



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS EN EL INP CON
DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA EN MONO O BITERAPIA.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

TANYA ALEJANDRA GARCÍA BERNAL



MÉXICO, D.F.

AÑO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: PROFESORA: Liliana Aguilar Contreras

VOCAL: PROFESORA: Ernestina Hernández García

SECRETARIO: PROFESOR: Raúl Lugo Villegas

1ER. SUPLENTE: PROFESOR: Alejandro Zamorano Carrillo

2° SUPLENTE: PROFESORA: Haidee Álvarez Alcántara

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA,
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

ASESOR DEL TEMA: _____

M. EN F. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA

SUSTENTANTE: _____

TANYA ALEJANDRA GARCÍA BERNAL

TANYA ALEJANDRA GARCÍA BERNAL

*Nuestra recompensa se encuentra en el
esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo
total es una victoria completa.*

Mahatma Gandhi.

AGRADECIMIENTOS.

Le agradezco a **Dios** por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

A mi **Facultad de Química** por haberme dado la oportunidad de mi formación profesional, por enseñarme que es la química y conocer a mis amigos.

Quiero agradecer a **todos mis maestros de la Facultad de Química** ya que ellos me enseñaron a valorar los estudios, gracias por su tiempo, por su apoyo así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional.

A mis **padres Juan y Cata** que han sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores lo que me ha ayudado a salir en los momentos más difíciles.

A mi **hermano Edgar** por creer, reír pelear, jugar, brindarme su apoyo y sobre todo aconsejarme.

A mi **familia mamá Juanita, Roberto (casca), Yaz, Gaby, Nacha, Xime, Ricardo y Mar** que siempre han estado ahí apoyándome cuando más los he necesitado a lo largo de mi vida, porque me siguen brindando su apoyo y su amor.

A mi hija **Ashley (bodito)**, fruto de un amor inmenso, quiero ofrecerle este trabajo como un tributo por todas esas horas que tuve que quitarle para poder estudiar. Pero, quiero decirle que en cada hora que no pase a su lado, había en mi corazón ansiedad por estar contigo y gozar cada una de las inquietudes y proyectos.

A ti mí amado compañero y amigo **Aldo** porque has sabido ser un amante esposo, comprensivo y dulce. Porque te has convertido con el paso de los años en una extensión de mi espíritu y porque me has ayudado a lo largo de mi vida matrimonial y profesional a superarme en cada paso que damos juntos.

A mis amigos del alma **Jeny, Lalo y Gabo** que me acompañaron en mis aventuras, tristezas y alegrías y pues gracias por hacer mis días en la universidad mucho más felices e inolvidables, a esas personas son las que agradezco que se tomaron la molestia de gastar un poco de su tiempo para explicarme las cosas que no entendía, me ayudaron en mis trabajos a la hora de elaborarlos me dieron consejos de lo que podía cambiar en mi trabajo. Hoy en día los amigos son algo muy raro y escaso porque todas las personas son interesadas, le agradezco a Dios por mandarme unos amigos honestos y sinceros que no buscan nada a cambio, solo buscan ayudar a los demás para poder superarse en la vida.

A mis amigas **Tete, Ivett y Esther** que las conocí en la universidad, de hecho fuimos compañeras de algunas materias que me ayudaron con su apoyo, consejos y motivaciones.

A mis amigos que conocí en el INP **Diana, Yatza, Ana, Pili, Belén, Moni, Laura, Yessica y Lalo** por brindarme su apoyo incondicional para lograr este trabajo que es el esfuerzo de todos.

A mi maestra **Araceli Ramírez Frías** que me enseñó que es la Química, brindarme sus conocimientos, consejos, por su apoyo y gracias por creer en mí.

A mi asesora, maestra y amiga **Ernestina (Tina)** por creer en mí, ayudarme incondicionalmente, brindarme la oportunidad de conocer nuevos lugares, congresos y sobre todo por haberme acompañado, compartir sus conocimientos, confianza y tiempo. !!!!!MUCHAS GRACIAS!!!!

A la maestra **Liliana** por su tiempo, conocimientos, por sus aportaciones y porque siempre estuvo dispuesta en ayudarme.

Al maestro **Raúl** por sus aportaciones a este trabajo para su mejora.

A mis maestros **Alejandro Zamorano (Facultad de Química), Jessica Gutiérrez (Hospital General Dr. Manuel Gea González) y Rosario Moreno (INNN)** por enseñarme, ayudarme, brindarme sus conocimientos, consejos, apoyo y sobre todo su amistad.

Estoy segura que mis metas planeadas darán frutos y por ende me debo esforzar cada día para ser mejor en la escuela y en todo lugar sin olvidar el respeto que engrandece a la persona.

INDICE.

INTRODUCCIÓN.....	11
OBJETIVOS.....	13
OBJETIVOS GENERALES.....	13
OBJETIVOS PARTICULARES.....	13
1 MARCO TEÓRICO.....	14
1.1 PROBLEMAS RELACIONADOS A LOS MEDICAMENTOS.....	15
1.1.1 DEFINICIÓN DE PRM.....	15
1.2 FARMACOVIGILANCIA.....	16
1.2.1 ANTECEDENTES DE LA FV.....	16
1.2.3 LA FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO.....	18
1.2.4 INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS EMITIDAS POR CNFV.....	20
1.2.5 FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.....	21
1.2.6 CONCEPTOS Y DEFINICIONES.....	22
1.2.7 CLASIFICACIÓN DE LAS RAM.....	23
1.2.8 CLASIFICACIÓN DE LAS RAM DE ACUERDO A LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2012, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA.....	24
1.2.9 MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD.....	25
1.2.10 MÉTODOS EN FARMACOVIGILANCIA.....	27
1.3 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	27
1.3.1 CLASIFICACIÓN DE LAS IF.....	28
1.3.2 CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A SU MECANISMO DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO.....	28
1.3.3 INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS.....	29
1.3.4 INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS.....	31
1.3.5 PASOS PARA DETERMINAR LA RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES A MEDICAMENTOS.....	40
1.3.6 CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA INTERACCIÓN A MEDICAMENTOS PUEDE DIVIDIRSE EN TRES CATEGORÍAS.....	40
1.3.7 CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES DE ACUERDO A SU PROBABILIDAD.....	41
1.3.8 FACTORES PREDISPONENTES.....	42

1.4 EPILEPSIA.....	43
1.4.1 CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS Y DE LOS SÍNDROMES EPILEPTICOS.....	43
1.4.2 ESQUEMA INTERNACIONAL DE LA CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS..	44
1.4.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA.....	48
1.4.4 FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS.....	50
1.4.5 INTERACCIONES FAE.....	53
1.4.6 DESVENTAJAS DE LA POLITERAPIA.....	53
1.4.7 VENTAJAS DE LA POLITERAPIA.....	54
2. METODOLOGÍA.....	67
2.1 ELABORACIÓN Y REVISIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN (PNO) PARA LA REALIZACIÓN DE LA FV.....	68
2.2 GENERACIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS (FAE).....	68
2.3 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	69
2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	69
2.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	69
2.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	69
2.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	70
2.5 FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA EN LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS....	74
2.5.1 MÉTODO DE FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA (FVI).....	74
2.5.2 SEGUIMIENTO EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO.....	74
2.5.3 RECOLECCIÓN DE DATOS.....	75
2.5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	76
3. RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	77
3.1 RAM EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA.....	78
3.2 IF EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA.....	86
4. CONCLUSIONES.....	94
5. RECOMENDACIONES.....	98

ANEXOS.....	100
1 FORMATO PARA EL AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS (COFEPRIS).....	101
2 PNO PARA LA REALIZACIÓN DE LA FV.....	103
3 TRIPTICOS DE INFORMACIÓN SOBRE LOS FAE.....	111
4 RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA.....	124
5 FORMATO PARA IDENTIFICAR Y CLASIFICAR IF.....	128
6 RELACIÓN DE PACIENTES CON RESPECTO A LAS RAM PRESENTADAS.....	129
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	132

ABREVIATURAS.

AINE'S: Antiinflamatorios no esteroideos.

AVP: Ácido Valproico.

CBZ: Carbamazepina.

CE: Centro Estatales de Farmacovigilancia.

CLB: Clobazam.

CNFV: Centro Nacional de Farmacovigilancia.

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios.

COX: Ciclooxygenasa.

CP: Crisis Parciales.

CPC: Crisis Parciales Complejas.

CPGS: Crisis Parciales con Generalización Secundaria.

CPS: Crisis Parciales Simples.

DFH: Difenilhidantoina.

EA: Evento adverso.

EEG: Electroencefalograma.

EM: Error de medicación.

FAE: Fármacos Antiepilépticos.

FEN: Fenobarbital.

FV: Farmacovigilancia.

FVI: Farmacovigilancia Intensiva.

IF: Interacciones Farmacológicas.

IFC: Interacción Farmacocinética.

IFD: Interacción Farmacodinámica.

ILAE: International League Against Epilepsy (Liga Internacional contra la Epilepsia).

IMB: Consejo Irlandés de Medicamentos.

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.

INP: Instituto Nacional de Pediatría.

ISC: International Seizure Classification.

LEV: Levetiracetam.

NET: Necrólisis Epidérmica Tóxica.

NOM: Norma Oficial Mexicana.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OXC: Oxcarbazepina.

PNO: Procedimientos Normalizados de Operación.

PRM: Problemas Relacionados a los Medicamentos.

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SRAM: Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento.

SSJ: Síndrome Stevens Johnson.

TPM: Topiramato.

UMC: The Upssala Monitoring Centre.

INTRODUCCIÓN.

El aumento en el número de fármacos introducidos en el mercado durante los últimos años, representa un importante avance en la farmacoterapia moderna, al mismo tiempo que ha supuesto un incremento tanto en el número de reacciones adversas observadas, como en la aparición de nuevas Interacciones Farmacológicas (IF).

Actualmente la farmacoterapia es uno de los puntos medulares en la atención y cuidado de la salud a nivel hospitalario, lo que ha demandado una creciente producción de medicamentos y el desarrollo de nuevas tecnologías farmacéuticas que satisfagan las necesidades de salud pública. La gran cantidad y variedad de medicamentos a disposición de la clínica hace cada vez más complicadas las farmacoterapias, puesto que estos medicamentos pueden presentar Interacciones Farmacológicas (IF) o Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM).

Existe una controversia sobre la importancia clínica real de las IF, aunque de forma global está descrito que un 2% de los pacientes hospitalizados sufren una IF detectada clínicamente.¹

Las RAM afectan a las personas de todos los países del mundo, pueden ser causa de enfermedades e incluso producir la muerte elevan considerablemente los costos de la salud se calcula que las RAM cuestan millones de dólares al año y representan aproximadamente el 5% de las admisiones hospitalarias.^{2,3}

Además algunos medicamentos de tecnología avanzada requieren de un uso diferente al de la mayoría y son por ello susceptibles de un mal uso. Se hace entonces evidente la necesidad de una Intervención Farmacéutica en la práctica clínica con el fin de hacer buen uso de los medicamentos y de alcanzar la farmacoterapia idónea.¹

Uno de los diagnósticos en niños donde prevalece la politerapia es la epilepsia, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), entre una tercera parte y la mitad de los pacientes con epilepsia se encuentran en tratamiento con uno o dos fármacos. Los fármacos antiepilépticos (FAE) más utilizados son: ácido valproico (AVP), carbamazepina (CBZ), oxcarbazepina (OXC), fenitoína (DFH), levetiracetam (LEV) y topiramato (TPM).

En este trabajo es fundamental reconocer, identificar y clasificar las RAM de acuerdo con su causalidad, severidad, así como órganos y sistemas afectados.

Por otro lado, es imprescindible reconocer, identificar y clasificar las interacciones que se presentan con los seis fármacos antiepilépticos más utilizados en pacientes hospitalizados en el INP de acuerdo con la gravedad, probabilidad, categoría, órganos y sistemas afectados ya que la epilepsia es un problema de salud pública y requiere tratamiento farmacológico a largo plazo.

Con este trabajo se quiere informar al personal de salud (médicos, enfermeras y químicos) y a los padres de los niños hospitalizados en el INP, de las RAM e IF para poder prevenirlas y evitarlas así mismo, disminuir el número de hospitalizaciones y muertes de niños provocadas por estas mismas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Detectar las reacciones adversas e interacciones farmacológicas a través de la revisión de expedientes y pase de visita, de los seis medicamentos antiepilépticos de mayor consumo en el INP, que son administrados en mono o biterapia en pacientes hospitalizados con diagnóstico de epilepsia con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan previniendo RAM e IF, así mismo disminuir el número de hospitalizaciones y muertes de los niños en el INP.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- ④ Identificar las SRAM e IF a medicamentos antiepilépticos con ayuda de las bases de datos digitales TUVEN HEALTH ANALYTIC MICROMEDEX 2.0® y del AN ATHENAHEALTH COMPANY EPOCRATES ONLINE FREE® en pacientes hospitalizados en el INP con diagnóstico de epilepsia en mono o biterapia para poder evaluarlos y clasificarlos.
- ④ Determinar la relación causal de las SRAM con el algoritmo de Naranjo, describir y dar seguimiento a las RAM antiepilépticos administrados en mono o biterapia, las cuales son observadas durante la hospitalización de los pacientes con epilepsia, así como a los tres y seis meses posteriores a su egreso para determinar la frecuencia.
- ④ Clasificar las RAM según la intensidad de la manifestación clínica de acuerdo a los criterios establecidos en la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 y órganos o sistemas afectados por los medicamentos antiepilépticos.
- ④ Clasificar y subclasificar las IF con ayuda del formato para diseñado para interacciones en: IFC, IFD, frecuencia, gravedad, probabilidad, categoría y órgano ó sistema.

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO.

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO.

1.1 PROBLEMAS RELACIONADOS A LOS MEDICAMENTOS.

La esperanza y calidad de vida se han visto incrementadas de forma espectacular en los últimos años, y estos logros se deben a varios factores, entre los que sobresale la existencia de miles de medicamentos disponibles para ser utilizados por los pacientes. Esta utilización de medicamentos ha conseguido evitar la mayoría de las causas de las muertes prematuras, además de poder controlar y aliviar enfermedades.

Sin embargo con el uso de medicamentos no siempre se consiguen resultados positivos en la salud de los pacientes, sino que en ocasiones la farmacoterapia falla, cuando no se consiguen los objetivos terapéuticos buscados.

Los Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) son relativamente comunes en pacientes hospitalizados, pudiendo incidir en su mortalidad y morbilidad además de incrementar los costos asociados a la atención médica que ocasionan.⁴

1.1.1 DEFINICIÓN DE PRM.

Se define a los PRM como “aquellas situaciones en el que el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación.”⁴

Tabla 1: Listado de los Problemas Relacionados a los Medicamentos.⁴

- ❖ Administración errónea del medicamento.
- ❖ Características personales.
- ❖ Conservación inadecuada.
- ❖ Contraindicación.
- ❖ Dosis, pauta y/o duración no adecuada.
- ❖ Duplicidad.
- ❖ Errores en la dispensación.
- ❖ Errores en la prescripción.
- ❖ Incumplimiento.
- ❖ Interacciones.
- ❖ Otros problemas de la salud que afectan al tratamiento.
- ❖ Probabilidad de efectos adversos.
- ❖ Problemas de la salud insuficientemente tratado.
- ❖ Otros problemas que lleguen a ser identificados en la práctica clínica.

Van den Bemt y cols; (2000) propone la división de los PRM que se presentan en pacientes hospitalizados en dos categorías: 1) problemas que involucran un error (PRM extrínsecos) y 2) problemas que no involucran errores (PRM intrínsecos). En los problemas que involucran un error son cometidos en algún punto desde el proceso de prescripción del medicamento hasta su administración y estos son llamados “errores de medicación”. Los problemas que no involucran errores son problemas que ocurren cuando no se comete errores durante el proceso y son conocidos como Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), el área encargada de realizar este proceso del seguimiento es la Farmacovigilancia (FV).⁴

1.2 FARMACOVIGILANCIA.

Se define como “La ciencia que versa sobre la forma 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 nueva acerca de las reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes”.^{5,6}

1.2.1 ANTECEDENTES DE LA FV.

A principios de la década de los sesentas, la talidomida empezó a utilizarse y a prescribirse con mucha frecuencia por sus presuntas virtudes como remedio inocuo contra la náusea en el primer trimestre del embarazo y otros síntomas que en general presenta cualquier persona. Pero no pasó mucho tiempo sin que se relacionara ese medicamento con una anomalía que causaba graves malformaciones congénitas en los hijos de mujeres tratadas con este fármaco durante el embarazo. Antes de 1965 la mayoría de los países habían retirado la talidomida del mercado, no obstante, siguió utilizándose para tratar la lepra, y en fechas más recientes se agregaron muchas más dolencias a la lista de indicaciones, aunque su empleo en tales casos está autorizado únicamente bajo estricta supervisión y por recomendación de un especialista. A pesar de estas precauciones, entre 1969 y 1995, como parte del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas, se describieron 34 casos de embriopatía causada por la talidomida en zonas de Sudamérica donde la lepra es endémica.

Por otro lado, la nimesulida fue autorizada en Irlanda en 1995. El potencial de efectos hepáticos con nimesulida ha sido una preocupación constante para el Consejo Irlandés de Medicamentos (IMB) que revisó la seguridad del medicamento en 1999 y actualizó la información de prescripción en ese momento para reflejar las preocupaciones de hepatotoxicidad. Después de la revisión de la IMB en 1999 se pidió a la empresa en cuestión en Irlanda que llevara a cabo estudios posteriores a la autorización de la comercialización para hacer frente a los problemas de seguridad con nimesulida. Los datos provisionales facilitados por la empresa en 1212 pacientes indican que, en esta etapa no hay diferencia aparente en los perfiles de seguridad de la nimesulida, diclofenaco e ibuprofeno. La nimesulida nunca ha sido comercializada en algunos países como los EE.UU. y Australia.⁷

A finales del año 2000, para el caso de la cerivastatina, se habían notificado al Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la Vigilancia Farmacéutica Internacional de Uppsala (Suecia), un total de 549 casos de rabdomiolisis asociados a ese fármaco, razón por la cual se difundió un mensaje que advertía de la posible relación entre la cerivastatina, las miopatías y la rabdomiolisis. En noviembre de 1999 se modificó en los Estados Unidos la información sobre prescripción de medicamentos para hacer constar en ella una contraindicación del uso combinado de cerivastatina y gemfibrozilo, otro fármaco utilizado como regulador de lípidos, y en marzo de 2000 se hizo lo propio en Canadá. En Australia se tomó una decisión en febrero de 2001 y se lanzó un aviso para alertar a los prescriptores de la posibilidad de que se produjera rabdomiolisis con todas las estatinas. En junio de 2001 se adoptaron medidas reglamentarias de alcance europeo para declarar contraindicado el uso simultáneo de cerivastatina y gemfibrozilo. El 8 de agosto de 2001 el fabricante retiró voluntariamente la cerivastatina del mercado aduciendo que incrementaba el riesgo de rabdomiolisis, sobre todo combinada con gemfibrozilo.⁸

La inocuidad de los medicamentos es una parte esencial para la seguridad de los pacientes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos.

1.2.3 LA FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO.

En México la FV inicia en 1995, con el Programa Permanente de Farmacovigilancia está integrado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), como centro coordinador creado en el 2001, los Centro Estatales de Farmacovigilancia (CE), Centros Institucionales y Unidades de Farmacovigilancia Hospitalaria y de la Industria Química Farmacéutica, quienes nutren al CNFV, así como también, los Centros de Investigación Clínica, Profesionales de la Salud y Pacientes.

En México, con la información del CNFV y los CE, así como las señales de alerta de agencias regulatorias, se ha permitido realizar comunicados relacionados con el uso de medicamentos tales como: Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), errores de medicamentos durante su prescripción (EM), interacciones farmacológicas (IF), modificaciones en la información para la prescribir así como información general, con el objetivo de proteger a la población mexicana contra riesgos a la salud provocados por el uso de medicamentos.

Actualmente existe un CE en cada una de las 32 Entidades Federativas que conforman el país, estas unidades de FV son dependientes de los Servicios de Salud de cada entidad que participan en el Programa Permanente de Farmacovigilancia de manera coordinada con el CNFV. El encargado de esta unidad es el Estado quien organiza, promueve, ejecuta y evalua los resultados del programa en la entidad federativa correspondiente y comunicarlos al CNFV.⁹

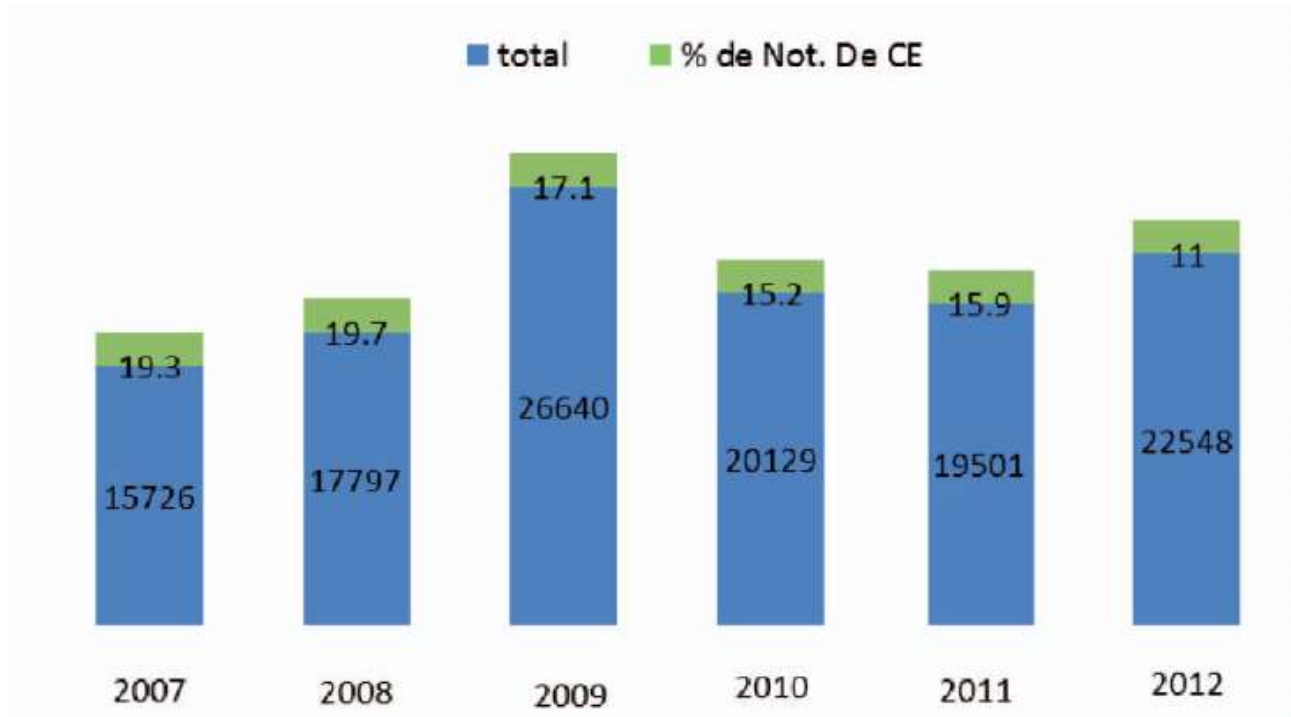
Figura 1 Descripción del destino y flujo de la información de las notificaciones, las cuales son recibidas y analizadas por el CNFV en México, para finalmente ser enviadas a *The Uppsala Monitoring Centre (UMC)*, para la detección de alerta temprana de los posibles riesgos para la salud derivadas del uso de medicamentos.¹⁰



Desde el año 2009 los líderes de FV trabajan bajo una misma temática, y por lo tanto, es importante señalar que cada CE es el responsable de realizar la valoración de la causalidad de cada una de las notificaciones de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento (SRAM) que ingresa al control de gestión de su unidad.

