol 1(1): 1-2 en línea] < www.lanic.utexas.edu/project/farmacos > [Consulta: 4 abr. 2004].

29.- Laporte JR, Carné X, Porta M. La evaluación de los medicamentos tras su comercialización. *MedClin(Barc)* 1983; 81:772-774.

30.- Meyboom RH Funcionamiento y Experiencias de la notificación espontánea de reacciones adversas en Holanda. En: Laporte JR, Arnau JM, Capellá D, Carné X. (eds) *Avances en terapéutica*. Masson –Salvat. Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 178-189.

31.- Laporte J-R,. Métodos aplicados a los estudios de utilización de medicamentos. En JR Laporte, G Tognoni (eds) *Principios de epidemiología del medicamento*, 2ª ed. Barcelona. Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 67-93.

32.- Mabel Valsecia. *ReportOnThePharmacovigilance Programme ForTheNortheast Of Argentina*. Uppsala Reports. 1998: Issue 7.

33.- Naranjo C.A., Busto U.E. Métodos de ensayos clínicos de medicamentos: conceptos esenciales para la evaluación de la eficacia de los medicamentos. En: Naranjo C.A., Souich, P, Busto U.E. (eds) “*Métodos en Farmacología Clínica*”. Organización Panamericana de la Salud. OMS. 1992: 17-35.

34.- *Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia; the Uppsala Monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for International DrugMonitoring; Uppsala, Suecia; 2001.*

35.- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.- Centro Nacional de Farmacovigilancia.http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/como_notificar_una_sospecha_de_reaccion_adversa

36.- Asociación Mexicana de Farmacovigilancia, A.C.- Guía de Farmacovigilancia para el Reporte de Sospecha de Reacciones/Eventos Espontáneos.-
<http://www.farmacovigilancia.org.mx>

37. -Kramer MS, Levental JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions, I: background, description, and instructions for use. *JAMA* 1979; 242:623-632.

38. -Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions.*ClinPharmacolTher.* 1981;30:239-245

39. - Maria V, Victorino R (1997) Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 26, 664-669.

40. - Stricker BH (1989) Diagnosis and case causality assessment of druginduced hepatic injury. In: Dukes MNG, ed. Drug Induced Hepatic Injury. Amesterdan: Elsevier, 1 – 13.

41.- Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effetsinattendusoutoxiques des médicaments: actualisation de la méthodeutilisée en France. *Therapie.* 1985;40:111-118.

42. - Jones JK, Criteria for journal reports of suspected drug reactions. *Clin Pharm.* 1982; 1:554-555.

43. - Daniel J. Michel, et al. 1986 Comparision of the three algorithms used to evaluate adverse drud reactions. Am. J HospPharm. 1986; 43:1709-14.

44.-NOM-220-SSA1-2002

45.- América González Martines, Sánchez Esparza Marlen, García Reyes E. Yadira. Universidad Autónoma de Zacatecas, UAZ, Zacatecas. México. Julio-Agosto 2007.Reacciones adversas a medicamentos: Síndrome DeStevens –Johnson; año 2, No. 14.

46.- Martínez y Martínez. Pediatría. La salud del niño y el adolescente; 5ª edición. Manual Moderno. México; 2005. Pág 1445.

47.- Magaña G. Dermatología. Editorial Panamericana. México, D.F; 2003. Pág.166

48.- García I, Roujeau JC. Necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. ActasDermosifiliogr 2000;91; pág. 541-551

49.-Tzu-Kai Lin,et al. Clinical Resemblance of Widespread Bullous Fixed Drug Eruption to Stevens-Johnson syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis: Report of Two Cases. J FormosMedAssoc 2002;101(8); pág 572-576.

50.- Sanz-Muñoz C; et al. Síndrome de Stevens-Johnson asociado a indapamida. Actas Dermosifiliogr; 2008; 99; pág. 321-322.

51. -Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of the literature. Ann AllergyAsthmalmmunol. 2005;94:419-36.