La siguiente gráfica muestra el porcentaje de notificaciones de RAM con el que han contribuido las entidades Federativas en los años 2007-2012 al CNFV.⁹

Figura 2: Porcentaje de notificaciones procedentes de CE año 2007-2012.



Como se puede observar en los últimos cuatro años ha disminuido el porcentaje de notificaciones que recibe el CNFV con respecto a las notificaciones de los años 2007-2010. Esto se debe a que se ha incrementado la calidad de información de las notificaciones y se ha disminuido la infra notificación, además se implementó la base de datos espejo del CNFV para el envío de las mismas. Actualmente, el CNFV trabaja conjuntamente con cada CE bajo un sistema de gestión de calidad.

Por otro lado, es importante destacar que en la actualidad se cuenta con un mecanismo de comunicación y retroalimentación constante entre la CE y el CNFV, mediante el cual se verifica el número de notificaciones enviadas por el CE y las que se reciben en el CNFV.⁹

1.2.4 INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS EMITIDAS POR CNFV.

El CNFV ha recibido algunos casos de notificaciones de reacciones anafilácticas posiblemente asociadas por el uso de rituximab, dichos reportes involucran el uso de los dos medicamentos que actualmente se encuentran comercializados en el mercado mexicano con el mismo principio activo. Algunos de los reportes de reacciones son: disnea, eritema, náusea, anafilaxia entre otras y un reporte posiblemente atribuido al innovador. Sin embargo, dado la presencia en el mercado de un biocomparable, es necesario vigilar la seguridad de ambos productos.

La nimesulida es un medicamento utilizado por sus efectos analgésico, antipirético y antiinflamatorio, el cual se encuentra actualmente aprobado para su comercialización en nuestro país, bajo una gran cantidad de nombres comerciales y para el tratamiento de las siguientes indicaciones: coadyuvante para el alivio de la inflamación, dolor y fiebre producida por infecciones agudas en vías respiratorias superiores, dismenorrea, inflamación reumatoide, artritis reumatoide, osteoartritis, edema y cirugía dental. En México, actualmente existen en la base de datos del CNFV 139 RAM relacionadas con el uso de nimesulida de las cuales siete fueron a nivel hepático.

El CNFV solicita que se tomen las siguientes medidas:

- Ⓢ Retirar del mercado nacional la nimesulida que se encuentre disponible en presentaciones pediátricas.
- Ⓢ No usar este medicamento en población menor a los 12 años.
- Ⓢ No utilizar este medicamento en procesos febriles, ya que actualmente existen otras alternativas terapéuticas con menor riesgo a la salud para este fin.
- Ⓢ Restringir su uso a no más de 15 días de tratamiento como máximo.
- Ⓢ Los médicos ya no deberán prescribir nimesulida para el tratamiento de la osteoartritis.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) tradicionalmente son medicamentos que son utilizados para el dolor y la inflamación, están indicados para una amplia gama de condiciones tales como la artritis, y muchas otras condiciones dolorosas, incluyendo dolor de cabeza, dolor de espalda, fiebre y dolencias menores.

Los AINE´s no selectivos actúan bloqueando los efectos de la ciclooxigenasa (COX), conocidas como COX-1 y COX-2. En México, existen actualmente en la base de datos del CNFV más de 1,500 RAM relacionados con el uso de diclofenaco, de los cuales solo una está relacionada con un problema aterotombótico. Por lo que no se encuentra una relación causal entre el diclofenaco y esta manifestación clínica.

En México, el CNFV ha solicitado se tomen las siguientes medidas:

- ④ Los AINE´s no selectivos deben seguir utilizándose de acuerdo a la información del producto existente para cada medicamento.
- ④ Todo AINE´s no selectivo, se debe utilizar a la menor dosis eficaz durante el tiempo de tratamiento más corto posible.
- ④ Los médicos deben tener en cuenta la información sobre la seguridad cardiovascular y otros riesgos en la ficha técnica.
- ④ Se deben seguir las precauciones pertinentes y tomar en cuenta el riesgo conocido para cada medicamento en la selección de un tratamiento adecuado para cada paciente.⁹

1.2.5 FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

Los niños constituyen una población de riesgo para presentar RAM, diversos factores contribuyen a explicar esta mayor susceptibilidad. La inmadurez fisiológica, especialmente durante el primer año de vida, determina modificaciones farmacodinámicas y variaciones en los efectos farmacológicos. A esto se le suma los problemas derivados a la escasa evidencia sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos debido a la falta de ensayos clínicos. Se puede afirmar que los medicamentos son “huérfanos de evidencia”, y gran parte de los medicamentos se utilizan extrapolando datos de adulto. Más aún, muchos de los medicamentos utilizados no han sido específicamente registrados para esta población o bien se prescriben en condiciones no contempladas en el registro.¹¹

La FV a nivel pediátrico está determinada por varios factores que se tienen que tomar en cuenta antes de administrar cualquier fármaco, como la edad, peso, talla, el diagnóstico y la politerapia.

1.2.6 CONCEPTOS Y DEFINICIONES.

Reacciones Adversas a Medicamentos.

Una RAM es cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica.

Sospecha de reacción adversa.

Una SRAM es cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.

Evento adverso.

Un EA es cualquier ocurrencia médica indeseable que pueda presentarse durante la etapa de investigación clínica de un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.

Señal.

Es la información comunicada sobre una posible relación causal entre un evento y/o Reacción Adversa a un Medicamento, cuando previamente se desconocía esta relación o estaba documentada en forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y/o reacción y de la calidad de la información.

Error de medicación.

Un EM es cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación (distintiva o genérica), preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización.¹²

1.2.7 CLASIFICACIÓN DE LAS RAM.

Clasificación según Rawlings y Thompson.

Rawlings y Thompson (1991) categorizan a las RAM en seis tipos, de acuerdo con el mecanismo de acción: A) dosis dependiente, B) dosis independiente, C) crónica: dosis y tiempo dependiente, D) retrasada: tiempo-dependiente, E) fin del uso por suspensión o abstinencia, F) falla: por falla inesperada de la respuesta terapéutica.

Las RAM tipo A constituyen el 80% del total, dependen de la dosis y se relacionan con la acción farmacológica conocida del producto. Pueden predecirse a partir del conocimiento de las acciones del medicamento implicado y comprenden: 1) los efectos tóxicos por sobredosis, los efectos colaterales (efecto no buscado, facultativo, pero inherente a la propia acción farmacológica del medicamento) y 2) los efectos secundarios (no relacionados con su acción farmacológica primaria, consecuencia indirecta, obligatoria de la acción de un medicamento) y los producidos por interacciones medicamentosas.

Las RAM tipo B se presentan en una población susceptible, no dependen de la dosis ni guardan relación alguna con la acción farmacológica del producto. En su desarrollo los factores genéticos y ambientales son importantes y comprenden los efectos idiosincráticos o de hipersensibilidad y los factores congénitos o adquiridos. Se han descrito otros tres tipos de RAM dentro de esta clasificación, no por su mecanismo, sino por las características de su manifestación.

Las RAM tipo C pueden ser graves, frecuentes y se deben a tratamientos prolongados, denominándose reacciones crónicas, donde el medicamento aumenta la frecuencia o el riesgo de aparición de una enfermedad “espontánea” en los pacientes que lo utilizan como en el cáncer o infarto al miocardio.

Las RAM tipo D se consideran las retardadas y difíciles de diagnosticar, dentro de estas se encuentran la teratogénesis y la carcinogénesis; tal es el caso del Metotrexato, cuyo uso en el embarazo puede causar teratogénesis.

Las RAM de tipo E incluyen reacciones por suspensión del medicamento (síndrome de abstinencia), aunque su incidencia es baja se presentan cuando se suspende el medicamento después de un uso prolongado; como los opiáceos, bloqueadores beta adrenérgicos, antidepresivos, entre otros.

Las RAM tipo F generalmente se asocian con interacciones farmacológicas, son dosis dependientes, presentan una incidencia alta y se manifiestan como una falla (inesperada) de la farmacoterapia.¹³

1.2.8 CLASIFICACIÓN DE LAS RAM DE ACUERDO A LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2012, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA.

Clasificación de las RAM en base a su severidad.

Las RAM se clasifican de acuerdo con la severidad (intensidad) de la manifestación clínica en:

- ⓐ Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.
- ⓑ Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción adversa.
- ⓒ Graves (serias). Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:
 - ❖ Causan la muerte de paciente.
 - ❖ Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan.
 - ❖ Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
 - ❖ Son causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
 - ❖ Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- ⓓ Severas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.¹²

Las RAM se clasifican de acuerdo a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:

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

a la administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable.

- Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.
- Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
- Condicional-Inclasificable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.
- No evaluable-Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.¹²

1.2.9 MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD.

Existen diferentes algoritmos o tablas de decisión que han demostrado ser útiles para unificar criterios de los diferentes organismos regionales o nacionales de FV. Los algoritmos son un conjunto de preguntas y decisiones en el que las mismas respuestas conducen a la conclusión y los más utilizados y conocidos son el algoritmo de Naranjo y el algoritmo de Karch y Lasagna.

En la tabla 2 se representa el algoritmo de Naranjo que es el método que recomienda la OMS para la evaluación de la causalidad.¹⁴

Tabla 2: Algoritmo de Naranjo.

	Pregunta	Sí	No	No sabe	Puntuación
1	¿Existen estudios previos de esta reacción?	+1	0	0	
2	¿Apareció la reacción adversa después de la administración del medicamento?	+2	-1	0	
3	¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento o bien, se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
4	¿Aparece de nuevo la reacción cuando se administra el medicamento?	+2	-1	0	
5	¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0	
6	¿Aparece de nuevo la reacción al administrar un placebo?	-1	0	0	
7	¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0	
8	¿La reacción es más grave cuando se incrementa la dosis y menos severa cuando la dosis disminuye?	+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 la reacción adversa por alguna evidencia objetiva	+1	0	0	
SUMA DE PUNTOS TOTALES					
TIPO DE REACCIÓN ADVERSA					
TIPO DE REACCIÓN		PUNTUACIÓN			
CIERTA O DEFINIDA		≥ 9			
PROBABLE		5 – 8			
POSIBLE		1 -4			
DUDOSA		≤ 0			

1.2.10 MÉTODOS EN FARMACOVIGILANCIA

La FV se puede realizar de dos maneras básicas; a través de métodos de vigilancia pasiva, activa o intensiva. La FV pasiva son la notificación voluntaria o espontánea y el análisis de casos reportados; en la FV activa o intensiva, se emplean métodos de supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción, métodos de diagnóstico de ingreso hospitalario, monitoreo intensivo de EA a la medicación.¹⁴

La notificación voluntaria o espontánea es la que más se utiliza. Consiste en la posible observación de las posibles RAM, recolección de información relacionada con la RAM y el envío voluntario de ésta al CNFV, donde esta llevara a cabo su evaluación.

La FV intensiva se basa en la recolección de datos en forma sistemática, de todas aquellas SRAM que pueden ser producidas por los medicamentos en grupos de población definidos, su análisis y su posterior evaluación.

Estas RAM son conocidas como PRM intrínsecos, ya que son problemas que no involucran errores durante el proceso pero los PRM extrínsecos son aquellos que involucran un error son cometidos en algún punto desde el proceso de prescripción del medicamento hasta su administración, siendo los más relevantes las interacciones farmacológicas.

1.3 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Definición.

Las IF es considerada un fenómeno que ocurre cuando los efectos de un fármaco son modificados debido a la administración simultánea de otro fármaco (interacciones entre medicamentos) o alimento (interacciones entre medicamento y alimento), así como a condiciones fisiológicas o patológicas propias del paciente (interacciones entre medicamento y enfermedad). Esa interacción puede resultar en la disminución, anulación o aumento del efecto de uno o varios de los fármacos.¹⁶

1.3.1 CLASIFICACIÓN DE LAS IF.

Por el factor con el que interactúa el medicamento.

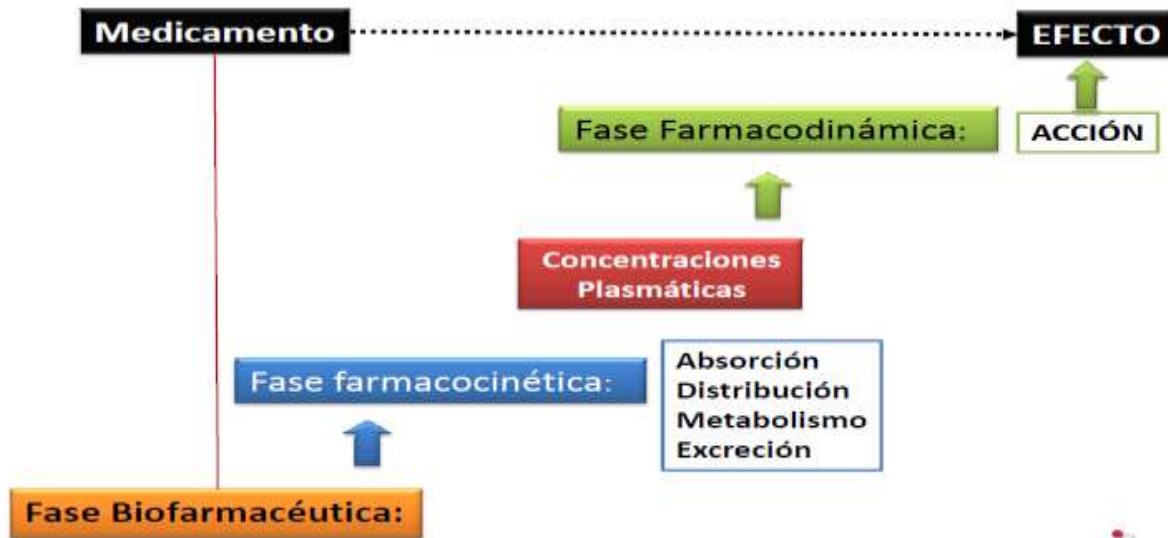
- Ⓢ Interacciones medicamento-medicamento: puede ser definida como una alteración en el efecto farmacológico o potencias de un medicamento por la administración concomitante de otro medicamento.
- Ⓢ Interacciones medicamento-alimento: es la consecuencia de la relación física, química o fisiológica entre un medicamento y un producto consumido (alimento o suplemento alimenticio).
- Ⓢ Interacciones medicamento-enfermedad: ocurren cuando un medicamento interactúa con una enfermedad o condición y tiene el potencial de exacerbarla.¹⁷

Clasificación según las consecuencias de la interacción.

- Ⓢ Interacciones benéficas: hay un incremento en la efectividad terapéutica, en el cual potencian la acción de un medicamento con la administración de otro, ocurre cuando los fármacos tienen el mismo mecanismo de acción o potenciación y se da cuando los fármacos producen el mismo efecto por mecanismos de acción diferentes.
- Ⓢ Interacciones perjudiciales: hay una disminución de los efectos de uno o ambos fármacos. Cuando se antagoniza el efecto de un fármaco por otra sustancia y el resultado es ineficacia o falla terapéutica.¹⁷

1.3.2 CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A SU MECANISMO DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO.

En general las IF se clasifican en interacciones farmacodinámicas (IFD) e interacciones farmacocinéticas (IFC).

Imagen 3: Clasificación de las interacciones medicamentosas.¹⁸

1.3.3 INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS.

Las (IFD) son modificaciones del efecto causado por la sustancia o situación que genera la interacción aparece sin que produzca cambios en las concentraciones plasmáticas del fármaco.

Se debe fundamentalmente a medicamentos, sustancias o estados fisiológicos o patológicos que contribuyen (sinergismo) al efecto terapéutico o tóxico del fármaco, o que disminuyen o contrarresten su efecto terapéutico (antagonismo).⁸

- Sinergismo: Hay fármacos con la misma actividad terapéutica y al administrarlos conjuntamente sus efectos son aditivos pueden ser beneficiosos (antihipertensivos) o suman efectos adversos (sedantes del SNC, anticolinérgicos, prolongación del intervalo QT, etc.).
- Antagonismo: En ocasiones la actividad de un fármaco se opone al de otro. Puede ser por antagonismo competitivo por un mismo receptor biológico (antagonismo-antagonismo); por un antagonismo no competitivo alterando el funcionamiento de un receptor (diuréticos y glucósidos); alteración de la respuesta de un receptor por bloqueo o inducción enzimática en el lugar de acción (colinesterasas, IMAO, etc.).¹⁹

Tabla 3: Fármacos que interaccionan por sinergismo.¹⁹

Fármaco (s).	Fármacos.	Resultado de la interacción.
Anticolinérgicos.	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Antiparkinsonianos. Ⓢ Butirofenonas. Ⓢ Fenotiazinas. Ⓢ Antihipertensivos tríciclicos. 	Incremento del efecto anticolinérgico: psicosis tóxica y riesgo cerebral.
Antihipertensivos.	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Hipotensores. Ⓢ Vasodilatadores. Ⓢ Fenotiazinas. 	Incremento del efecto antihipertensivo. Hipotensión.
Depresores del SNC.	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Antihistamínicos. Ⓢ Sedantes. Ⓢ Hipnóticos. Ⓢ Tranquilizantes. Ⓢ Alcohol. 	Sedación, pérdida de reflejos, depresión respiratoria, coma y muerte.
Prolongación del intervalo QT.	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Amiodarona. Ⓢ Disopiramida. 	Rango aumentado de arritmias cardíacas.
Metotrexato.	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Cotrimoxazol. 	Megablastosis de médula ósea por antagonismo por el ácido fólico.
Fármacos nefrotóxicos.	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Gentamicina. Ⓢ Tobramicina. Ⓢ Cefalotina. 	Incremento de su nefrotoxicidad.
Bloqueantes neuromusculares.	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Aminoglucósidos. 	Incremento del bloqueo neuromuscular, recuperación retrasada y apnea prolongada.
Suplementos de potasio	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Diuréticos ahorradores de potasio. 	Riesgo de hipercalcemia.

Tabla 4: Fármacos que interaccionan por antagonismo.¹⁹

Fármaco afectado.	Fármaco que interacciona.	Resultado de la interacción.
Anticoagulantes.	Vitamina K.	Pérdida del efecto anticoagulante.
Carbenoxolana.	Espironolactona.	Pérdida del efecto de curación de úlceras.
Agentes hipoglucemiantes.	Glucocorticoides.	Pérdida del efecto hipoglucemiante.
Fármacos hipnóticos.	Cafeína.	Pérdida del efecto hipnótico.
Levodopa.	Antipsicóticos que producen parkinsonismo.	Pérdida del efecto antiparkinsoniano.
Clonidina.	Antidepresivos tricíclicos.	Efectos antihipertensivos opuestos.
Digitálicos.	Diuréticos.	Toxicidad por digitálicos por cambios de balance iónico en miocardio.
Litio.	Diuréticos.	Aumento de litio sérico con riesgo de intoxicación.

1.3.4 INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS.

Las IFC son modificaciones cuantificables de la magnitud y duración del efecto de un fármaco, se explica fundamentalmente por un cambio en sus concentraciones plasmáticas que es generado por el agente o la situación causante de la interacción. La variación de las concentraciones se debe a el agente o farmacocinética propiamente dicha (absorción, distribución, metabolismo o excreción).²⁰

El 80% de las IFC son por inhibición o inducción enzimática y el 20% por cambios en la biodisponibilidad (metabolismo sistémico, actividad de la glicoproteína P y cambios en el pH).¹⁸

Absorción: En estos procesos uno o más fármacos altera el proceso de absorción de otro u otros, modificando las cantidades y/o velocidades de absorción, lo que puede repercutir en las concentraciones plasmáticas netas y, por lo tanto, en los efectos farmacológicos producidos. Usualmente cuando la velocidad de absorción se ve alterada, las consecuencias no son importantes, mientras que cambios en las cantidades absorbidas sí repercuten importantemente.

Los mecanismos de las IFC más comunes están asociados principalmente a absorción gástrica, en la que uno o más fármacos modifican el pH del sitio de absorción, modificando con ello los grados de ionización de los fármacos, promoviendo o mermando la absorción, según sean las condiciones y el fármaco afectado. Así las cantidades absorbidas pueden disminuir, perdiendo el efecto terapéutico, o aumentar, por favorecer la biodisponibilidad, pudiendo incluso alcanzar niveles tóxicos del fármaco afectado.

Otros mecanismos asociados a la absorción errática de los fármacos son el uso de geles y suspensiones de aluminio y magnesio, debido a que suelen formar películas sobre los tejidos entéricos, impidiendo la absorción. Otro mecanismo usual es el presentado por fármacos que alteran el vaciamiento gástrico, tomando en cuenta que muchos fármacos, debido a las condiciones, presentan absorciones gástricas pobres, las cuales suelen mejorar en el intestino por las condiciones fisiológicas del mismo. De este modo, acelerando o disminuyendo el vaciamiento gástrico puede repercutir indirectamente en la absorción de los fármacos y por lo tanto en sus concentraciones plasmáticas. Algunos fármacos también favorecen fenómenos de quelación y complejación, modificando la estructura del fármaco afectado, impidiendo que éste se absorba como es esperado.

Los procesos de adsorción están identificados como fuentes de IF a nivel de absorción. El mayor de los casos es el uso de carbón activado, clínicamente empleado en casos de sobredosis y riesgo de intoxicación, debido a su gran capacidad adsorbente.^{20,21}

Imagen 4: Interacciones en la absorción digestiva.¹⁹

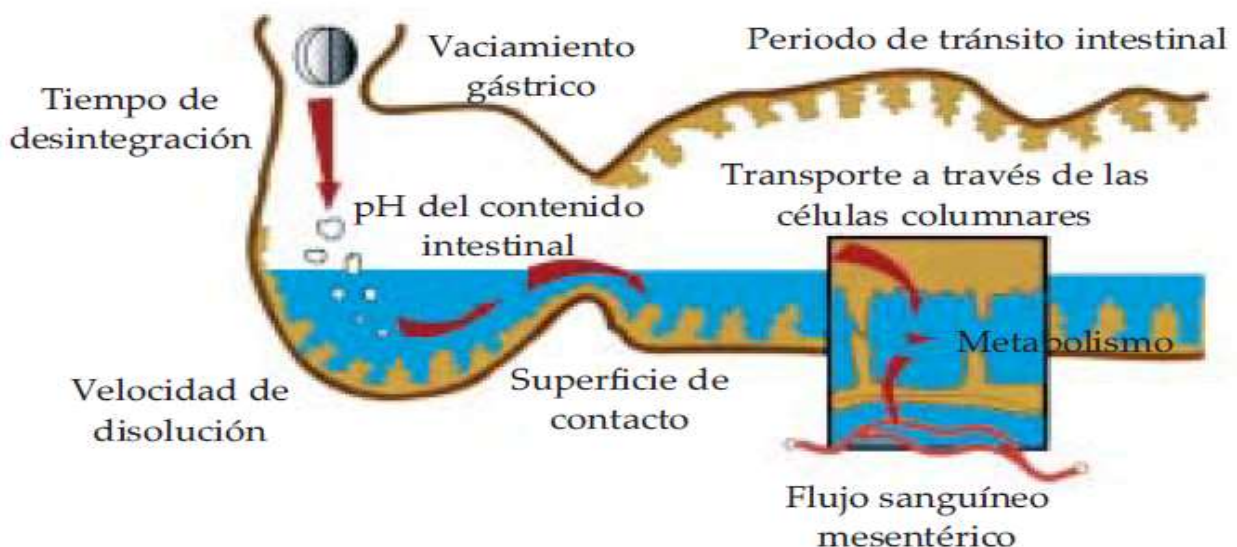


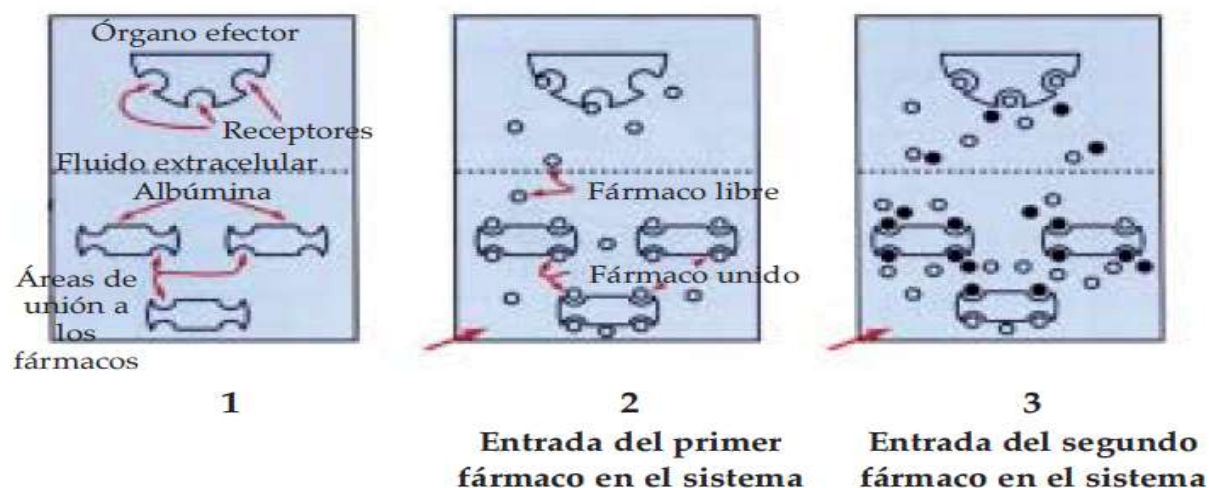
Tabla 5: Interacciones en la absorción de fármacos.¹⁹

Mecanismo.	Fármaco interacciona.	Fármaco afectado.	Efecto de la interacción.
Absorción.	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Antiácidos. Ⓢ Carbón activo. Ⓢ Caolín-peptina. 	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Digoxina. Ⓢ Lincomicina. 	Disminuye la absorción y biodisponibilidad.
Complejación de quelatos.	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Hierro. Ⓢ Antiácidos. 	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Tetraciclinas. Ⓢ Metildopa. Ⓢ Levodopa. Ⓢ Quinolonas. 	Disminución de la biodisponibilidad.
Resinas secuestrantes.	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Colesteramida. Ⓢ Colestipol. 	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Tiroxina. Ⓢ Warfarina. Ⓢ Diuréticos. Ⓢ Tiazídicos. 	Disminución de la biodisponibilidad.
Disminución motilidad gastrointestinal.	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Anticolinérgicos. Ⓢ Opiáceos. Ⓢ Hidróxido de aluminio. 	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Nitrofurantoina. Ⓢ Digoxina. 	Aumenta la biodisponibilidad.
		<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Levodopa. Ⓢ Clorpromazina. 	Disminución de la biodisponibilidad.
Aumento de la motilidad gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Metroclopramida. Ⓢ Laxantes. 	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Digoxina. Ⓢ Nitrofurantoina. 	Disminución de la biodisponibilidad.
Aumento de pH.	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Anti-H₂. Ⓢ Antiácidos. Ⓢ Inhibidores de la bomba de protones. 	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Ketoconazol. 	Disminución de la biodisponibilidad.
		<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Fármacos de cubierta entérica. 	Disolución prematura de la cubierta entérica.
Disminución de la flora intestinal.	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Antibióticos. 	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Digoxina. 	Aumenta efecto digoxina.
		<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Anticonceptivos orales (estrógenos). 	Disminuye la eficacia del anticonceptivo.
Inhibición metabolismo flora intestinal.	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ IMAOs. 	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Tiramida. Ⓢ Fenilefrina. 	Aumento de la presión arterial.

Distribución: Este tipo de IF implica competencia por los sitios de unión no farmacológicamente activos entre dos o más fármacos. Estos sitios de unión pueden ser muy variados, especialmente cuando se tratan de proteínas tisulares. También se sabe que estos sitios de un ión con fines de transporte pueden ser también los eritrocitos, aunque las estructuras más comunes de transporte son las proteínas séricas, de entre las que destacan la lipoproteína, la glucoproteína ácida 1- α , transcortinas y más importantemente la albúmina.

Los fármacos que más se ven afectados en este tipo de mecanismos son aquellos que presentan una unión a proteínas plasmáticas muy elevada, mayor al 90%, que tengan un estrecho margen terapéutico, que saturan fácilmente los puntos de unión en las proteínas de transporte, que tienen bajo volumen de distribución y tienen tiempos de vida media prolongados. Dado que una consecuencia directa de estas IF es el tiempo prolongado de circulación del fármaco en el torrente sanguíneo, es posible en algunos casos que el efecto del primer paso se intensifique, aunque simultáneamente la vida útil del fármaco se prolonga lo que puede aumentar tanto la intensidad como la duración del efecto farmacológico. Lo anterior puede ser perjudicial o benéfico para el paciente, de acuerdo a las necesidades terapéuticas y/o a las condiciones patológicas.^{20,21}

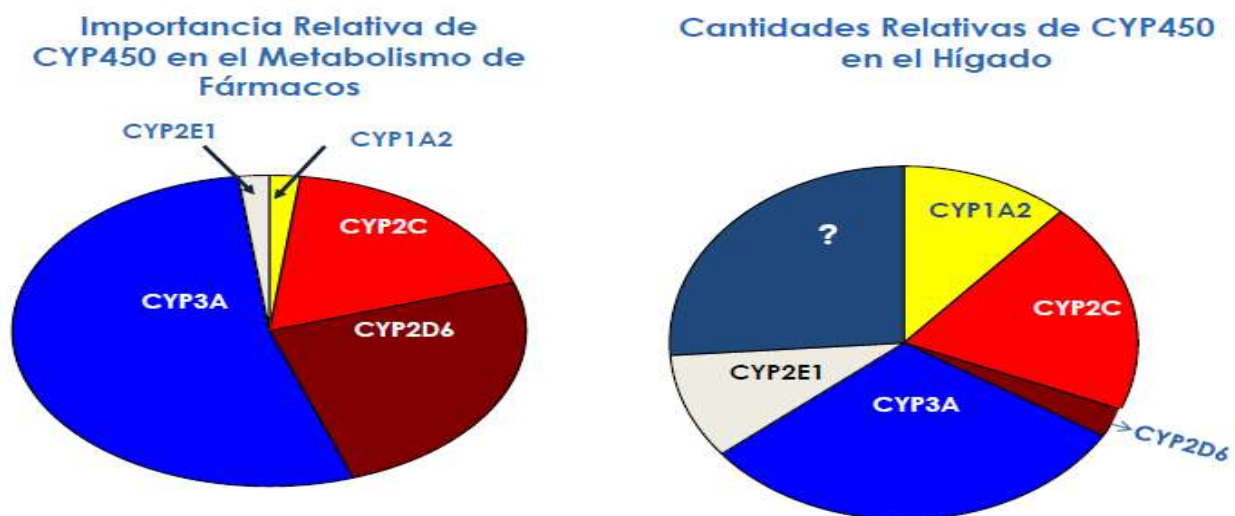
Imagen 5: Desplazamiento de fármacos de las proteínas plasmáticas.¹⁹



Biotransformación: Este tipo de IF está asociado a alteraciones en la función enzimática, especialmente de enzimas hepáticas biotransformadoras, destacándose el grupo de Citocromo P450. El aumento de las concentraciones plasmáticas de un fármaco determinado es resultado, en este caso, de la inhibición de la enzima responsable de biotransformar a dicho fármaco. La inhibición puede darse a dos niveles: el primero de ellos indica inhibición enzimática directa, es decir, mecanismos competitivos y no

competitivos por los sitios de unión a la enzima; el segundo mecanismo implica la inhibición de la síntesis de la enzima responsable de la biotransformación del fármaco. En ambos casos el efecto neto es el mismo, disminución en la tasa y/o cantidad de fármaco biotransformado con lo que pueden incrementarse tanto las concentraciones plasmáticas como los tiempos de vida media, incrementando con ello ya sea la intensidad y el tiempo del efecto farmacológico o la posibilidad de intoxicaciones por el mismo. La disminución de las concentraciones plasmáticas está asociada al efecto contrario, es decir; la inducción enzimática, ya sea directa, es decir; induciendo a la proteína misma o a la inducción en la síntesis de la misma, resultando en una tasa de biotransformación elevada acelerando la depuración plasmática por vía transformadora impidiendo incluso que en cualquier momento se alcance la concentración mínima efectiva o la concentración terapéutica. En otras ocasiones esta inducción sólo reducirá el tiempo de vida media del fármaco alterando la duración el efecto farmacológico. En este tipo de IF es donde tienen lugar la mayoría de las Interacciones Fármaco-alimentos. Algunos alimentos tienen componentes que son metabolizados por las mismas enzimas que algunos fármacos. Por ejemplo, se ha observado que el consumo de toronja aumenta el tiempo de vida media del fentanilo (un sedante potente de carácter opioide). Uno o más componentes de la toronja son biotransformados por el Citocromo P450, subclase CYP 3A4, la misma enzima que biotransforma al fentanilo por lo que la tasa de biotransformación del fármaco disminuye, aumentando su tiempo de vida media en el organismo y, por lo tanto, la duración y/o magnitud de efecto.^{20,21}

Imagen 6: Características del CYP450.²²



?: Otras subfamilias del CYP4

Tabla 6: Fármacos metabolizados por las isoenzimas hepáticas e inhibidores de los mismos.¹⁹

Isoenzima.	Fármacos metabolizado.	Fármaco(s) inhibidor metabolizado.
CYP1A2.	<ul style="list-style-type: none"> ● Cafeína. ● Clozapina. ● Imipramina. ● Lidocaína. ● Warfarina. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cimetidina. ● Ciprofloxacino. ● Eritromicina. ● Traclina.
CYP2B6.	<ul style="list-style-type: none"> ● Cocaína. ● Ifosfamida. ● Ciclosporina. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cloranfenicol.
CYP2C9.	<ul style="list-style-type: none"> ● Barbitúricos. ● Diclofenaco. ● Ibuprofeno. ● Piroxicam. ● Fenitoína. ● Tolbutamida. ● Warfarina. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Amiodarona. ● Clorafenicol. ● Cimetidina. ● Fluconazol. ● Lovastatina. ● Fluoxetina. ● Sulfonamidas. ● Ritomavir.
CYP2C19.	<ul style="list-style-type: none"> ● Diazepam. ● Imipramida. ● Omeprazol. ● Propanolol. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fluoxetina. ● Omeprazol. ● Ritonavir.
CYP2D6.	<ul style="list-style-type: none"> ● Anfetamina. ● Captopril. ● Codeína. ● Haloperidol. ● Dextrometorfano. ● Antihipertensivos tríciclicos. ● Fluoxetina. ● Fenotiazinas. ● Metoprolol. ● Propanolol. ● Risperidona. ● Paroxetina. ● Sertralina. ● Venlafaxina. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fluoxetina. ● Paroxetina. ● Quinidina. ● Sertralina. ● Amiodarona. ● Ritonavir.
CYP2E1.	<ul style="list-style-type: none"> ● Paracetamol. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Ritonavir.

	<ul style="list-style-type: none"> ● Etanol. ● Dapsona. ● Halotano. ● Tamoxifeno. ● Teofilina. 	
CYP3A3.	<ul style="list-style-type: none"> ● Amiodarona. ● Amitriptilina. ● Astemizol. ● Carbamazepina. ● Ciclosporina. ● Cisaprida. ● Diazepam. ● Eritromicina. ● Hidrocortisona. ● Nifedipino. ● Sirvastatina. ● Testosteronas. ● Verapamil. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cimetidina. ● Claritromicina. ● Ciprofloxacino. ● Fluoxetina. ● Itraconazol. ● Ketoconazol. ● Miconazol. ● Metronidazol. ● Omeprazol. ● Ritonavir.

Tabla 7: Ejemplos de fármacos por inducción enzimática.¹⁹

Fármaco afectado.	Fármaco inductor enzimático.	Efecto de la interacción.
Anticoagulantes orales.	<ul style="list-style-type: none"> ● Barbitúricos. ● Carbamazepina. ● Fenazona. ● Rifampicina. 	Reducción efecto anticoagulante. Riesgo de tromboembolismo.
Anticonceptivos orales.	<ul style="list-style-type: none"> ● Barbitúricos. ● Carbamazepina. ● Fenitoína. ● Rifampicina. 	Incremento de riesgo no deseado.
Bloqueantes b-adrenérgicos.	<ul style="list-style-type: none"> ● Barbitúricos. ● Rifampicina. 	Disminución del efecto b-bloqueante.
Cloramfenicol.	<ul style="list-style-type: none"> ● Barbitúricos. ● Carbamazepina. ● Fenitoína. ● Rifampicina. 	Disminución del efecto del cloramfenicol. Disminución del metabolismo de la fenitoína y barbitúricos.
Corticoides.	<ul style="list-style-type: none"> ● Barbitúricos. ● Carbamazepina. 	Disminución de la respuesta del corticoide. Cuidado en enfermedades

	<ul style="list-style-type: none"> ● Fenitoína. ● Primidona. ● Rifampicina. 	crónicas.
Ciclosporinas.	<ul style="list-style-type: none"> ● Barbitúricos. ● Carbamazepina. ● Fenitoína. ● Rifampicina. 	Disminución del efecto de la ciclosporina. Riesgo de rechazo de trasplante.
Digitoxina y digoxina.	<ul style="list-style-type: none"> ● Barbitúricos. ● Fenitoína. ● Rifampicina. 	Disminución efecto ciclosporina.
Doxiciclina.	<ul style="list-style-type: none"> ● Carbamazepina. ● Fenitoína. ● Rifampicina. 	Disminución del efecto de la doxiciclina, pérdida del efecto antimicrobiano.
Fenitoína.	<ul style="list-style-type: none"> ● Rifampicina. 	Reducción del efecto de la fenitoína, riesgo de convulsiones.
Metadona.	<ul style="list-style-type: none"> ● Carbamazepina. ● Fenitoína. ● Rifampicina. 	Disminución del efecto de metadona. Riesgo del síndrome de abstinencia.
Mexiletina.	<ul style="list-style-type: none"> ● Fenitoína. ● Rifampicina. 	Disminución del efecto de la mexiletina.
Neurolépticos.	<ul style="list-style-type: none"> ● Fenitoína. ● Rifampicina. 	Disminución del efecto del neuroléptico. Posible pérdida de la respuesta.
Quinidina.	<ul style="list-style-type: none"> ● Fenitoína. ● Rifampicina. 	Disminución del efecto de la quinidina. Aumentar dosis o efecto del fármaco.
Teofilina.	<ul style="list-style-type: none"> ● Barbitúricos. ● Rifampicina. 	Reduce efectos de la teofilina. Pérdida de la respuesta.
Antidepresivos tricíclicos.	<ul style="list-style-type: none"> ● Carbamazepina. ● Fenitoína. 	Pérdida del efecto. Aumentar dosis del antidepresivo.
Verapamilo.	<ul style="list-style-type: none"> ● Barbitúricos. ● Rifampicina. 	Disminución del efecto del verapamilo.

Excreción: Las IF a nivel de excreción se producen principalmente por mecanismos que involucran los procesos biliares y renales. El mecanismo asociado a los primeros se da en la recirculación enterohepática donde la flora bacteriana en ocasiones realiza reacciones inversas a las llevadas a cabo en los procesos de biotransformación, produciendo nuevamente al fármaco en su estructura original. Para que lo anterior pueda pasar, es necesario que proteínas transportadoras tisulares desplacen el fármaco desde el sitio de excreción, donde además está circulando por medio de la bilis, hacia la luz entérica donde se encuentra la flora. Algunos fármacos pueden inhibir a estas proteínas impidiendo la absorción de los productos de biotransformación y con ello la regeneración del fármaco. Lo que se puede resumir en la disminución del tiempo de vida media del fármaco y una depuración total mayor, disminuyendo las concentraciones del fármaco afectado en sangre. En los mecanismos renales se destacan los cambios de pH, las alteraciones en la secreción tubular y los cambios en el flujo sanguíneo renal. En los primeros, algunos fármacos tienen la capacidad, por distintos medios, de alterar el pH en la luz tubular, modificando con ello los grados de ionización de los fármacos y/o productos de biotransformación, favoreciendo o impidiendo con ello la reabsorción tubular de los mismos, lo que puede modificar los tiempos de vida media, así como las concentraciones de los mismos. En los cambios en la secreción tubular, el mecanismo es simplemente competencia por los sitios de secreción de ácidos y bases orgánicas presentes en los túbulos renales, es decir; un fármaco con mayor afinidad por estos transportadores dificultará la secreción de otras sustancias mientras esté presente, provocando que las concentraciones del fármaco afectado se eleven, así como sus tiempos de vida media. Una forma de control del flujo sanguíneo en las vías renales es por medio de las prostaglandinas vasodilatadoras, al ser inhibida su producción se reduce la vasodilatación y con ello el flujo mismo. La consecuencia de lo anterior es aumento en las concentraciones y tiempos de vida media de los fármacos y en algunos casos de productos de biotransformación farmacológicamente activos.^{20,21}

Tabla 8: Fármacos secretados por túbulos renales.¹⁹

Fármaco catiónico (Básico).	Fármaco aniónico (Ácido).
Amiodarona.	Aspirina.
Cimetidina.	Cefalosporina.
Diltiazem.	Clorpropamida.
Digoxina.	Clofibrato.
Procainamida.	Indometacina.
Quinidina.	Metrotexato.
Quitina.	Penicilina.
Ranitidina.	Probenecid.
Trimetoprim.	Ácido salicílico.
Triamtereno.	Sulfpirazona.
Verapamilo.	Diuréticos tiazídicos.

1.3.5 PASOS PARA DETERMINAR LA RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES A MEDICAMENTOS.

- ❖ Identificar y establecer si alguno de los medicamentos que utiliza o utilizará el paciente se considera de margen o índice terapéutico estrecho.
- ❖ Determinación de la vía principal de eliminación sistémica del medicamento.
- ❖ Determinación de la capacidad de inhibir o inducir el metabolismo hepático por el (los) fármaco (s) relacionado (s) con la interacción.
- ❖ Evaluación de posibles cambios en la biodisponibilidad de los medicamentos, fundamentalmente los administrados por vía oral.
- ❖ Clasificar el nivel de relevancia clínica.²³

1.3.6 CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA INTERACCIÓN A MEDICAMENTOS PUEDE DIVIDIRSE EN TRES CATEGORÍAS:

- ⓐ Grave. La interacción puede causar daño o lesión al paciente. La consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede causar o generar en el paciente la muerte, riesgo para la vida, hospitalización, una incapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas o malformaciones al nacer, al igual que otros efectos que a juicio médico puedan comprometer la integridad del

paciente y generar la necesidad de realizar una intervención quirúrgica para evitar la muerte, hospitalización o anomalías congénitas.

- ⊗ Moderada. La interacción genera la necesidad de realizar un seguimiento del paciente. La consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede causar una modificación (cambio o interrupción) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con medicamentos, o bien la prolongación de la hospitalización del paciente.
- ⊗ Leve. La interacción no causa daño al paciente. La consecuencia del resultado negativo de la medicación no requiere la modificación (cambio o interrupción) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con medicamentos ni prolonga la hospitalización del paciente.²³

1.3.7 CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES DE ACUERDO A SU PROBABILIDAD.

- Definida: interacción documentada en revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados.
- Probable: interacción documentada en estudios analíticos o por la descripción de 3 o más casos.
- Posible: interacción documentada por la descripción de menos de 3 casos o por recomendaciones de grupos de expertos.²³

A partir de las combinaciones posibles de gravedad y probabilidad de aparición, las interacciones pueden agruparse en 4 categorías:

- Nivel 1 (riesgo muy alto), resultante de la combinación de grave y definida, o grave y probable. La utilización simultánea de los medicamentos se considera contraindicada «de forma absoluta».
- Nivel 2 (riesgo alto), resultante de la combinación grave y posible; moderada y definida, o moderada y probable. La utilización simultánea de los medicamentos requiere el ajuste de la pauta posológica y valorar signos y síntomas de efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa.
- Nivel 3 (riesgo medio), resultante de la combinación de moderada y posible; leve y definida, o leve y probable. La utilización simultánea de los medicamentos requiere

el ajuste de la posología o valorar signos y síntomas de efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa.