- 52.- Arenas Roberto. Dermatología. Atlas, Diagnóstico y Tratamiento. 2ª edición. McGraw-Hill Interamericana. México, 1996. Pág. 54.
- 53.- Arenas Roberto. Asz-Sigall Daniel et al. Erythema Multiforme. Dermatología Médica, Cosmética y Quirúrgica; 2009; 7(1); pág. 1-17
- 54.- Dr. Norberto Sotelo Cruz, Dr. Jaime G. Hurtado Valenzuela, Dra. Adela Rascón Alcantar; Hospital Infantil del Estado de Sonora; Enero-Febrero 2005; Síndrome de Stevens Johnson. Informe de 7 casos; Vol. 62
55. - Susannah MC George, et al. Dermatological conditions in intensive care: a secondary analysis of the Intensive Care National Audit & research Centre (ICNARC) Case Mix Programme Database. Critical Care; 2008;12; pág. 1-10.
- 56.-IngeVanfleteren et al. Stevens- Johnson: A diagnostic Challenge in the Absence of Skin Lesions. Pediatric Dermatology, 2003; 20(1); pág. 52-56
57. - S. Reichert-Penetrat, MD; A. Barbaud PhD; A. Antunes MD et al. An Unusual form of Stevens-Johnson syndrome with Subcorneal pustulas associated with Mycoplasma pneumoniae infection. Pediatric Dermatology vol.17 no.3;pág 202-204, 2000.
- 58.-Clarinda A, et al. A 19-years-old man with oral ulcers, pulmonary infiltrates and rash. Cleveland Clinic J Med 2007;74(11); pág 773-784.
- 59.-Walicka Magdalena; et al. Mycoplasma pneumoniae induced pneumonia with Stevens-Johnson Syndrome of acute atypical course. Pol Arch Med Wewn 2008; 118; pág 7-8.

60. - Hung Chi-Chih et al. Acute Renal Failure and Its Risk Factors in Stevens-Johnson síndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Nephrol* 2009;29;pág 633-638.
61. - Rieder MJ; King SM; Read S; Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole among children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997 Nov; 16(11);pág 1028-1031.
- 62.- Straussberg R; Harel L; Ben-Amitai D; Cohen D; Amir J. Carbamazepine-induced Stevens-Johnson síndrome treated with IV steroids and IVIG. *PediatrNeurol* 2000 Oct;27(10);pág 231-233.
63. - Dunn N; Wilton L; Shakir S. Stevens-Johnson síndrome and antiepileptics. *Lancet* 1999 Sep;354(9183);pág 1033-1034.
- 64.- Martinez y Martinez. Op. Cit. Pág 1445.
- 65.- Huang Li-Yen, Liao Wen-Chang, et al. Fatal Toxic Epidermal Necrolysis Induced by Carbamazepine Treatment in a Patient who Previously had Carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Formos Med Assoc* 2007; 106(12); pág 1032-1037.
66. - Vinod K Sharma, GomathySeturam, Anil Minz. Stevens-Johnson síndrome (SSJ), toxic epidermal necrolysis (TEN) and SSJ-TEN overlap: A retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J DermatolVenereolLeprol* 2008; 74; pág 238-240.
- 67.- Sotelo Norberto, et al. Art. Cit.; pág 25-32.
- 68.- García Doval I, Roujeau J-C, Cruces Prado M. Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. *ActasDermosifiliogr* 2000; 91:pág 541-51.