- Nivel 4 (riesgo bajo), resultante de la combinación leve y posible. La interacción es de escasa relevancia clínica.²³

Tabla 9: Grados de relevancia clínica de las interacciones medicamentosas.²³

Gravedad.	Probabilidad.		
	Definida.	Probable.	Posible.
Grave.	1 (color rojo).	1 (color rojo).	2 (color naranja).
Moderada.	2 (color naranja).	2 (color naranja).	3 (color amarillo).
Leve.	3 (color amarillo).	3 (color amarillo).	4 (color verde).

Significado de los colores:

Rojo: riesgo muy alto.

Naranja: riesgo alto.

Amarillo: riesgo medio.

Verde: riesgo bajo.

1.3.8 FACTORES PREDISPONENTES.

- Ancianos y niños: En una interacción pueden entrar en juego factores de la fisiología humana que no se han desarrollado o van cambiando con la edad. Así, el metabolismo hepático, el funcionamiento renal, la transmisión nerviosa o el funcionamiento de la médula ósea.
- Polimedicados: Cuantos más fármacos tome un paciente más posibilidad habrá que algunos de ellos puedan interactuar entre sí.
- Factores genéticos: Los genes son los responsables de la síntesis de enzimas que actúan en el metabolismo de los fármacos. Algunas razas presentan variaciones respecto al genotipo que pueden hacer que tengan una disminución o un aumento de dichas enzimas. La consecuencia será en ocasiones una mayor predisposición para las interacciones farmacológicas y sobre todo para los efectos adversos. Es el caso de las variaciones en el genotipo respecto a las isoenzimas del citocromo P450.
- Enfermos hepáticos o renales: Para fármacos que se metabolizan en el hígado y/o se eliminan por el riñón, el mal funcionamiento de estos dos órganos puede alterar significativamente sus valores en sangre, normalmente aumentándolos.

- Margen terapéutico estrecho: La diferencia entre la dosis eficaz y la dosis tóxica es pequeña.²³

Finalmente con la identificación de las RAM e IF se pueden disminuir estas mismas, el número de hospitalizaciones y muertes de los pacientes.

1.4 EPILEPSIA.

1.4.1 CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS Y DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS.

La epilepsia (del latín epilepsia, y este del griego ἐπιληψία, intercepción) es una enfermedad crónica caracterizada por uno o varios trastornos neurológicos que deja una predisposición en el cerebro para generar convulsiones recurrentes, que suele dar lugar a consecuencias neurobiológicas, cognitivas y psicológicas.²⁴

La epilepsia se define como la propensión a sufrir crisis convulsivas recurrentes no provocadas y es el resultado de un determinado número de causas subyacentes, por lo que puede considerarse el síntoma de una alteración cerebral.²⁵ No se puede hablar de epilepsia si se ha producido una única crisis. Las crisis que se producen por factores desencadenantes se denominan crisis sintomáticas agudas. En caso de los niños pequeños, estos factores desencadenantes son: fiebre, accidentes cerebrovasculares, algunas anomalías metabólicas, abuso de alcohol, drogas y traumatismos craneales.

Una crisis epiléptica es la manifestación de descargas eléctricas excesivas, transitorias y paroxísticas de las neuronas de la corteza cerebral. Esta manifestación puede adoptar diferentes formas clínicas que presentan variaciones de un paciente a otro en función del tejido cortical en el que esta carga se produce y al que se propaga. El paciente puede perder la conciencia de su entorno y sufrir una alteración de su comportamiento. Las crisis convulsivas suelen comenzar de forma brusca y cesar de forma espontánea, son de corta duración y suelen ir seguidos de un período postcrítico de somnolencia y confusión.²⁶

La epilepsia y las crisis convulsivas pueden clasificarse de diferentes maneras en función de la etiología subyacente, de la edad de comienzo, de la localización de la descarga topográfica de la descarga eléctrica anormal, de las manifestaciones clínicas, de los resultados EEG o del tipo de convulsión. Dado que no existe consenso sobre el método de clasificación más apropiado, aunque la más común es International Seizure Classification (ISC) propuesta por la ILAE (Tabla 10).²⁷

Tabla 10: International Seizure Classification (ISC).²⁷

<p>CRISIS PARCIALES.</p> <p>*Crisis Parciales Simples.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con signos motores. • Alucinaciones sensoriales. • Con signos de desarreglo del SNC. • Con síntomas psíquicos. <p>*Crisis Parciales Complejas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con inicio parcial simple seguido de un trastorno de conciencia. • Con trastornos iniciales del estado de conciencia. <p>*Crisis Parciales que evolucionan a una Generalizada.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crisis parciales simples que evolucionan hacia convulsiones generalizadas. • Crisis parciales complejas que evolucionan hacia convulsiones generalizadas.
<p>CRISIS GENERALIZADAS.</p> <p>*Epilepsias-ausencias.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Típica. • Atópica. <p>*Crisis mioclónicas.</p> <p>*Crisis clónicas.</p> <p>*Crisis tónicas.</p> <p>*Crisis tonicoclónicas.</p> <p>*Crisis atónicas.</p>

1.4.2 ESQUEMA INTERNACIONAL DE LA CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS.

Distingue dos grandes grupos de crisis convulsivas en función del supuesto origen de la descarga eléctrica. Aquellas que se originan en áreas corticales localizadas se consideran Crisis Parciales (CP) y las que resultan de descargas iniciales sincrónicas en ambos hemisferios son clasificadas como Crisis Generalizadas (CG).²⁷

Crisis parciales.

Las crisis parciales (CP) proceden de una región localizada de la corteza cerebral. Sus manifestaciones clínicas dependen del lugar en el que empieza y del modo en que se propagan.

Los puntos en los que se origina con mayor frecuencia las convulsiones parciales son los lóbulos temporales, de donde surge aproximadamente un 60% de las crisis parciales. Las convulsiones extratemporales suelen proceder de los lóbulos frontales y las que se originan en las regiones parietales y occipitales son relativamente escasas.

Las convulsiones parciales se subdividen en tres grupos: Crisis Parciales Simples (CPS), Crisis Parciales Complejas (CPC) y Crisis Parciales con Generalización Secundaria (CPGS).

Crisis Parciales Simples.

Las crisis parciales simples (CPS) son crisis epilépticas durante las que se conserva plenamente la conciencia y en las que la descarga se produce de forma localizada. Habitualmente son intensas y de poca duración; se manifiestan por la aparición de signos motores focalizados, de síntomas vinculados a perturbaciones del Sistema Nervioso Autónomo (enrojecimiento de la cara, sudor y vómito), síntomas sensoriales particulares (visión de luces centellantes, percepción de olores, gustos desagradables, vértigos y dolores).

Crisis Parciales Complejas.

Las crisis parciales complejas (CPC) vienen acompañadas de alteraciones de la conciencia; puede comenzar como CPS e ir progresando, están asociadas con frecuencias a trastornos automáticos del comportamiento (tirarse de la ropa, manipular objetos, actuar de manera confusa, hacer muecas o movimientos de masticación).

Crisis Parciales con Generalización Secundaria.

Las crisis parciales con generalización secundaria (CPGS) son CP durante la descarga se extiende a los dos hemisferio, habitualmente, van seguidas de una crisis generalizada tónico-clónica. Esta descarga puede propagarse tan rápido que no aparezca ninguna manifestación del comienzo localizado de la crisis.

Crisis Generalizadas.

Las crisis generalizadas (CG) indican una afectación bilateral de la corteza desde el comienzo de la crisis²⁶. Los pacientes que sufren una crisis pierden instantáneamente la conciencia, por lo que normalmente no existen signos premonitores.

Las CG se pueden clasificar en cuatro grupos: Crisis Generalizadas Tónico-Clónica (CGTC), Epilepsia-Ausencia (EA), Crisis Mioclónicas (CM), Crisis Atónicas (CA) y Crisis Tónicas (CT).

Crisis Generalizadas Tónico-Clónica.

Las CGTC no producen señales de alerta; en algunos casos, el aumento de la frecuencia de otro tipo de crisis generalizadas, como las sacudidas mioclónicas o las ausencias, pueden significar el anuncio de una CGTC. La fase clónica inicial está marcada por una rigidez y es habitual que el paciente de un grito al espirar el aire de los pulmones. Después se produce apnea, a menudo acompañada de cianosis, en este caso, el enfermo puede llegar a morderse la lengua. Por último, el paciente cae al suelo, donde sufre movimientos clónicos que suelen afectar las cuatro extremidades, seguido de una relajación muscular.

Las CGTC duran menos de dos minutos y van seguidas de un periodo postcrítico caracterizado por somnolencia y por un estado de confusión de duración variable.

Epilepsia-Ausencias.

Las Ausencias se producen casi exclusivamente en la infancia y al comienzo de la adolescencia.

El niño se queda súbitamente pálido y con la mirada fija. Estos síntomas pueden ir acompañados de movimientos de los párpados, movimientos de deglución y de hipotonía de la cabeza. La ausencia sólo dura unos cuantos segundos y, a menudo, pasa desapercibido.

Estas ausencias van asociadas a un perfil EEG característico del tipo punta-onda generalizada.

Las ausencias pueden ser desencadenadas por falta de sueño o por maniobras de hiperventilación.

Existen también ausencias atípicas, habitualmente asociadas a síndromes epilépticos más graves, como el síndrome de Lennox-Gastaut, en el cual el EEG es menos homogéneo, más lento y marcado por descargas de punta-onda más irregulares. El comienzo y el fin de estas crisis son menos bruscos que en el caso de la epilepsia ausencia típica, y los síntomas adicionales, como el movimiento de los párpados y las sacudidas mioclónicas, suelen ser más pronunciados.

Crisis Mioclónicas.

Las crisis mioclónica se caracterizan por movimientos involuntarios, repentinos y de corta duración que pueden afectar a todo el cuerpo o a sólo una parte. Comienzan habitualmente en la infancia y que se caracterizan por mioclónias y por un retraso mental. Las mioclónias sólo se denominan epilépticas cuando se producen en el contexto de una enfermedad convulsiva y son de origen cortical.

Crisis Tónicas (CT) y Atónicas (CA).

Este tipo de ataques generalizados es muy escaso, representa menos del 1% de las crisis epilépticas. Tienen lugar en el transcurso de la evolución de ciertas formas graves de la epilepsia que se manifiestan de forma precoz en la primera infancia como el síndrome de Lennox-Gastaut o la epilepsia astática mioclónica. Las CA (acinéticas o con caída) se caracterizan por una pérdida brutal del tono de los músculos posturales de modo que el paciente cae al suelo pero no sufre movimientos convulsivos y se recupera rápidamente. Por el contrario, las CT hay un aumento repentino del tono muscular que provoca rigidez y, a menudo, la caída del paciente hacia atrás.²⁸

La clasificación de las epilepsias, publicada en 1989 por la ILAE,²⁷ ha gozado de una implantación verdaderamente global en las dos últimas décadas. La estructura de la clasificación de 1989 se basaba en dos criterios fundamentales: el topográfico y el etiológico (Tabla 11).

Tabla 11: Esquema de la clasificación de las epilepsias de ILAE de 1981.²⁷

<p>Relacionadas con una localización (focales, parciales).</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Idiopáticas (p. ej., epilepsia infantil benigna con puntas centrotemporales). ❖ Sintomáticas (p. ej., epilepsias del lóbulo temporal, epilepsias del lóbulo frontal). ❖ Criptogénicas..
<p>Generalizadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Idiopáticas, según la edad de comienzo (p. ej., convulsiones familiares neonatales benignas, epilepsia con ausencias infantil, epilepsia con ausencias juvenil, epilepsia mioclónica juvenil). ❖ Criptogénicas o sintomáticas, por orden de edad (p. ej., síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut). ❖ Sintomáticas. <ul style="list-style-type: none"> • De etiología no específica. • Síndromes específicos.
<p>De localización indeterminada.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Con crisis tanto generalizadas como focales. ❖ Sin características generalizadas o focales inequívocas.
<p>Síndromes especiales.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Crisis relacionadas con la situación (p. ej., convulsiones febriles, crisis o estados epilépticos aislados).

Idiopático: cuando las convulsiones son el único síntoma de una enfermedad hereditario o genética.

Sintomático: cuando las convulsiones aparecen asociadas a lesiones estructurales del cerebro.

Criptogénica: cuando la etimología es desconocida.²⁷

1.4.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA.

La proporción estimada de la población general con epilepsia activa (es decir, ataques continuos o necesidad de tratamiento) en algún momento oscila entre 4 y 10 por 1000. Sin embargo, algunos estudios realizados en países en desarrollo indican que esa proporción es de 6 a 10 por 1000. En el mundo hay aproximadamente 50 millones de pacientes con epilepsia.

En los países desarrollados, los nuevos casos aparecidos en la población general oscilan entre 40 y 70 por 100 000. En los países en desarrollo, la cifra suele acercarse al doble debido al mayor riesgo de sufrir afecciones que pueden producir daño cerebral permanente. Cerca del 80% de los casos mundiales de epilepsia se registran en regiones

en desarrollo. El riesgo de muerte prematura en personas con epilepsia es dos a tres veces mayor que en la población general.²⁹

En México se realizó estudios en la delegación de Tlalpan en el D.F. en donde la encuesta es de 3000 alumnos de 9 años de edad, demostró que en esta población infantil la prevalencia fue de 18 niños x1000, en donde la metodología consistió en una encuesta de 8 preguntas que identificaban a sospechosos de padecer epilepsia; de este grupo de sospechosos se llevaron al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) a 500 de estos niños a quienes se realizó examen neurológico y EEG, demostrándose esta cifra de 1.8 % de niños con epilepsia en esta comunidad. Posteriormente se llevó a cabo un estudio de prevalencia en la población de Comalcalco Tabasco, donde se estudiaron 142,000 habitantes con la misma metodología que en Tlalpan, en donde la prevalencia fue de 20/1000; igualmente se llevaron a cabo en regiones suburbanas de la ciudad de México (San Miguel Tecamatlán y en una población veracruzana, Naolinco), donde la prevalencia resultó de 11/1000 habitantes. En un estudio realizado en 30 estados de la República Mexicana en niños de 3° a 6° año de primaria (23,000) con la ayuda de los maestros de la Secretaria de Educación Pública, se llevó a cabo una encuesta similar a la de Tlalpan y gracias al examen neurológico llevado a cabo por los neurólogos coordinadores de los Centro de Análisis e Investigación Económica (CAIE), del Sector Salud, la prevalencia fue de 10/1000. En estas investigaciones se tomó la definición de prevalencia, como aquella que representa el total del número de los casos de epilepsia en una población en riesgo para un lugar y tiempo determinado. De acuerdo con esta definición las tasas de prevalencia son útiles para determinar las necesidades de atención de las crisis, en la planeación de Programas de Salud, y así como otras medidas de intervención como las de carácter educativo en la población, en apoyo de los enfermos que sufren epilepsia.³⁰

Tabla 12: Magnitud de la Epilepsia en México.³⁰

Año	Prevalencia	Referencia
1983	Escolares Tlalpan 18.3/1000	Neuroepidemiology 1983;2:16-23.
1991	23,000 escolares México 10.8/1000	Epilepsia 1991;3.2(suppl. 1):111.
1992	Naonilco Veracruz 11/1000	Archivos INNN 1993;8:3.
1993-4	Comalcalco Tabasco 20/1000	Comunicación personal.
2002	Copala Guerrero 20/1000	En prensa.

Imagen 7: 70 CAIE en siete Regiones del País.³⁰

Ejemplo de ello es que, en el INP, cerca del 47% de los pacientes que solicitan una consulta en el servicio de Neurología padecen epilepsia (datos obtenidos del archivo clínico del INP). Mientras que en el Hospital General de Zona No. 47 del IMSS, se reportó que el 13% de su consulta externa de pediatría también cursa con esta enfermedad y se considera un problema prioritario de salud. Ambos estudios muestran que las características clínicas de los pacientes pediátricos con epilepsia son similares en este tipo de centros de atención pública a la salud. En su mayoría, la edad de presentación de la primera crisis epiléptica fue en los primeros cinco años de vida, siendo la epilepsia sintomática la más frecuente (60-70%). Las crisis generalizadas predominaron con relación a las crisis parciales y aproximadamente en un 60-70% de los pacientes pediátricos, se logró el control de las crisis.^{31,32}

1.4.4 FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS.

El tratamiento farmacológico en los pacientes pediátricos con epilepsia se puede dividir en aquellos que toman un solo fármaco (50-60%) y los que toman dos o más fármacos (40-50%) para controlar sus crisis. Del 30-40% de los pacientes no logran el control de las crisis a pesar de estar en politerapia. La mayoría de los fármacos antiepilepticos (FAE) presentan RAM (Tabla 13).^{31,32}

Tabla 13: Descripción de RAM presentados con antiepilépticos.^{33,34}

Medicamentos FAE.	Reacciones Adversas.
Ácido Valproico (AVP)	Dolor, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, incremento de peso, hepatotoxicidad (principalmente en niños), cambios en test hepáticos, trombocitopenia, alopecia (transitorio, relacionado con dosis), hiponatremia, hiperamonemia, anemia aplásica, eritema multiforme, síndrome de stevens –johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), amenorrea, ovario poliquístico, somnolencia, temblor, edema parestesias, petequias /equimosis, visión borrosa y fotosensibilidad.
CARBAMAZEPINA (CBZ)	Hipersensibilidad, erupción cutánea, SSJ, NET, eritema multiforme, arritmias, bloqueo AV, anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia, hepatotoxicidad, hiponatremia, porfiria, pancreatitis, malformaciones congénitas, mareo, náuseas / vómito, estreñimiento, visión borrosa, alteraciones del habla, temblor, espasmos musculares, hiponatremia y fotosensibilidad.
CLOBAZAM (CLB)	Depresión respiratoria, dependencia, el abuso provoca tendencias suicidas, SSJ, NET, estimulación del SNC, anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, convulsiones por abstinencia abrupta, somnolencia /sedación, fiebre, vómitos, irritabilidad, estreñimiento, fatiga, insomnio, tos, hiperactividad, cambios en el apetito, confusión, visión borrosa, rash y urticaria.
CLONACEPAM (CZP)	Depresión respiratoria, dependencia, tendencias suicidas, hipotensión, taquicardia, hepatomegalia, estimulación del SNC, pérdida de la coordinación, mareo, fatiga, confusión, problemas de concentración, irritabilidad, cambios en el apetito, estreñimiento, incontinencia, hipotensión y erupciones.
FENITOÍNA O DIFENILHIDANTOINA (DFH)	Hipotensión severa, colapso cardiovascular, trastorno de la conducción AV, hepatotoxicidad, trombocitopenia, leucopenia, anemia aplásica, dermatitis, SSJ, NET, erupción cutánea, eosinofilia, púrpura, lupus eritematoso, tendencias suicidas, náuseas, vómitos, dificultad para hablar, mareo, confusión, visión borrosa, somnolencia, estreñimiento, dolor de cabeza y temblor.
FENOBARBITAL (FNB)	Depresión respiratorio, eritema multiforme, SSJ, NET, anemia aplásica, tendencias suicidas, náusea, vómitos, somnolencia, porfiria, erupciones, urticaria, dolor, hinchazón, tromboflebitis, dependencia física y hepatitis.

LEVETIRACETAM (LEV)	Somnolencia, fatiga, lesión accidental, hostilidad, nerviosismo, astenia, mareo, dificultad para la coordinación, estreñimiento y edema facial.
OXCARBAZEPINA (OXC)	Hiponatremia, hipersensibilidad, SSJ, NET, eritema multiforme, tendencias suicidas, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, mareo, dolor de cabeza, náuseas / vómitos, somnolencia, temblor, hiponatremia, alteración de la visión, dolor abdominal, gastritis, diarrea, estreñimiento, problemas de concentración, confusión, erupciones cutáneas, nerviosismo, insomnio, acné, alopecia y fotosensibilidad.
TOPIRAMATO (TPM)	Ácidosis metabólica severa, osteoporosis, hipopotasemia, hiperamonémica, estreñimiento, tendencias suicidas, leucopenia, anemia aplásica, miopía, SSJ, NET, eritema, supresión del crecimiento, labio leporino neonatal / paladar (uso 1er trimestre), somnolencia, mareo, pérdida de peso, fatiga, nerviosismo, alteración de la visión, diarrea, náusea, depresión, temblor, ansiedad, dolor abdominal y alopecia.

En un estudio realizado en el INP en el 2002, los FAE más utilizados para el manejo del paciente hospitalizado fueron el ácido valproico (AVP), carbamazepina (CBZ) y fenitoína (DFH) en un esquema de monoterapia de AVP, los cuales fueron combinados para biterapia de AVP y CBZ o politerapia.³²

Aunque los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades y pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las RAM son una causa frecuente de discapacidad e incluso pueden causar la muerte, tales como: el SSJ que es un eritema multiforme vesiculobuloso de la piel, boca, ojos y genitales, tiene un 70% de mortalidad, así como la anemia aplásica, insuficiencia hepática, etc.

En algunos países las RAM figuran entre las 10 principales causas de muerte, dependiendo de la susceptibilidad de cada paciente, por lo cual los medicamentos deben ser los más apropiados y seguros. Para ello es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad en la administración de los mismos.

Este trabajo propone realizar una investigación clínica en pacientes pediátricos con epilepsia en el área de hospitalización del INP, en donde dadas las características del tratamiento, existe una alta probabilidad de detectar RAM.³⁵

1.4.5 INTERACCIONES FAE.

Alrededor de un 60-70% de los pacientes epilépticos se controlan con un solo fármaco. En este grupo de pacientes es indiscutible que la monoterapia es la mejor de las opciones. Las ventajas de la monoterapia son obvias: menos efectos secundarios, mayor adherencia al tratamiento, menor riesgo de interacciones farmacológicas y generalmente un menor costo. Todas estas variables hacen que la monoterapia sea el objetivo inicial en un paciente que recibe tratamiento crónico por epilepsia. No obstante existe un grupo importante de pacientes epilépticos que no se controlarán después de haber recibido tratamiento en monoterapia con un FAE indicado. Es en este grupo de pacientes donde nos podemos plantear si es más adecuado intentar varias monoterapias consecutivas o si hay lugar para la politerapia en las primeras fases de la enfermedad. Tal vez cualquiera de las dos opciones sea válida siempre y cuando el paciente se beneficie; a través del control de crisis y ausencia de efectos secundarios. Históricamente hemos vivido una evolución de ambos planteamientos. Tras la aparición de los FAE se consideró que la asociación de varios fármacos era más eficaz. En las décadas siguientes, cuando se empezaron a conocer los efectos secundarios de los distintos FAE, la monoterapia a dosis elevadas adquirió un mayor peso. En una tercera época (tal vez la que estamos viviendo ahora) se ha vuelto al planteamiento inicial en el que la politerapia puede estar indicada en las primeras fases de la enfermedad. La justificación para ello es que un tercio de los pacientes siguen con crisis en monoterapia a dosis altas y por otro lado, la aparición de nuevos FAE con menos interacciones. Ante tantos nuevos FAE disponibles existen numerosas combinaciones posibles si asociamos dos fármacos, lo que hace difícil su elección. El concepto de politerapia racional hace referencia a la selección dirigida de combinaciones de fármacos con el fin de conseguir efectos sinérgicos entre ellos (potenciación y aumento de eficacia) de forma simultánea a una menor toxicidad. Para poder decidir entre monoterapia y politerapia es necesario conocer las ventajas y desventajas de la combinación de FAE.

1.4.6 DESVENTAJAS DE LA POLITERAPIA.

Mientras más fármacos usemos es más probable la aparición de interacciones tanto dosis dependiente como idiosincráticas. Algunas como las farmacocinéticas son previsibles, no obstante existen otras como las farmacodinámicas que son más difíciles de predecir. Entre las más frecuentes se encuentran la combinación de varios fármacos inductores enzimáticos o con gran unión a proteínas. La toxicidad es acumulativa; es más probable

que aparezca toxicidad cuando se combinan dos fármacos, aun estando ambos en rango terapéutico, que cuando cada fármaco se administra por separado. De igual forma cuando se usan varios FAE es más probable que alguno de ellos se encuentre en el rango tóxico. La combinación de varios fármacos puede resultar no sólo en efectos secundarios más severos, sino en más tipos de efectos secundarios que los que cabría esperar si fueran administrados individualmente.

En directa relación con lo anterior, la politerapia dificulta la identificación del fármaco responsable de la toxicidad cuando este efecto secundario no es exclusivo de un FAE. La aparición de un efecto secundario no es siempre atribuible al último fármaco introducido. Por último, la politerapia potencia la aparición de ciertas reacciones idiosincráticas.

1.4.7 VENTAJAS DE LA POLITERAPIA.

Una de las ventajas potenciales de combinar varios FAE es la de poder ampliar el espectro de acción consiguiendo un índice terapéutico mejor del que conseguiríamos si utilizáramos los mismos fármacos por separado. Hay pacientes con varios tipos de crisis en los que un FAE puede permitir un control adecuado de un tipo de crisis, requiriendo dosis más elevadas o siendo insuficiente para controlar los otros tipos de crisis. En esta situación la asociación de un nuevo FAE puede permitir un mejor control del que se conseguiría si ambos fármacos fueran empleados por separado incluso a dosis más elevadas. La asociación de varios FAE sinérgicos permite usar en muchas ocasiones dosis más bajas de cada fármaco individual. La toxicidad derivada de los FAE depende del fármaco usado, de las características del paciente y posiblemente de la carga total de fármacos (dosis total acumulada de todos los fármacos que intervienen en esa politerapia), más que del número total de FAE que participan; un fármaco a dosis elevadas puede causar más efectos secundarios que dos fármacos a dosis bajas.

El éxito de la politerapia depende de la correcta selección de los fármacos combinados. De entre tantas combinaciones posibles resulta difícil saber cuáles de ellas son las más eficaces. La información de la que disponemos hoy en día proviene de estudios animales, siendo muy difícil trasladar los resultados obtenidos a la clínica habitual. Además existen pocos ensayos clínicos que hayan explorado este campo. De entre ellos destacan los que han demostrado un sinergismo entre AVP y lamotrigina. Por lo tanto la politerapia racional hoy en día se basa en cuatro pilares: el mecanismo de acción, las interacciones farmacocinéticas, el espectro de acción y los posibles efectos adversos de los fármacos

combinados. Una aproximación racional es el uso de FAE con mecanismos de acción diferente asumiendo un posible efecto sinérgico. No obstante, en la actualidad sabemos todavía poco sobre las interacciones de los FAE y de su mecanismo de acción, por lo que hoy en día este abordaje es poco práctico. Conocemos mejor las interacciones farmacocinéticas por lo que podemos predecir algunas de las interacciones que pueden ocurrir. Se deben evitar combinaciones de fármacos con un mismo perfil de efectos adversos: por ejemplo benzodiazepinas con barbitúricos (sedación), zonisamida con TPM (disnomia, efectos cognitivos, nefrolitiasis) u OXC con CBZ (hiponatremia). Otras veces es el propio síndrome epiléptico el que dirige la selección de los FAE a combinar. Un ejemplo similar es el síndrome de Lennox-Gastaut donde coinciden varios tipos de crisis y la monoterapia es con frecuencia insuficiente. Por ello utilizaremos combinaciones de fármacos en las que participen AVP y TPM. Otras combinaciones recomendadas son AVP y stiripentol para el tratamiento del síndrome de Dravet.^{36,37,38}

Tabla14: Principales interacciones farmacocinéticas (biotransformación) a FAE.^{33,34}

Medicamento FAE.	Características de la interacción.	Fármacos con los que interacciona.
Ácido valproico (AVP).	<ul style="list-style-type: none"> ● Inhibidor de CYP2C9. ● Débil inhibidor UGT2B7. ● Efectos antiplaquetarios. ● Depresión del SNC. ● Hiperamonemia. ● Hiponatremia. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Potencia efecto de: neurolépticos, IMAO, antidepresivos y benzodiazepinas. ⊗ Aumenta concentraciones plasmáticas de: fenobarbital, fenitoína libre, primidona, carbamazepina, lamotrigina, zidovudina, nimodipino, etosuximida, felbamato. ⊗ Concentraciones séricas disminuidas por: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, carbapenemes. ⊗ Concentraciones séricas aumentadas por: felbamato, cimetidina, fluoxetina, eritromicina. ⊗ Riesgo de hemorragia con: anticoagulantes, AAS. Riesgo de convulsiones con:

		<p>mefloquina.</p> <p>Controlar concentraciones (de ambos) con: litio.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Toxicidad hepática exacerbada por: alcohol. Ajustar dosis con: rifampicina. ⊗ Riesgo de encefalopatía y/o hiperamonemia con: topiramato. <p>Laboratorios: falsos + en test de excreción de cuerpos cetónicos.</p>
<p>Carbamazepina (CBZ).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Sustrato CYP2C8. ● Sustrato del CYP3A4. ● Inductor CYP2A6. ● Inductor CYP2B6. ● Inductor de CYP2C8. ● Inductor de CYP2C9. ● Inductor del CYP3A4. ● Inductor UGT1A4. ● Inductor P-gp (MDR1). ● Depresión del SNC. ● Absorción gastrointestinal mejorada por el GLP-2 agonista de los receptores. ● Hiperamonemia. ● Hiponatremia. ● Aumenta el aclaramiento de la hormona tiroidea. ● Efectos serotoninérgicos. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Los fármacos inductores de la isoenzima CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de la carbamazepina (pioglitazona, rifampina, rifabutina, rifapentina, y troglitazona). ⊗ Las fenotiazinas y el tiotixeno pueden incrementar los efectos depresores del sistema nervioso central producidos por la carbamazepina y reducir el umbral convulsivo. ⊗ Los fármacos inhibidores de la isoenzima hepática CYP3A4 pueden reducir el metabolismo de la carbamazepina, aumentando sus niveles plasmáticos. Algunos de estos fármacos inductores son la cimetidina, claritromicina, dalfopristina/quinupristina, danazol, disulfiram, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, isoniazida, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, miconazol, mifepristona, niacina, omeprazol, quinidina, quinina, y troleandomicina.

MARCO TEÓRICO

- Ⓢ Puede acelerar el metabolismo hepático de un buen número de fármacos psicoactivos, siendo algunos de ellos: alprazolam, barbitúricos, bupropion, citalopram, donepezilo, estazolam, reboxetina, ropinirol, antidepresivos tricíclicos, zaleplon, clozapina, haloperidol, o risperidona.
- Ⓢ No se debe administrar concomitantemente con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Pueden producirse crisis hipertensivas, convulsiones, coma y/o colapso circulatorio si se administran al mismo tiempo.
- Ⓢ Puede inducir el metabolismo de la warfarina o dicumarol lo que obliga a incrementar o incluso a doblar las dosis de los anticoagulantes.
- Ⓢ Induce la isoenzima 2D6 del citocromo P450, la cual a su vez acelera el metabolismo del tramadol. Este efecto podría ser el responsable de un aumento de los efectos depresores de este analgésico.
- Ⓢ La acetazolamida puede ocasionar osteomalacia si se administra concomitantemente con carbamazepina, primidona o fenitoína. El mecanismo de esta interacción puede ser el aumento de excreción de calcio inducida por la acetazolamida.

		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Puede acelerar el metabolismo hepático de los siguientes fármacos: paracetamol, cevimelina; corticosteroides sistémicos, ciclosporina; doxiciclina; levobupivacaina; mebendazol; montelukast; quinidina; repaglinida; sildenafilo; sirolimus; tacrolimus; y hormonas tiroideas.
Clobazam (CLB).	<ul style="list-style-type: none"> ● Sustrato de CYP2C19. ● Inductor del CYP3A4. ● Depresión del SNC 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Efecto sedante aumentado por: alcohol. ⊗ Potenciación del efecto depresor sobre SNC con: neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes. ⊗ Actividad potenciada por: inhibidores enzimáticos hepáticos (citocromo P450). ⊗ Toxicidad potenciada por: carbamazepina, fenitoína. Aumenta concentraciones plasmáticas de: ác. valproico, fenitoína. ⊗ Aumenta efectos de: relajantes musculares, óxido nítrico.
Clonazepam (CZP).	<ul style="list-style-type: none"> ● Sustrato del CYP3A4. ● Depresión del SNC. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ La interacción entre el clonazepam y la fenitoína es impredecible. Se han observado aumentos, reducciones y no alteraciones en los niveles plasmáticos de la fenitoína. En general, las benzodiazepinas no

muestran una actividad significativa sobre las enzimas hepáticas, por lo que es posible que el clonazepam afecte al metabolismo de la fenitoína de una manera sutil, en particular cuando existe una saturación del mismo. En cualquier caso, se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de fenitoína si se administra concomitantemente el clonazepam. Por el contrario, el clonazepam no parece afectar significativamente el metabolismo de la carbamazepina y del fenobarbital.

- Ⓢ Por su parte, la carbamazepina, la fenitoína y en general los inductores del citocromo 450 tales como la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital incrementan el metabolismo del clonazepam ocasionando una reducción de un 30% de sus niveles en plasma. Aunque no se han realizado estudios clínicos adecuados, se deben tomar precauciones si se prescriben fármacos que pueden inhibir este sistema enzimático, produciendo una acumulación del fármaco. En particular, los antifúngicos imidazólicos pertenece a esta familia de inhibidores del citocromo P450.
- Ⓢ La cimetidina, el disulfiram o la eritromicina pueden reducir el

metabolismo hepático del clonazepam cuando se administran concomitantemente, debiéndose comprobar si estos pacientes muestran una respuesta exagerada a la benzodiazepina cuando se inicia el tratamiento con el segundo fármaco. En un caso, la administración de clozapina a un paciente estabilizado con clonazepam ocasionó somnolencia, ataxia, confusión y desorientación, síntomas que todos ellos desaparecieron al discontinuar el clonazepam.

- Ⓢ De igual forma, la administración de clonazepam con otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central como los barbitúricos, el butorfanol, la entacapona, el alcohol, los antihistamínicos de primera generación, la nalbufina, anestésicos generales, pentazocina, fenotiazinas, tramadol, sedantes e hipnóticos pueden potenciar los efectos farmacológicos del clonazepam. Por el contrario, el flumazenil es un antagonista de las benzodiazepinas que se utiliza para revertir los efectos de estas en casos de sobredosis. Los médicos deberán tener en cuenta que la duración del efecto de algunas benzodiazepinas es muy superior a la del flumazenil por lo que, en ocasiones, será necesario

MARCO TEÓRICO

		<p>repetir las dosis de este.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Los anticonceptivos orales pueden aumentar los efectos del clonazepam ya que estos fármacos inhiben el metabolismo oxidativo de las benzodiazepinas, aumentando, por tanto, sus niveles plasmáticos.
<p>Fenitoína o Difenilhidantoina (DFH).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Sustrato CYP2C8. ● Sustrato CYP2C9. ● Sustrato de CYP2C19 ● Inhibidor de CYP2C9. ● Inductor CYP1A2. ● Inductor CYP2B6. ● Inductor de CYP2C9. ● Inductor del CYP3A4. ● Inductor UGT1A4. ● Inductor UGT2B4. ● Depresión del SNC. ● Aumenta el aclaramiento de la hormona tiroidea. ● Metahemoglobinemia. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Niveles séricos aumentados por: cloranfenicol, dicumarol, disulfiram, tolbutamida, isoniazida, fenilbutazona, salicilatos, clordiazepóxido, fenotiazinas, diazepam, estrógenos, etosuximida, halotano, metilfenidato, sulfonamidas, trazodona, antagonistas H₂, amiodarona, fluoxetina y succinimidas. ⊗ Niveles séricos disminuidos por: carbamazepina, reserpina, diazóxido, ác. fólico y sucralfato. ⊗ Niveles séricos aumentados o disminuidos por: fenobarbital, ác. valproico y valproato sódico. ⊗ Riesgo de convulsiones con: antidepresivos tricíclicos. ⊗ Depresión cardiaca excesiva con: lidocaína. ⊗ Disminuye eficacia de: corticosteroides, anticoagulantes cumarínicos, anticonceptivos orales, quinidina, vit. D, digitoxina, rifampicina, doxiciclina, estrógenos, furosemida y teofilina. ⊗ Potencia depresión del SNC de: alcohol y otros depresores del SNC.

MARCO TEÓRICO

		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Lab: interfiere en pruebas de metirapona, dexametasona, yodo unido a proteínas, glucosa, fosfatasa alcalina y GGT.
<p>Fenobarbital (FNB).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● sustrato CYP2C9. ● Inductor CYP1A2. ● Inductor CYP2B6. ● Inductor de CYP2C8 ● Inductor de CYP2C9. ● Inductor CYP2C19. ● Inductor CYP2E1. ● Inductor del CYP3A4. ● Inductor UGT1A1. ● Inductor UGT2B4. ● Depresión del SNC. ● Aumenta el aclaramiento de la hormona tiroidea. ● Metahemoglobinemia 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Efecto reducido por: saquinavir, ifosfamida (neurotoxicidad), antiproteasas: (ritonavir, amprenavir, indinavir, nelfinavir) ⊗ Efecto aumentado por: alcohol, psicofármacos, narcóticos, analgésicos, somníferos y ácido valproico. ⊗ Disminuye efecto de: anticoagulantes orales, griseofulvina, anticonceptivos, corticosteroides, doxiciclina, itraconazol, betabloqueantes (alprenalol, metoprolol, propranolol), ciclosporina, tacrolimús, digitoxina, acetildigoxina, hidroquinidina y quinidina, disopiramida, lidocaína, estrógenos y progestágenos (no como anticonceptivos), montelukast. ⊗ Efecto variable sobre el metabolismo de: fenitoína (monitorizar). ⊗ Efecto prolongado por: IMAO. ⊗ Aumenta toxicidad de: metotrexato. ⊗ Efecto depresor aumentado por: derivados morfínicos, benzodicepinas, otros ansiolíticos (carbamatos, captodiamina, etifoxina), hipnóticos, sedantes,

MARCO TEÓRICO

		<p>neurolépticos, antihipertensivos centrales, talomida.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Disminuye niveles plasmáticos de: carbamazepina, metadona, teofilina, aminofilina, folatos, dihidropiridinas, felbamato. ⊗ Niveles plasmáticos aumentados por: felbamato (riesgo de sobredosis). ⊗ Riesgo de crisis convulsivas generalizadas con: antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos.
Levetiracetam (LEV).		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ El levetiracetam no presenta interacciones clínicamente significativas con fármacos de su grupo o de otros grupos terapéuticos, incluidos los anticonceptivos orales, debido a su escasa unión a proteínas y a su no metabolización a través del citocromo P450. ⊗ Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que el levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que éstos, a su vez, tampoco influyen en la farmacocinética del levetiracetam.
Oxcarbazepina (OXC).	<ul style="list-style-type: none"> ● Inhibidor de CYP2C19. ● Inductor del CYP3A4. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Aumenta niveles plasmáticos de: fenitoína (reducir dosis),

	<ul style="list-style-type: none"> ● Depresión del SNC. ● Hiponatremia. ● Efectos serotoninérgicos. 	<p>fenobarbital.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Niveles plasmáticos reducidos por: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ácido valproico. ⊗ Anula eficacia de: anticonceptivos hormonales. ⊗ No asociar a: IMAO. ⊗ Aumenta neurotoxicidad con: litio. ⊗ Efecto sinérgico sedante con: alcohol.
<p>Topiramato (TPM).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Sustrato del CYP3A4. ● Inhibidor de CYP2C19. ● Inductor del CYP3A4. ● Depresión del SNC. ● Hipopotasemia. ● Alcalinizante orina. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Fenitoína y carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de topiramato. ⊗ La adición o retirada de fenitoína o carbamazepina al tratamiento con topiramato puede provocar la necesidad de un ajuste de la dosis de este último. Este ajuste deberá hacerse titulando los efectos clínicos. ⊗ La incorporación o retirada de ácido valproico no produce ningún cambio clínico significativo sobre las concentraciones plasmáticas de topiramato.

Imagen 8: Antiepilépticos e isoenzimas CYP450 de FAE clásicos.³⁸

	CYP1A2	CYP2A6	CYP2B	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2E1	CYP3A4	
FENOBARBITAL	↑		↑	↑	⬡ ↑	⬡ ↑	⬡	↑	
CLOBAZAM									
CLONAZEPAM								⬡	
DIAZEPAM			⬡			⬡		⬡	
ETOSUXIMIDA			⬡		⬡		⬡	⬡	
FENITOÍNA	↑		↑	⬡	⬡ ↑	⬡ ↑		↑	
CARBAMAZEPINA	⬡ ↑			⬡	↑	↑		⬡ ↑	
VALPROATO		⬡			⬡	⬡ ↓		⬡ ↓	
	⬡	SUBSTRATO		↑	INDUCTOR		↓	INHIBIDOR	

Imagen 9: Antiepilépticos e isoenzimas CYP450 de FAE nuevos.³⁸

	CYP1A2	CYP2A6	CYP2B	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2E1	CYP3A4	
VIGABATRINA									
LAMOTRIGINA									
GABAPENTINA									
TIAGABINA								⬡	
TOPIRAMATO						↓		⬡ ↑	
OXCARBAZEPINA						↓		↑	
LEVETIRACETAM									
PREGABALINA									
ZONISAMIDA	↓	↓			↓	↓	↓	⬡ ↓	
	⬡	SUBSTRATO		↑	INDUCTOR		↓	INHIBIDOR	

Las imágenes 8 y 9 explican las interacciones en el proceso de biotransformación ya sea por inducción, inhibición o ambos, en el cual está involucrado el CYP450 y las subfamilias de este.

Finalmente con la identificación de las IF y RAM se pueden prevenir en los pacientes, sobre todo en pacientes pediátricos ya que no existen estudios sobre esto en México.

CAPÍTULO 2.

METODOLOGÍA.

CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA.

Para llevar a cabo este trabajo se desarrollaron las siguientes actividades:

2.1 Elaboración y revisión de Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) para la realización de la FV.

2.2 Generación de la información sobre FAE.

2.3 Recepción de la población de estudio.

2.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

2.5 Aplicación de la FV intensiva en los pacientes hospitalizados.

2.1 ELABORACIÓN Y REVISIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN (PNO) PARA LA REALIZACIÓN DE LA FV.

A partir del protocolo de investigación “Reacciones adversas a medicamentos antiepilépticos en pacientes pediátricos hospitalizados en el INP con diagnóstico de epilepsia en mono o biterapia “se elaboraron los PNO específicos para la detección de las Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM), llenado del formato de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), el llenado del algoritmo de naranjo conforme a los requerimientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana (NOM). (Anexo 2).

2.2 GENERACIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS (FAE).

Para contar con una fuente de información sobre los FAE utilizados en el INP, se elaboraron trípticos (Anexo 3) con la información de los FAE. La fuente donde se obtuvo corresponde a las bases de datos TUVEN HEALTH ANALYTIC MICROMEDEX 2.0®¹³ y del AN ATHENAHEALTH COMPANY Epocrates Online Free®.¹⁴

Los trípticos para los seis principales FAE cuentan con la siguiente información.

- ❖ Mecanismo de acción.
- ❖ Uso terapéutico.
- ❖ Farmacocinética.
- ❖ Indicación y posología.
- ❖ Contraindicaciones y precauciones.
- ❖ Interacciones.
- ❖ RAM.

2.3 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se evaluaron 100 pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia (tratados en mono o biterapia) y con los seis medicamentos más utilizados en el manejo del paciente hospitalizado en el INP. Se analizaron los datos de las RAM e interacciones identificadas cuando se usó en mono o en biterapia. Para cada RAM se determinó la relación causal que existe entre el medicamento y SRAM, y se clasificaron por su casualidad, severidad así como el órgano o sistema afectado.

En el caso de las IF se evaluó la relación que existe entre el medicamento y la interacción ya sea del tipo una IFD clasificándola en sinergismo, antagonismo y subclasificarlas en: gravedad, probabilidad, categoría y órgano o sistema o como una IFC clasificándola de acuerdo a su identificación y subclasificandolas en: gravedad, probabilidad, categoría y órgano o sistema.

2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.**2.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- ❖ Pacientes pediátricos hospitalizados que cuentan con el diagnóstico de epilepsia (idiopática, criptogénica o sintomática) y recibieron tratamiento en mono o biterapia con los siguientes FAE: AVP, CBZ, OXCBZ, DFH, LEV, TPM.
- ❖ Se incluyeron niños y niñas de edades que van de 1 mes hasta 18 años.
- ❖ Pacientes que tuvieron carta de consentimiento informado, firmado por padre y madre o tutor, así mismo con la firma del asentimiento informado, cuando se trató de pacientes mayores de 12 años, siempre y cuando no presenten un retraso global en el neurodesarrollo.
- ❖ Pacientes que tuvieron expediente y documentos fuente completos (estudios de laboratorio y gabinete).