- 69.- Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome Are Induced by Soluble Fas Ligand. *AmJPathol* 2003; 162:pág 1515-20.
- 70.- YannVincentCharli Joseph, Carlos Cruz Fuentes, Rocío Orozco Topete; Farmacodermias y su relación genotípica; *Dermatología RevMex* 2007;pág 51:73-79
71. - Ginsburg CM; Stevens-Johnson syndrome in children; *Pediatr Infect Dis* 1982 May-Jun; 1(3); pág 155-158.
- 72.- Domonkos AN. Tratado e Dermatología. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1987: pág161-2.
73. - García-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnsonsyndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000; 136(3):pág 323-7.
- 74.-Petersen KM. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *PediatrPharmacother* 1998; 4(11): <http://www.healthssystem.virginia.edu/internet/pediatrics/pharma-news/NOV98.PDF>. Visto 10/6/2002.
- 75.- Fritsch PO, Elías PM. Necrolysis epidérmica tóxica en dermatología en medicina General. 3ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1988:pág 689.
76. - Liang-Federman GS, Kerdel FA. Life threatening dermatoses. In: Callen JP, (edited). *Current Practice of Dermatology*. Philadelphia: McGraw-Hill, 1995: (Chap 18):pág 139.

77.-Beil MJ, Bishara LD. A case of Stevens-Jonson syndrome associated with oxaprozin. *Can J Rheumatol* 1998;1998;25(10):pág 2026-2028.

78. - Stein JH, Hutton JJ, Kohler PO, O´rourke RA, Reynolds HY, Samuels MA. *Internal Medicine* St. Louis: Mosby-Year Book, 1996: pág 2548-9

79.-Bell MJ, Bishara LD. A case of Stevens Johnson syndrome associated with oxaprozin. *Can J Rheumatol* 1998;25(10):pág2026-8

80.- RuzaTarrío F, Albajara L, Aldamiz L, Almeida Dos Santos L, Alonso A, Alvarado F, et al. *Tratado de cuidados intensivos pediátricos*. 2da ed. Madrid: Ediciones Norma, 1996:pág 1067-8

81.- Robert L, Scheridan MD, John T, Schulz MD, Colee M, Ryan MD, et al. Long term consequences of toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2002;109:pág 74-78.

82.-Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drug. *New Engl J Med* 1994; 331:pág 1272-1285.

83.- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau J-C. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens -Johnson syndrome, and erythema multiforme. *ArchDermatol* 1993; 129:pág 92-96.

84.- Alejandro Crosi, Silvana Borges González, Francisco Estévez Carrizo; *Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica; RevMed Uruguay* 2004; 20: 172-177

85.-INEGI; censo de población y vivienda 2010.

86.-<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t074.htm>

87.- <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

88.- [http:// www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)

11. GLOSARIO

Amaurosis.- se utiliza en medicina para describir la pérdida total o casi completa de visión producida por una causa orgánica. Por lo tanto amaurosis tiene el mismo significado que ceguera, aunque generalmente el término se emplea cuando aparece ceguera de inicio brusco sin lesiones aparentes del ojo, por ejemplo por afectación del nervio óptico.

Anemia Aplástica.- es una enfermedad no contagiosa que se manifiesta cuando la médula ósea deja de producir células sanguíneas como lo son glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Anoniquia.- ausencia de todas las uñas o de algunas solamente; es habitualmente congénita y familiar.

Apoptosis.- es una forma de muerte celular, que está regulada genéticamente.

Azoemia Prerenal.-representa un 50 a un 80% de los casos de Insuficiencia Renal Aguda (IRA); se produce una perfusión renal inadecuada como consecuencia de la depleción del volumen extracelular o de enfermedades cardiovasculares.

Desbalance Hidroelectrolítico.-son todas aquellas alteraciones del contenido corporal de agua o electrolitos en el cuerpo humano. Se clasifican según sean por defecto o por exceso. Sus etiologías son diversas, y se agrupan en función de la causa que las produce: aumento del aporte, alteración de la distribución o disminución de la excreción. Los trastornos hidroelectrolíticos severos o prolongados puede conducir a problemas cardíacos, alteraciones neuronales, malfuncionamiento orgánico, y en última instancia, la muerte.

Distrés.-dificultad

DL₅₀.-dosis letal cincuenta

Epidemia.-es una descripción en la saludcomunitaria que ocurre cuando una enfermedad afecta a un número de individuos superior al esperado en una población durante un tiempo determinado.