2.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- ❖ Cuando los pacientes presentaron fallas orgánicas múltiples con manejo en área crítica y que requieran del uso de más de tres FAE, excepto Síndrome de Steven Johnson.
- ❖ Por falta de cooperación e incumplimiento del tratamiento (antiepiléptico).

2.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- ❖ Pacientes que no acudieron a las citas para dar seguimiento al padecimiento (evaluación del apego al tratamiento), así como detección de SRAM e IF.
- ❖ Paciente o familiar que solicitó su retiro voluntario del estudio.
- ❖ Paciente que falleció durante la hospitalización y que se demostró que el fallecimiento no tuvo relación con el uso de FAE.
- ❖ Paciente que se encuentra en cuidados paliativos y al que le es difícil acudir a las visitas de seguimiento.

DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA CARACTERIZACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE RAM.

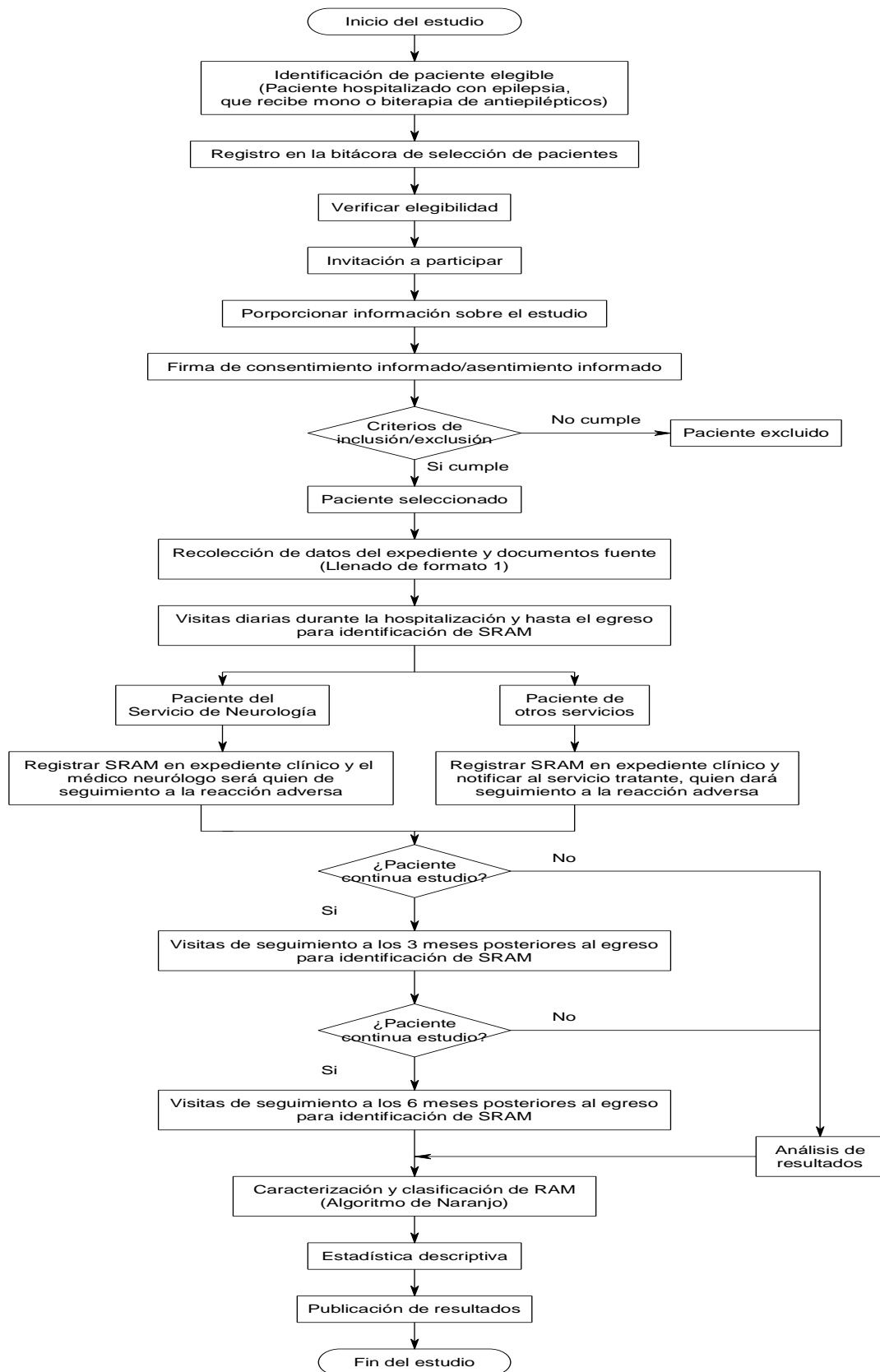


DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA IDENTIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS IF.

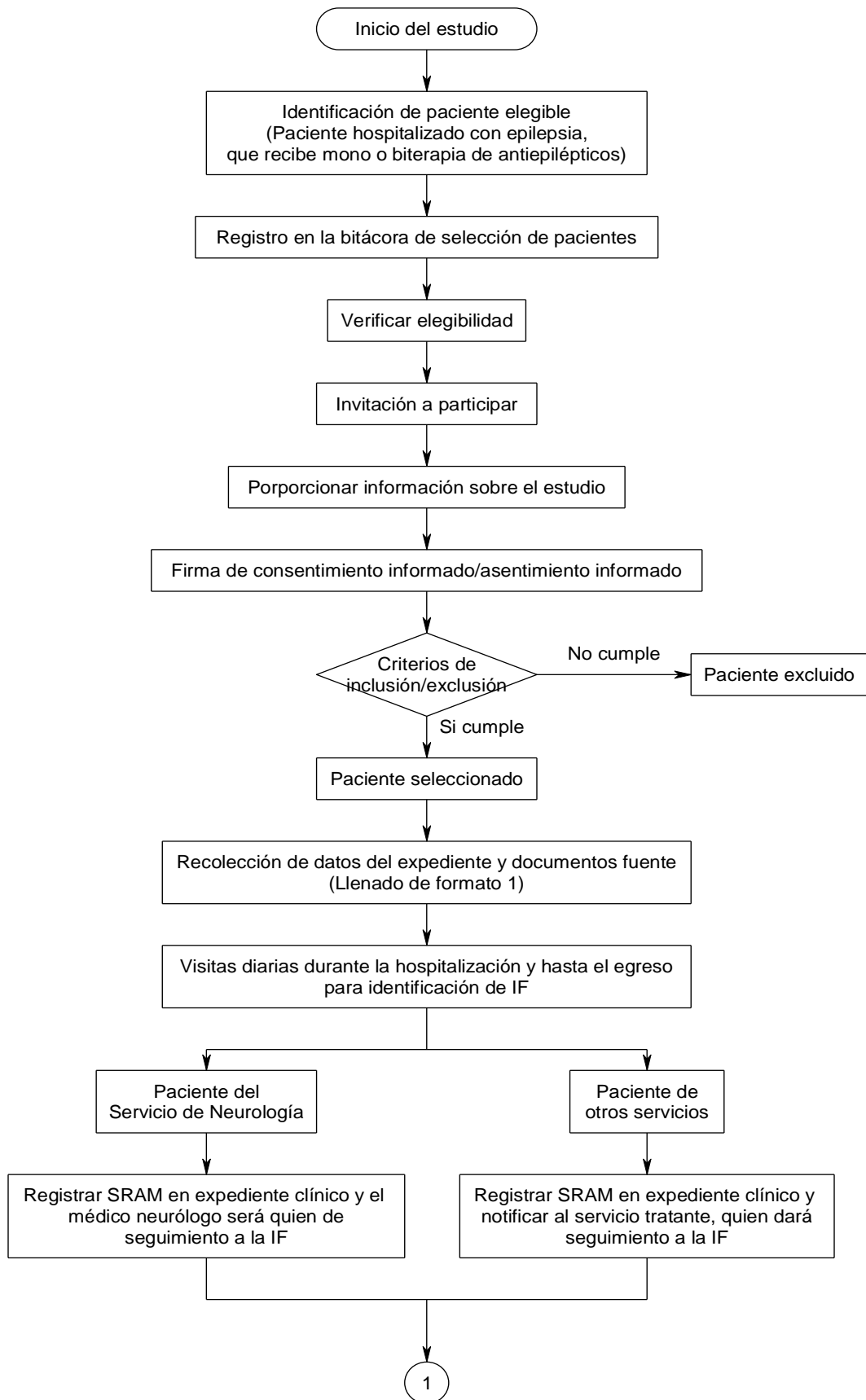
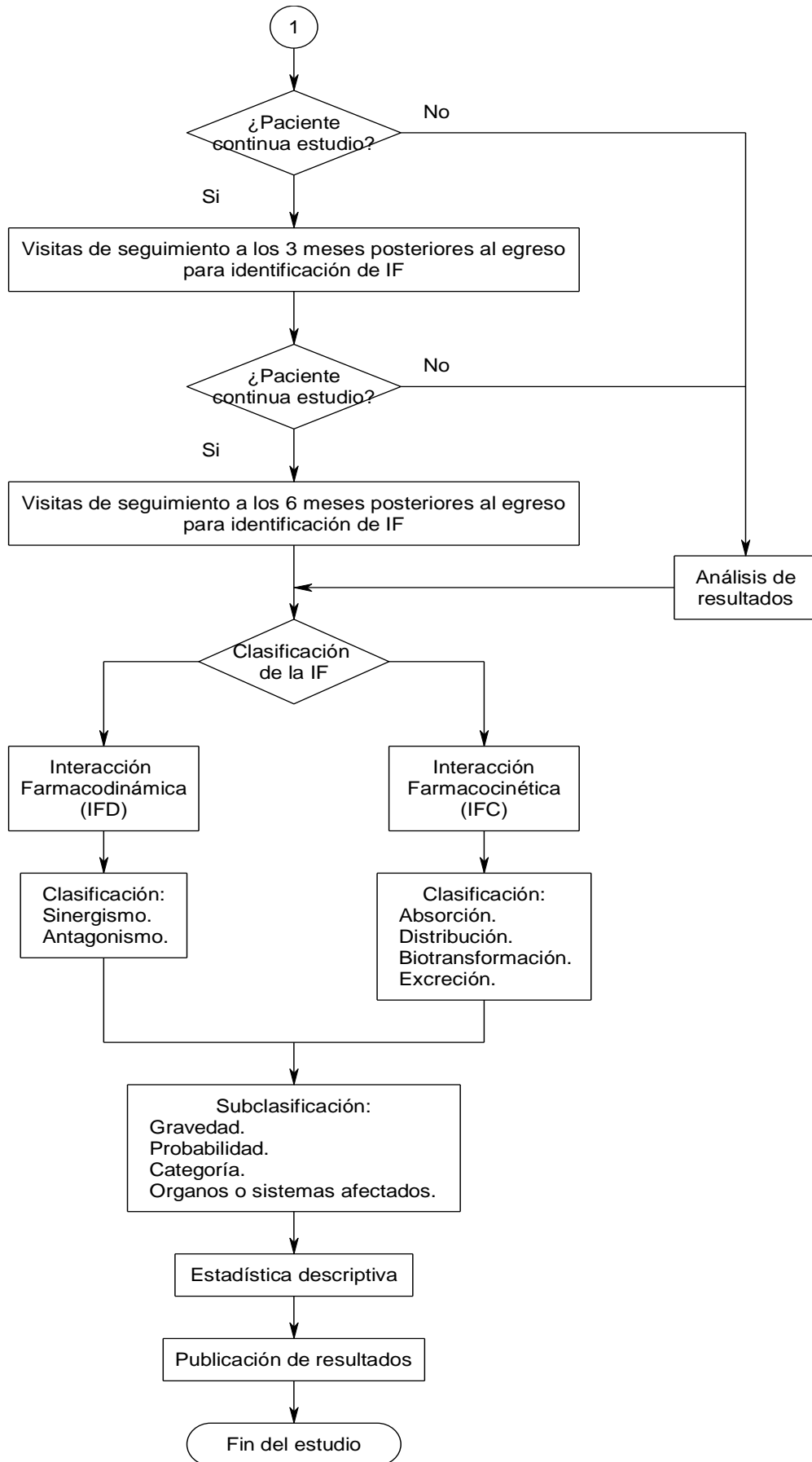


DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA IDENTIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS IF CONTINUACION.



2.5 FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA EN LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS.**2.5.1 MÉTODO DE FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA (FVI).**

La primera etapa de este estudio se realizó utilizando el método de Farmacovigilancia Intensiva (FVI), que permitió evaluar el impacto y la seguridad de uno o dos medicamentos en el curso del tratamiento, con carácter observacional y de esta manera se determinó la incidencia de las RAM y los factores que predisponen a los pacientes a presentarlas.¹⁴

Así mismo a través de la FVI se pudieron detectar las IF y los medicamentos predisponentes a interaccionar.

2.5.2 SEGUIMIENTO EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO.

- ❖ Se realizó la anamnesis farmacológica del paciente para poder incorporar la información en la historia clínica.
- ❖ Los datos recolectados de los pacientes participantes, fueron recolectados en la hoja diseñada para este propósito (anexo 4 y 5) a partir de la historia clínica e información que proporcionaron los profesionales de la salud del Servicio de Neurología, tales como: edad, género, talla, medicamentos prescritos, dosis, inicio y término de tratamiento, así como el registro de la suspensión del medicamento en caso de que pongan en riesgo la salud del paciente, según lo considere el médico tratante, y la presencia de una SRAM e IF.
- ❖ Se visitó diariamente a los pacientes con tratamiento antiepiléptico junto con el personal médico:
 - A. Se evaluaron las SRAM e IF que se presentaron durante la estancia hospitalaria.
 - B. En el caso de los estudios de laboratorio, se recolectaron los datos de acuerdo con el Anexo 4 y 5.
- ❖ Se llenó el formato de la SRAM diseñado para este estudio (Anexo 1), con la finalidad de contar con la información que sirvió para el establecimiento de la relación causal entre los medicamentos antiepilépticos y la RAM.
- ❖ Se caracterizaron las RAM mediante la aplicación del algoritmo de Naranjo (Tabla 2), para determinar la relación causal con el medicamento. Se clasificaron de acuerdo a su severidad, causalidad, así como por órganos o sistemas afectados.

- ❖ Se caracterizaron las IF con ayuda del Anexo 5, identificando si son IFC e IFD. Las IFD se clasificaron en sinergismo y antagonismo. Las IFC se clasificaron por mecanismo de absorción, distribución, biotransformación y excreción. Así ambas se subclasificaron de acuerdo a su gravedad, probabilidad, categoría y órgano o sistema.
- ❖ Se dio seguimiento al paciente hospitalizado que tuvo apego al tratamiento hasta su egreso, así mismo a los tres y seis meses posteriores.
- ❖ De los pacientes que se eliminaron, se hizo el análisis de la información hasta el tiempo que permanecieron en el estudio y se registró la causa de su eliminación.

2.5.3 RECOLECCIÓN DE DATOS.

El periodo de estudio fue Noviembre del 2012- Abril 2014 donde se registró la información de todos los pacientes hospitalizados en el INP, con diagnóstico de epilepsia y se seleccionaron aquellos que tenían en mono o biterapia con antiepilépticos, el estudio continua.

La recolección de los datos del paciente se inició a partir de su hospitalización. Se visitó todos los días, para el llenado del formato diseñado para este estudio, donde se describió y se conoció su estado de salud en conjunto con los médicos tratantes de los servicios donde se encontraba hospitalizado el paciente. Cuando este fue dado de alta, se dialogó con él y/o sus cuidadores para sensibilizarlos sobre el uso adecuado de los medicamentos y se les dieron algunas indicaciones generales para garantizar la adherencia a su tratamiento. También se le proporcionó al paciente y cuidadores: 1) El folleto con información sobre los cuidados generales del paciente, 2) El diario del paciente donde los cuidadores registraron por fechas, las molestias que se presentaron por el uso de los medicamentos antiepilépticos, 3) Una bolsa con identificación especial donde guardaron las cajas y/o frascos vacíos de los medicamentos antiepilépticos utilizados y 4) Una tarjeta de identificación para el paciente como participante del protocolo.

Se citó a los pacientes a los tres y seis meses posteriores a su egreso y se solicitó que presentaran: el diario del paciente, la bolsa con los empaques de sus medicamentos y su tarjeta de identificación.

Se realizó una entrevista de seguimiento a los seis meses (2ª visita) posterior al egreso y se dio por terminado este periodo del estudio.

Toda la información colectada fue registrada en una base de datos.

Las RAM fueron evaluadas y clasificadas de acuerdo a:

- La aplicación del algoritmo de Naranjo que determinó la relación causal entre reacciones adversas y el medicamento antiepiléptico, de acuerdo a lo que establece la norma NOM-220-SSA1-2012 en: cierta (definida), probable, posible o dudosa.
- Las manifestaciones clínicas se clasificaron de acuerdo a la severidad, como lo establece la norma NOM-220-SSA1-2012 en: leve, moderada, severa.
- Se clasificaron de acuerdo al órgano o sistema afectado.

Las IF fueron identificadas y clasificadas.

- Con ayuda del formato 2, se pudieron identificar en IFD o IFC a los FAE.
- Las IFD se clasificaron en:
 1. Sinergistas.
 2. Antagonistas.
- Las IFC se clasificaron en:
 1. Absorción.
 2. Distribución.
 3. Biotransformación.
 4. Excreción.
- Ambas IFC e IFD se subclasificaron en:
 - A. Gravedad.
 - B. Probabilidad.
 - C. Categoría.
 - D. Órgano o sistema.

2.5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó un análisis descriptivo para organizar y clasificar los indicadores cuantitativos obtenidos en la medición, mostrando a través de ellos las propiedades, relaciones y tendencias de las RAM e IF en pacientes pediátricos del INP.

Se organizó la información recolectada a través de tablas de distribución de frecuencias en porcentajes, gráficos y medidas de tendencia central.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

3.1 RAM EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA.

Se evaluaron durante el periodo de estudio 100 pacientes pediátricos de los servicios de neurocirugía, cirugía general, cardiología, ortopedia, hematología, inmunología, oncología e infectología del INP a los cuales se les prescribió alguno de los FAE en mono o biterapia. De estos pacientes 49 fueron niñas y 51 fueron niños (Imagen 10 y Tabla 15).

Existen varios factores de riesgo para desarrollar RAM uno de ellos es el género. Según la literatura las mujeres presentan un mayor porcentaje de RAM que los hombres.³⁹

De los 100 pacientes incluidos, el 53% presentó una RAM y el 14% presentaron una IF.

Las niñas incluidas en este análisis, presentaron un mayor porcentaje de RAM (52.83%), sin embargo, no existen datos suficientes para comprobar que las reacciones adversas presentadas se deban al factor género.

Imagen 10: Porcentaje de pacientes reclutados con diagnóstico de epilepsia distribuidos por género

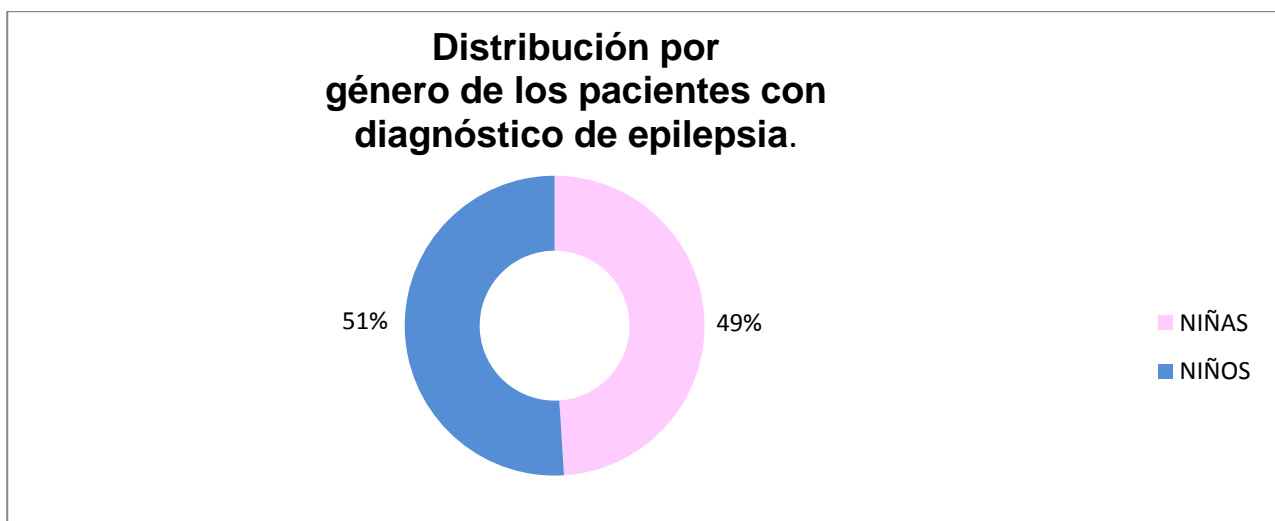


Tabla 15: Número de pacientes por género que presentaron RAM e IF.

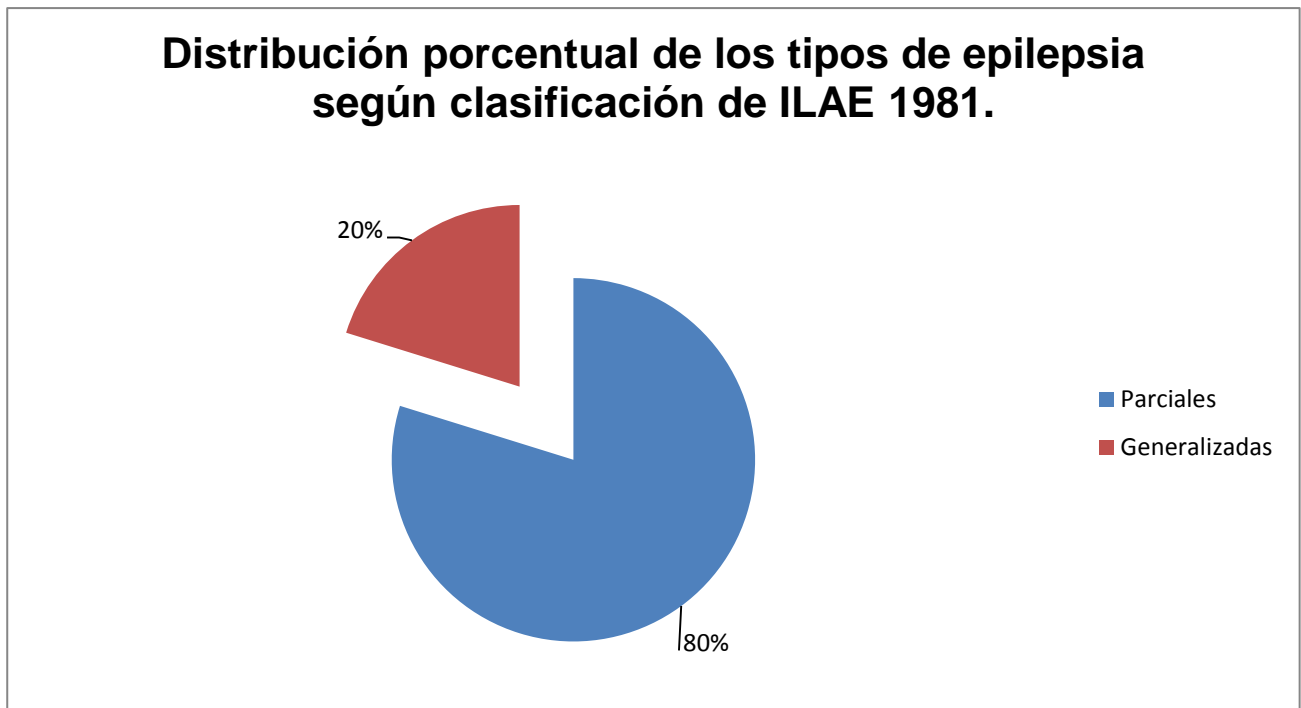
GENERO	TOTAL	PORCENTAJE	RAM	PORCENTAJE DE RAM	IF	FRECUENCIA DE IF
NIÑAS	49	49.00	28	52.83	5	35.71
NIÑOS	51	51.00	25	47.17	9	64.29
TOTAL	100	100.00	53	100.00	14	100.00

RESULTADOS Y ANÁLISIS

En la imagen 10 se observa que hay más niños en este estudio que niñas, los criterios que se tomaron en cuenta para la selección de pacientes fueron los siguientes.

- El niño (a) tuviera el diagnóstico de epilepsia.
- Se le estuviera administrando uno o dos FAE.
- Los familiares aceptaran y firmarán los consentimientos y en el caso del paciente, que fuera mayor de 12 años para el asentimiento informado, siempre y cuando no presenten un retraso global en el neurodesarrollo.

Imagen 11: Distribución porcentual de los tipos de epilepsia según clasificación de la ILAE 1981.⁴⁰



En la imagen 11 se presenta la clasificación de la epilepsia según la ILAE 1981, en el cual se muestra que el 20% son crisis parciales y 80% son crisis generalizadas, eso es debido al origen de la descarga eléctrica.

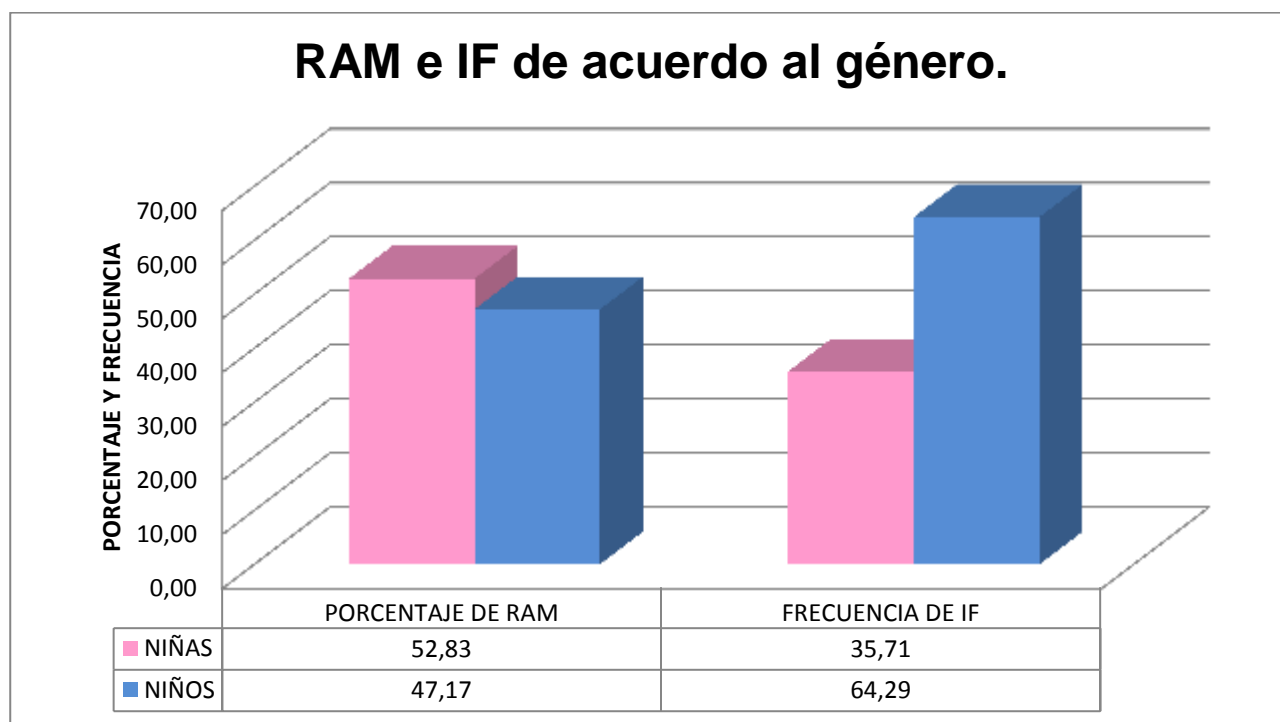
Tabla 16: Etiología de Epilepsia en pacientes con mono o biterapia hospitalizados en el INP.⁴⁰

Etiología	n (%)
SINTOMÁTICA	90 (90)
CRIPTOGÉNICA	8 (8)
IDIOPÁTICA	2 (2)
TOTAL	100 (100)

RESULTADOS Y ANÁLISIS

En la tabla 16 se presenta la etiología de la epilepsia en la cual el 90% es sintomática cuando las convulsiones aparecen asociadas a lesiones estructurales del cerebro, el 8% criptogénica cuando la etiología es desconocida y el 2% es idiopática cuando las convulsiones son el único síntoma de una enfermedad hereditaria o genética.

Imagen 12. Identificación de reacciones adversas e interacciones presentadas en pacientes pediátricos, hospitalizados en el INP, bajo tratamiento con FAE en mono o biterapia.



En la imagen 12 se presenta una gráfica comparativa entre géneros, en ella se muestra el porcentaje con que presentaron las RAM y frecuencia de las IF.

Presentaron más RAM las niñas, 28 casos (52.83%) en comparación que los niños 25 casos (47.17%), para las IF los resultados son inversos ya que la frecuencia fue mayor en los niños presentándose 9 casos (64.29%) y las niñas 5 casos (35.71%).

Los factores que pueden favorecer en los niños(as) la presencia de RAM o IF son varios, entre estos se encuentran los siguientes.

- El diagnóstico de base en este trabajo fue la epilepsia, por lo tanto, pueden estar en tratamiento con uno o dos FAE.
- La presencia de enfermedades concomitantes en los pacientes, ya que varios de ellos padecen enfermedades inmunológicas (autoinmunes) que reciben terapia con

RESULTADOS Y ANÁLISIS

inmunodepresores y por lo tanto tuvieron un mayor riesgo de presentar tanto RAM como IF.

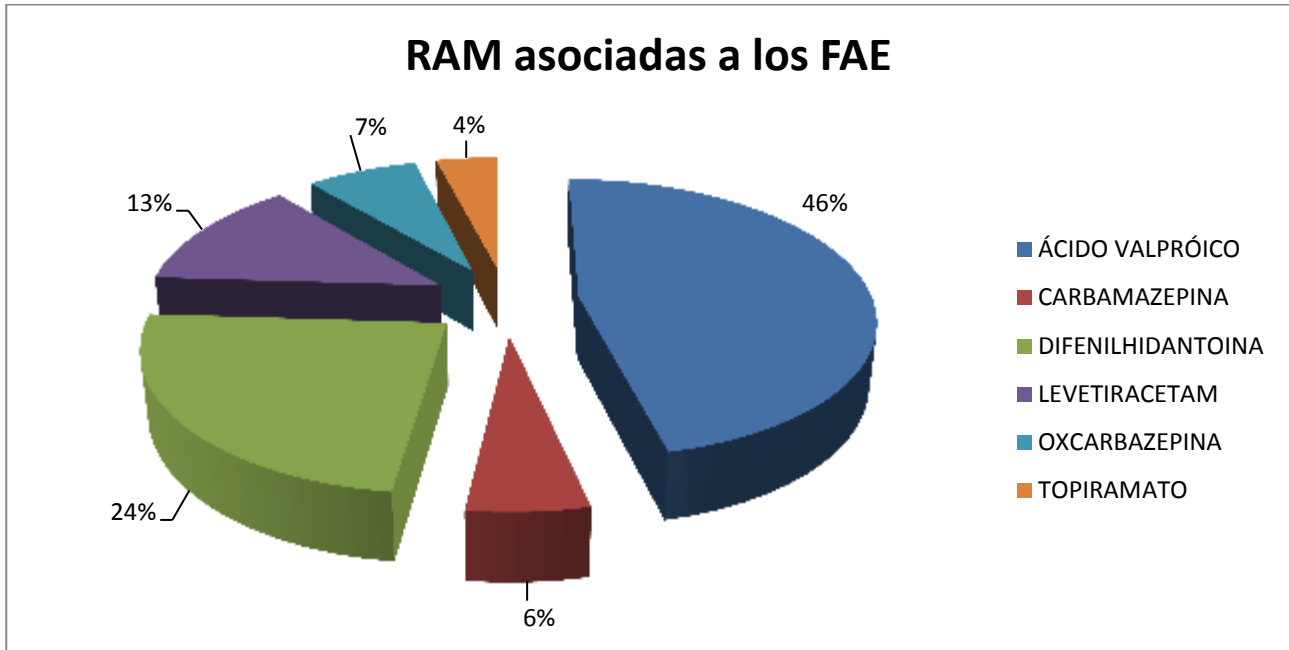
- Por las condiciones y limitantes físicas debidas a sus enfermedades son susceptibles de sufrir infecciones remitentes lo que provoca el uso de otros medicamentos para el tratamiento de la patología agregada lo que puede derivar en RAM o IF.
- La politerapia (decir en pacientes que tenían prescritos en su tratamiento más de dos medicamentos); es un factor con el cual se identificaron varias interacciones (las cuáles se mencionan más adelante).

En el INP los FAE más utilizados fueron: ácido valproico (AVP), carbamazepina (CBZ), oxcarbazepina (OXC), difenilhidantoina (DFH), levetiracetam (LEV) y topiramato (TPM). En nuestra población pediátrica de 100 pacientes se detectaron varias SRAM, a las cuales se les aplicó el Algoritmo de Naranjo (Tabla 2), para determinar la relación causal con el medicamento dando un total de 125 RAM.

En la imagen 13 se muestra la frecuencia con la que se presentaron más RAM. Los FAE con más RAM fueron: AVP 58 casos (46%) y DFH 30 casos (24%) esto es debido a que son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la epilepsia en el INP, pues el precio es accesible para los familiares. Seguido del LEV 16 casos (13%), OXC 9 casos (7%), CBZ 7 casos (6%) y TPM 5 casos (4%).

El LEV es un FAE que frecuentemente se usa en el INP, pero a diferencia del AVP y la DFH su costo oscila alrededor de los \$2,000.00 pesos, actualmente se liberó la patente y su costo oscila entre \$500.00 pesos en tabletas y \$1,200.00 pesos en suspensión, siendo este último el ideal para la población pediátrica ya que enmascara malos sabores y es más fácil de administrar.⁴¹

Imagen 13: Porcentaje de RAM asociadas a cada FAE.



Las RAM que se presentaron con mayor frecuencia, sin importar género ni edad, fueron: somnolencia 20 casos (16%), trombocitopenia 15 casos (12%), erupciones cutáneas 14 casos (11.2%), estreñimiento 9 casos (7.2%), neutropenia 8 casos (6.4%), alopecia 6 casos (4.8%), petequias, reflujo gastroesofágico, hiperamonemia, farmacodermia, acidosis metabólica y edema 4 casos correspondientes a cada RAM (3.2%) (Tabla 17).

Tabla 17: Reacciones adversas a medicamentos debidos a FAE en la población de estudio.

RAM	FRECUENCIA	PORCENTAJE	ACUMULADO
ÁCIDOSIS METABÓLICA	4	3.20	3.20
ALOPECIA	6	4.80	8.00
DOLOR ABDOMINAL	1	0.80	8.80
EDEMA	4	3.20	12.00
EDEMA PAPEBRAL	1	0.80	12.80
EQUIMOSIS	2	1.60	14.40
ERITEMA EN REGIÓN MOLAR	1	0.80	15.20
ERITEMA MACULAR	2	1.60	16.80
ERITEMA PERIESTOMAL	1	0.80	17.60
ERITRODERMIA	1	0.80	18.40
ERUPCIONES CUTÁNEAS	14	11.20	29.60
ESTREÑIMIENTO	9	7.20	36.80
FARMACODERMIA	4	3.20	40.00
HIPERAMONEMIA	4	3.20	43.20
HIPERCALEMIA	1	0.80	44.00

RESULTADOS Y ANÁLISIS

Tabla 17: Reacciones adversas a medicamentos debidos a FAE en la población de estudio continuación.

RAM	FRECUENCIA	PORCENTAJE	ACUMULADO
HIPONATREMIA	3	2.40	46.40
INTOXICACIÓN	2	1.60	48.00
IRRITABILIDAD	2	1.60	49.60
LEUCOPENIA	1	0.80	50.40
MIOCLONIA	1	0.80	51.20
NAUSEAS	3	2.40	53.60
NEUTROPENIA	8	6.40	60.00
NIVELES BAJOS DE AVP	3	2.40	62.40
NIVELES BAJOS DE DFH	1	0.80	63.20
PETEQUIAS	4	3.20	66.40
REFLUJO GASTROESOFAGICO	4	3.20	69.60
SOMNOLENCIA	20	16.00	85.60
TAQUICARDIA	1	0.80	86.40
TROMBOCITOPENIA	15	12.00	98.40
VÓMITO	2	1.60	100.00

La somnolencia es debida a que las neuronas actúan por medio de potenciales de acción. Estos potenciales dependen de cambios en las corrientes iónicas a través de canales celulares, que a su vez pueden estar modulados por neurotransmisores que se unen a receptores. Los principales canales y receptores sobre los que actúan los FAE son los siguientes:

1. Aumento de la inhibición neuronal mediada por el sistema gabaérgico.
2. Bloqueo de canales de sodio voltaje-dependientes.
3. Reducción de las corrientes de calcio involucradas en los circuitos talámico-corticales.
4. Aunque no se han establecido como los mecanismos, se especula que hay FAE cuya propiedad antiepiléptica podría estar en relación con la capacidad de disminuir la excitabilidad neuronal sináptica dependiente de glutamato.⁴²

La trombocitopenia es cualquier situación de disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales.⁴³ Es un síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos, además es una reacción adversa grave de naturaleza idiosincrática que cursa con distintas manifestaciones clínicas y cuyo mecanismo de producción se desconoce.⁴⁴

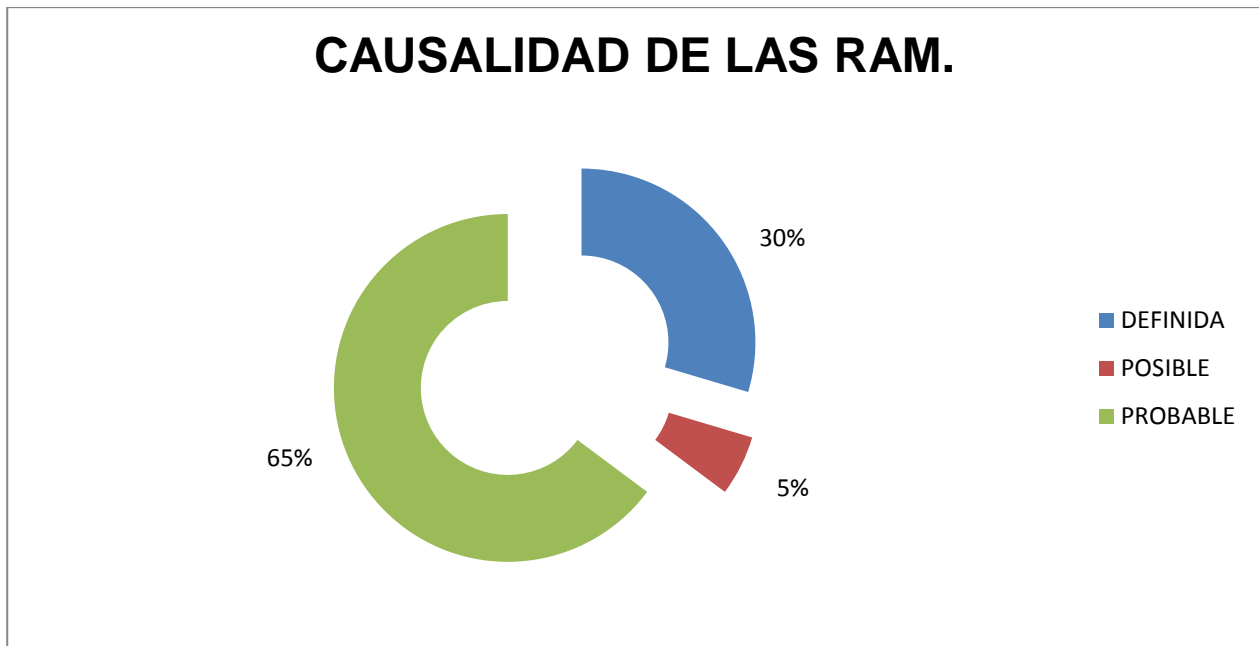
RESULTADOS Y ANÁLISIS

Las erupciones cutáneas son unas reacciones de hipersensibilidad rara, que se caracterizan por una o más placas redondas u ovals, rojo violáceas, bien demarcadas, en piel o mucosas y que clásicamente recurren en el mismo sitio cada vez que el individuo se reexpone al antiepiléptico causante.⁴⁵

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

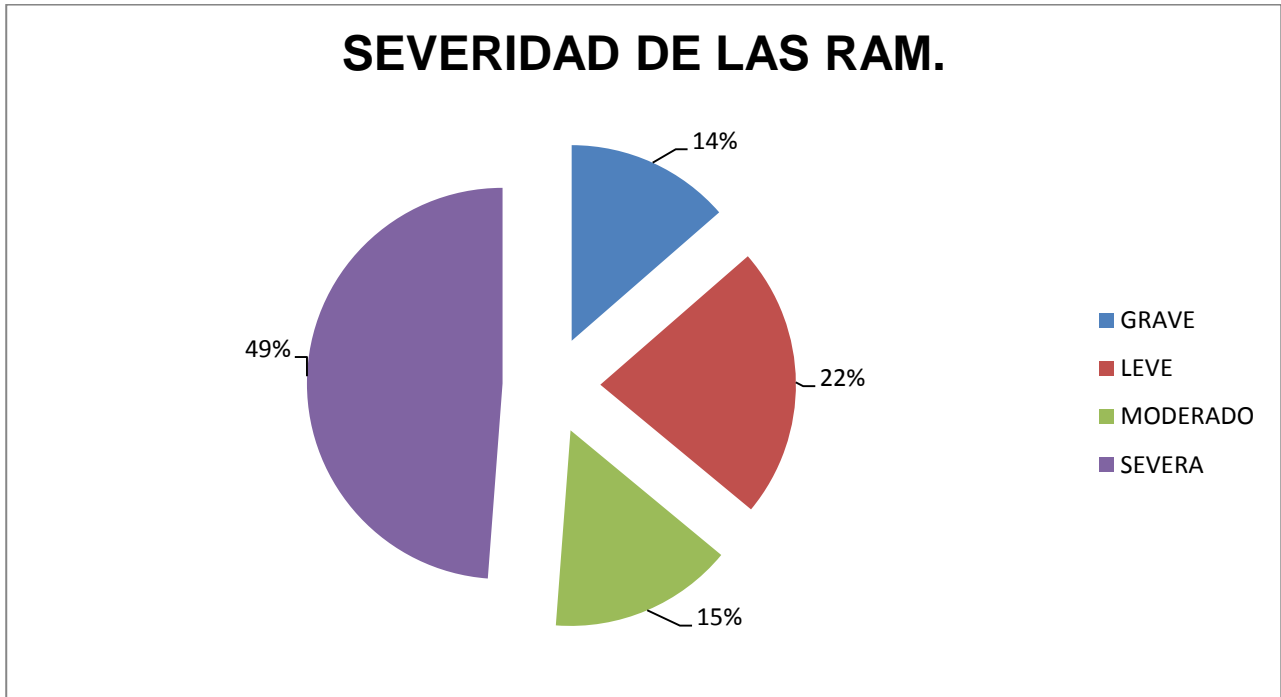
Al evaluar la relación de causalidad de las RAM según la NOM-220-SSA1-2012 se obtuvo que 81 casos (65%) de las reacciones presentadas en los 100 pacientes se clasificaron dentro de la categoría probable, 37 casos (30%) en definida y 7 casos (5%) (Imagen 14).

Imagen 14. Determinación de la causalidad de las RAM al aplicar el algoritmo de Naranjo.