Epistaxis.-sangrado nasal unilateral o bilateral, que en la mayoría de casos es de causa banal y de evolución benigna, pero en algunos casos puede tomar un desarrollo peligroso y plantear grandes dificultades en el manejo.

Eritema Multiforme.-es un tipo de reacción de hipersensibilidad que se presenta en respuesta a medicamentos, infecciones o enfermedad.

Estado Hipercatabólico.-se considera a todo paciente que ha sufrido una agresión capaz de desencadenar reacciones inflamatorias, así como cambios neuroendocrinos responsables del aumento de las necesidades energéticas.

Estomatitis.- es una infección primoinfección producida por el virus herpes de tipo 1. Se caracteriza por la aparición en labios, mucosa bucal, encías, etc. de úlceras herpéticas muy dolorosas que dificultan la ingestión de alimentos.

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

Faneras.-un término general para designar las estructuras permanentes de la piel como las uñas, los pelos, etc

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

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

Fimosis.- se presenta cuando el prepucio presenta un "anillo fibroso" que impide que éste se pueda retraer y descubrirse el glande y, generalmente lo que ocasiona es una infección por debajo del prepucio redundante.

Hepatopatías.-se aplica a muchas enfermedades y trastornos que pueden hacer que el hígado funcione mal o no funcione y que se detectan por medio de pruebas de función hepática con resultados anormales.

HLA.- Antígeno Leucocitario Humano.

Máculas.-es un área cutánea coloreada, visible y plana que por lo general tiene menos de 10 milímetros de diámetro y no incluye un cambio en la textura o grosor de la piel.

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

Metaplasia Escamosa.- se refiere a tumores benignos dados por cambios en los revestimientos epiteliales de ciertos órganos en el cuerpo.

El nombre sale de las células asumen una morfología más escamosa, en capas. Los sitios más comunes para la metaplasia escamosa incluyen:

- El pulmón
- La vejiga
- El cuello uterino.

Miositis.- La miositis es la inflamación de los músculos esqueléticos, que también se llaman músculos voluntarios. Estos son músculos que se controlan voluntariamente y que ayudan a mover el cuerpo.

Mucina.- se encuentra en la mayoría de las glándulas secretoras de moco y es el lubricante que protege las superficies corporales de la fricción o erosión.

Morbimortalidad.- es un concepto complejo que proviene de la ciencia medica y que combina dos subconceptos

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

Neumonitis Intersticial

Nevus Eruptivo

Odinofagia.- sensación de ardor al tragar o dolor al deglutir.

Patología.-

Pericarditis

Pródromo.- se deriva del latín pródromus y del griego pródromos que significa, precursor de un evento.

Profesionales de la Salud.- a los profesionistas con título, o certificado de especialización legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes, que ejercen

actividades profesionales para proveer cuidados a la salud en humanos.

Queratinocito.- es la célula que está más presente en la epidermis (representa el 80% de las células epidérmicas). Los queratinocitos forman las 4 capas de la epidermis: capa basal, estrato espinoso, estrato granuloso y capa córnea.

Queratitis

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

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

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

Secretaría de Salud.- es quien organiza y unifica las actividades de farmacovigilancia en el país y que participa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

Sepsis.- se entiende por sepsis al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) provocado por una infección (no necesariamente grave). Esta respuesta del organismo se desarrolla como respuesta a gérmenes patógenos pero no se debe a la presencia de los microorganismos en sí, sino a la acción del sistema inmune liberando sustancias proinflamatorias que ponen en marcha el SRIS.

Sinequias.- Adherencia de partes próximas, especialmente del iris con la córnea o el cristalino.

Toxicodermia.- es la reacción que aparece sobre la piel al absorber o entrar en contacto con sustancias químicas o medicamentos debido a sobredosificación, acumulación o depósito sobre la piel, intolerancia y efectos dismetabólicos o a la exacerbación de enfermedades preexistentes latentes, a trastornos inmunitarios o a fototoxicidad.

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

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

Vesículas.- son pequeñas ampollas llenas de líquido.