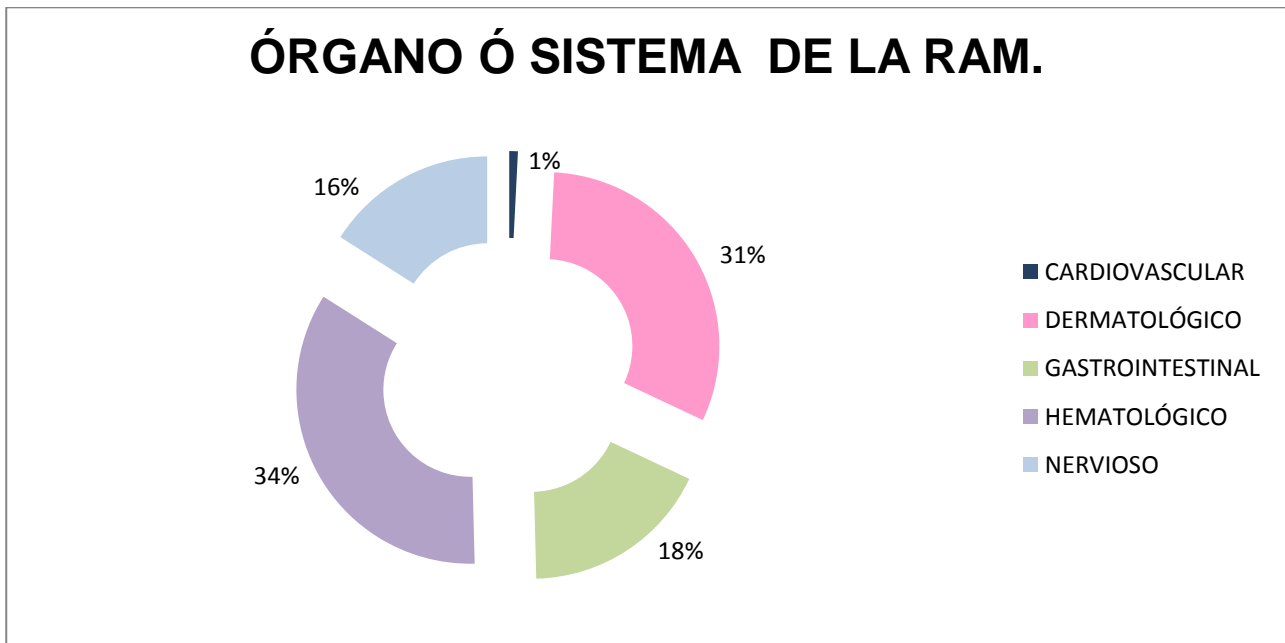
Al determinar el grado de severidad de las RAM de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012 se obtuvo que de las 125 RAM presentadas el 49% (61 casos) se clasificaron dentro de la categoría severa, 22% (28 casos) en leve, 15% (19 casos) en moderado y 14% (17 casos) en grave (Imagen 15).

Imagen 15: Evaluación de la severidad de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012.



Finalmente las 125 RAM identificadas se clasificaron por órgano ó sistema, se obtuvo que el 34% (43 casos) corresponden a reacciones hematológicas, el 31% (39 casos) en dermatológicas, el 18% (22 casos) gastrointestinal, el 16% (20 casos) en el sistema nervioso y el 1% (1 caso) en el sistema cardiovascular (Imagen 16).

Imagen 16: Clasificación de las RAM para los FAE en pacientes pediátricos por órganos ó sistemas afectados.



RESULTADOS Y ANÁLISIS

Dada la importancia que tiene la salud y el cuidado del paciente pediátrico, los médicos deben tomar en cuenta estos aspectos al momento de prescribir cualquier medicamento, aspectos tales como la concentración terapéutica requerida por el paciente, ajustar dosis en caso de ser necesario, las vías de administración disponibles, de igual manera evaluar el costo del tratamiento para evitar costos excesivos tanto a los familiares como a la Institución.⁴⁶

Un hecho bien conocido en la actualidad es que la morbilidad deriva del uso clínico de los medicamentos y que en gran medida pueden ser evitables y prevenibles. La detección de los acontecimientos adversos que son prevenibles, especialmente aquellos que causan daño en la salud del paciente son causados por fallos en la prescripción de medicamentos que ocurren en la atención primaria y en la especializada, sin embargo, en nuestro país son escasos los estudios realizados para su prevención, por lo tanto es necesaria la difusión de la importancia que tiene la farmacovigilancia en las instituciones de salud y la colaboración de médicos para facilitar la detección de reacciones adversas y prevenirlas.⁴⁷

3.2 IF EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA.

Se detectó un total de 89 IF (con el uso del Anexo 5, Epocrates Online Free® y Micromedex®) se encontraron que 89 casos corresponden a un tratamiento fuera de los niveles terapéuticos por lo tanto se clasificaron como IFC.

La identificación de IFC se llevó a cabo mediante la revisión de los expedientes clínicos y verificando los estudios de laboratorio, en los cuales a su vez las IFC se clasificaron en interacciones de biotransformación porque están asociadas a alteraciones en la función enzimática, especialmente de enzimas hepáticas biotransformadoras, destacándose el grupo de Citocromo P450; ya que constituye el mayor complejo enzimático involucrado en el metabolismo de los fármacos en el organismo, al jugar un papel fundamental en la fase oxidativa del metabolismo. Algunos de estos fármacos tienen la capacidad de aumentar o disminuir la actividad de las enzimas (fenómenos conocidos como inducción enzimática e inhibición enzimática, respectivamente).

RESULTADOS Y ANÁLISIS

Las IFC se presentan en la Tabla 18, al identificar las IFC se obtuvo que de las 89 IFC, el 24.72% (22 casos) son por depresión del SNC, el 8.99% (8 casos) por niveles altos de DFH, el 6.74% (6 casos) por niveles bajos de AVP principalmente (Tabla 18).

Tabla 18: Frecuencia de las IFC presentadas en la población de estudio.

INTERACCIÓN	CANTIDAD	FRECUENCIA RELATIVA	ACUMULADO
ARRITMIAS	1	1.12	1.12
CONVULSIONES	2	2.25	3.37
DEPRESIÓN RESPIRATORIA	2	2.25	5.62
DEPRESIÓN SNC	22	24.72	30.34
HIPERAMONEMIA	2	2.25	32.58
HIPOCALEMIA	3	3.37	35.96
HIPOMAGNESEMIA	1	1.12	37.08
HIPONANTREMIA	3	3.37	40.45
HIPOTENSIÓN	2	2.25	42.70
METAHEMOGLOBINEMIA	3	3.37	46.07
NEFROTOXICIDAD	2	2.25	48.31
NIVELES BAJOS DE AVP	6	6.74	55.06
NIVELES ALTOS DE AVP	3	3.37	58.43
NIVELES ALTOS DE CBZ	1	1.12	59.55
ARRITMIAS	1	1.12	1.12
CONVULSIONES	2	2.25	3.37
DEPRESIÓN RESPIRATORIA	2	2.25	5.62
DEPRESIÓN SNC	22	24.72	30.34
HIPERAMONEMIA	2	2.25	32.58
HIPOCALEMIA	3	3.37	35.96
HIPOMAGNESEMIA	1	1.12	37.08
HIPONANTREMIA	3	3.37	40.45
HIPOTENSIÓN	2	2.25	42.70
METAHEMOGLOBINEMIA	3	3.37	46.07
NEFROTOXICIDAD	2	2.25	48.31
NIVELES BAJOS DE AVP	6	6.74	55.06
NIVELES ALTOS DE AVP	3	3.37	58.43
NIVELES ALTOS DE CBZ	1	1.12	59.55
NIVELES ALTOS DE CZP	1	1.12	60.67
NIVELES ALTOS DE DIAZEPAM	1	1.12	61.80
NIVELES BAJOS DE DFH	1	1.12	62.92
NIVELES ALTOS DE DFH	8	8.99	71.91
NIVELES ALTOS DE PARACETAMOL	5	5.62	77.53
NIVELES ALTOS DE RISPERIDONA	2	2.25	79.78
NIVELES BAJOS DE BUPRENORFINA	3	3.37	83.15
NIVELES BAJOS DE FENOBARBITAL	2	2.25	85.39
NIVELES BAJOS DE FUROSEMIDA	1	1.12	86.52
NIVELES BAJOS DE HIDROCORTISONA	1	1.12	87.64

RESULTADOS Y ANÁLISIS

Tabla 18: Frecuencia de las IFC presentadas en la población de estudio continuación.

INTERACCIÓN	CANTIDAD	FRECUENCIA RELATIVA	ACUMULADO
NIVELES BAJOS DE MIDAZOLAM	1	1.12	88.76
NIVELES BAJOS DE OXC	2	2.25	91.01
NIVELES BAJOS DE PREDNISONA	1	1.12	92.13
NIVELES BAJOS DE TPM	1	1.12	93.26
PROLONGACIÓN DE QT	2	2.25	95.51
SANGRADO GASTROINTESTINAL	1	1.12	96.63
SINDROME NEUROLEPTICO MALIGNO	1	1.12	96.75
SINDROME SEROTONINERGICO	2	2.25	100.00

La depresión del SNC, es la disminución de las funciones del sistema nervioso central, lo que conlleva: deterioro de la coordinación motora, prolongación del tiempo de reacción, deterioro de la memoria reciente, reducción de las inhibiciones y el sentimiento de vergüenza y reducción de la ansiedad. Lo producen sustancias tales como los FAE y los hipnóticos. Éstas actúan disminuyendo la cantidad de neurotransmisores liberados en el impulso nervioso y, por lo general, deprimiendo la respuesta postsináptica, la movilidad de iones debido a la inducción o inhibición enzimática del CYP450.⁴⁸

Los FAE más utilizados en el INP, como ya se mencionó anteriormente, es el AVP y la DFH; en los niños a quienes se les administraba esta combinación de FAE se detectó niveles altos de DFH y niveles bajos de AVP; el aumento de las concentraciones plasmáticas del DFH es el resultado de la inhibición enzimática directa, ya que el DFH induce a las isoenzimas del CYP450 (CYP1A2, CYP2B, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4), el AVP inhibe a las isoenzimas del CYP450 (CYP2C19 y CYP3A4); en general cualquier fármaco que induzca las diferentes isoenzimas del CYP450 que contribuyen en el metabolismo del AVP producirá niveles plasmáticos bajos de éste, así mismo, cualquier fármaco que inhiba las diferentes isoenzimas del CYP450 que contribuyen en el metabolismo del DFH provocó concentraciones plasmáticas altas.

Es por esto que estas interacciones se tienen que poner en evidencia a los profesionales de la salud (médicos, enfermeras y químicos), ya que no toman en cuenta la combinación de estos FAE y por lo tanto no se presenta el efecto terapéutico, tratando de resolverlo con el aumento de la dosis del AVP y disminuir la dosis del DFH sin considerar que el efecto será siempre el mismo.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

A estas combinaciones de diferentes FAE y otros de diferentes grupos terapéuticos se puede deber la frecuencia de las IFC (Tabla 19).

Las IFC más frecuentes son las siguientes: DFH corresponde al 23.60% (21 casos), DFH/AVP corresponde al 14.61% (13 casos), AVP corresponde al 12.36% (11 casos), CBZ corresponde al 6.74% (6 casos), AVP/TPM, anfotericina B, buprenorfina, diazepam y risperidona correspondieron al 4.49% (4 casos).

Las principales IFC entre los FAE son los siguientes: AVP, DFH, TPM, OXC y CBZ con otro fármaco (AVP y DFH mencionados anteriormente), AVP/OXC, AVP/TPM, DFH/AVP (mencionado anteriormente) y DFH/OXC.

El TPM y OXC es un inhibidor de la isoenzima CYP2C19 y un inductor de la isoenzima CYP3A4. Por lo tanto, cualquier fármaco que induzca al CYP2C19 o inhiba al CYP3A4 la concentración plasmática será afectado.

La CBZ es un inductor de las isoenzimas CYP1A2, CYP2C2, CYP2C19 y CYP3A4. Cualquier fármaco que inhiba a estas isoenzimas afectará las concentraciones plasmáticas de los fármacos.

Las principales combinaciones de FAE que se identificaron son:

AVP/OXC: El AVP inhibe a las isoenzimas del CYP2C19 y CYP3A4, la OXC es un inhibidor de la isoenzima CYP2C19 y un inductor de la isoenzima CYP3A4. Por lo tanto, provocó bajas concentraciones plasmáticas de OXC y elevadas concentraciones plasmáticas de AVP.

AVP/TPM: El AVP inhibe a las isoenzimas del CYP2C19 y CYP3A4, el TPM es un inhibidor de la isoenzima CYP2C19 y un inductor de la isoenzima CYP3A4. Por lo tanto, provocó bajas concentraciones plasmáticas de TPM y elevadas concentraciones plasmáticas de AVP.

DFH/OXC: el DFH induce a las isoenzimas CYP1A2, CYP2B, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, la OXC es un inhibidor de la isoenzima CYP2C19 y un inductor de la isoenzima CYP3A4. Por lo tanto, provocó bajas concentraciones plasmáticas de DFH.

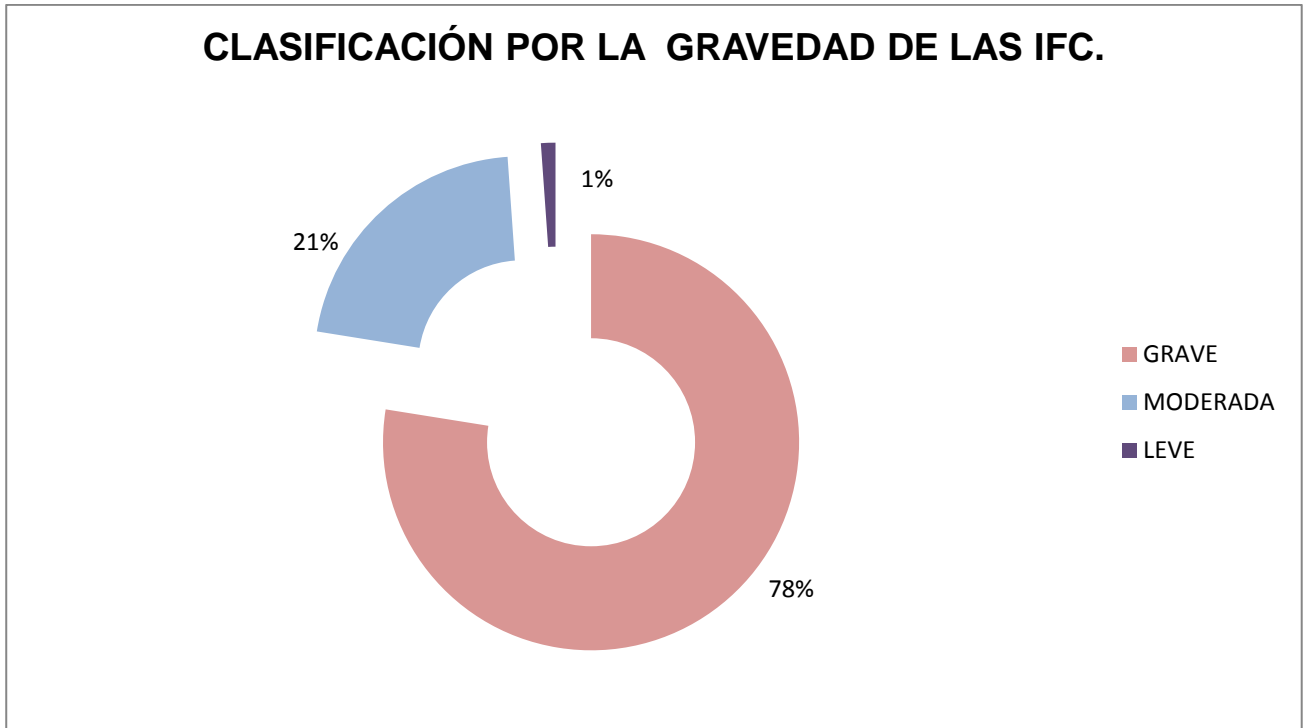
RESULTADOS Y ANÁLISIS

Tabla 19: Frecuencia de los fármacos antiepilépticos que presentaron IFC.

FARMACO(S)	NÚMERO DE INTERACCIONES	FRECUENCIA	ACUMULADO
ACICLOVIR	1	1.12	1.12
AVP	11	12.36	13.48
AVP/OXC	2	2.25	15.73
AVP/TPM	4	4.49	20.22
ANFOTERICINA B	4	4.49	24.72
BUPRENORFINA	4	4.49	29.21
CBZ	6	6.74	35.96
DEXAMETASONA/HALOPERIDOL	2	2.25	38.20
DIAZEPAM	4	4.49	42.70
DFH	21	23.60	66.29
DFH/AVP	13	14.61	80.90
DFH/OXC	3	3.37	84.27
FUROSEMIDA	3	3.37	87.64
OXC/CZP	3	3.37	91.01
PARACETAMOL	1	1.12	92.13
RISPERIDONA	4	4.49	96.63
TPM	1	1.12	97.75
TRAMADOL	2	2.25	100.00

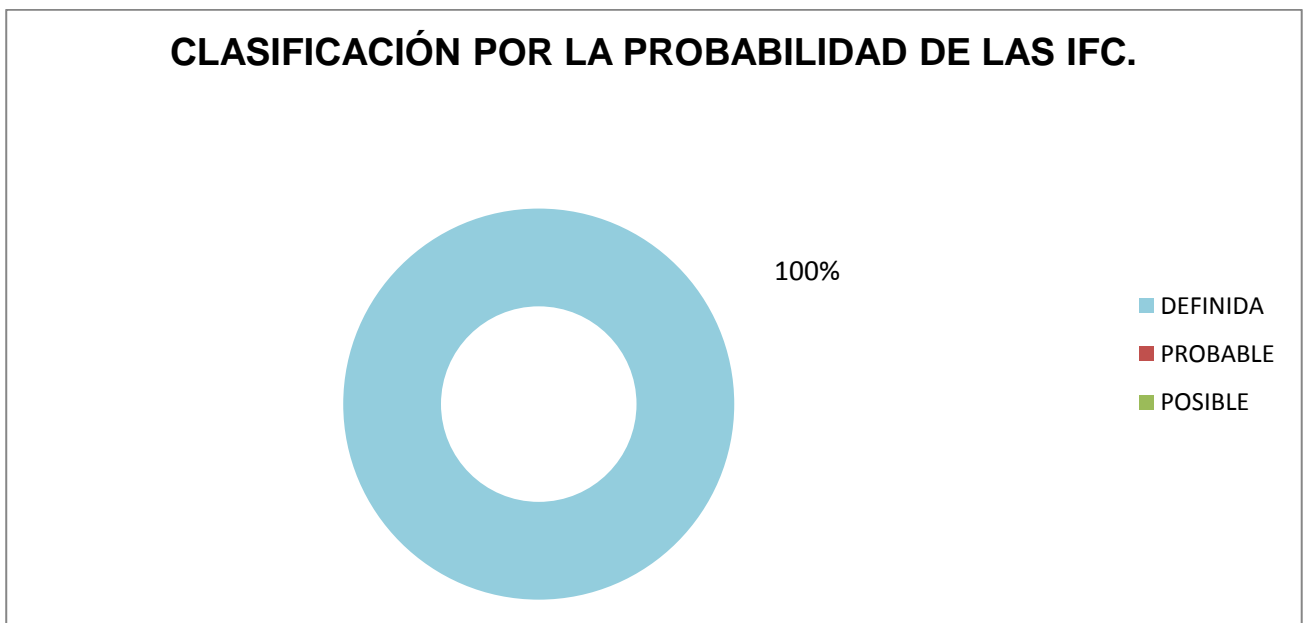
Se subclasificaron las IFC por gravedad, probabilidad, categoría y órgano o sistema afectado; se obtuvo la frecuencia de las IFC por gravedad de la interacción en este aspecto se encontró que el 78% (69 casos) son graves, ya que causaron en los pacientes riesgo para la vida, hospitalizaciones, incapacidad permanente o una intervención quirúrgica para evitar la muerte. El 21% (19 casos) son moderadas, porque se cambió o se interrumpió la farmacoterapia. Finalmente el 1% (1 caso) fueron leves, ya que no se tuvo la necesidad de cambiar la farmacoterapia de los pacientes (Imagen 17).

Imagen 17. Frecuencia de las IFC clasificadas por gravedad.



También se subclasificaron las IFC de acuerdo a la probabilidad, en este caso la información se obtuvo a partir de las bases de datos Epocrates Online Free® y Micromedex®, las cuales tienen información documentada de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, por lo tanto, el 100% de las IFC son definidas (Imagen 18).

Imagen 18: Frecuencia de las IFC clasificadas por su probabilidad.

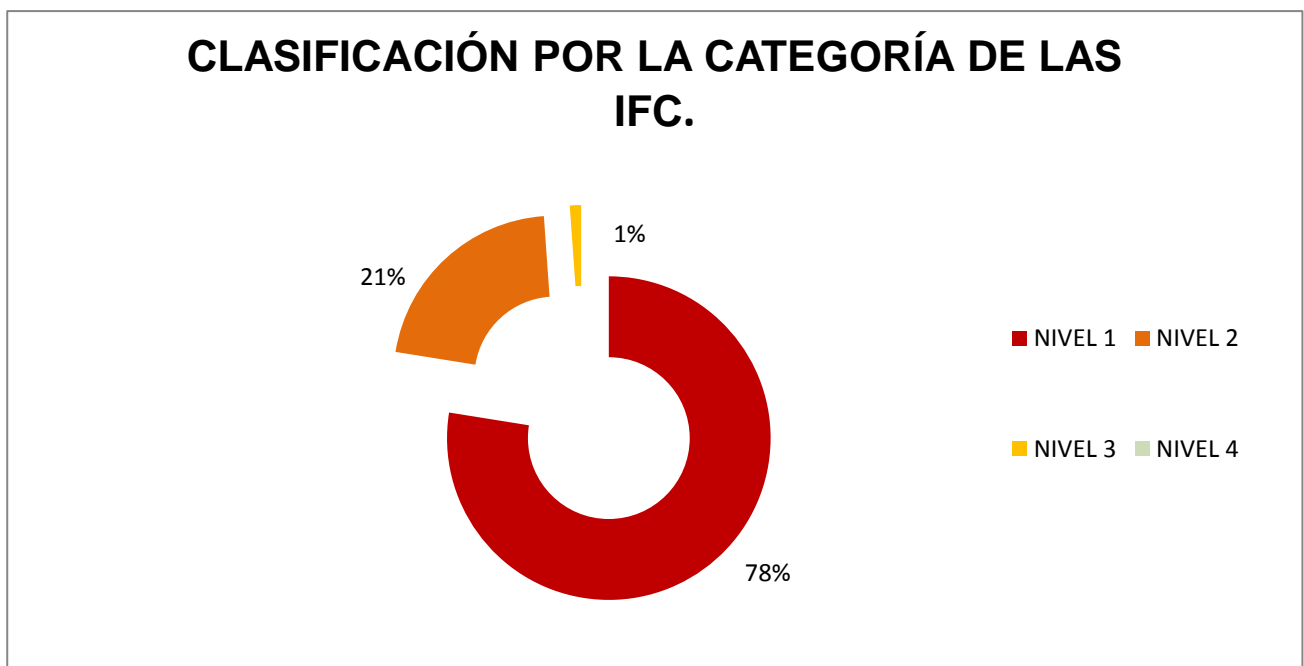


RESULTADOS Y ANÁLISIS

A partir de las combinaciones de la información sobre su gravedad y la probabilidad de las IFC, se subclasificaron por categoría, que están determinadas por niveles y colores.

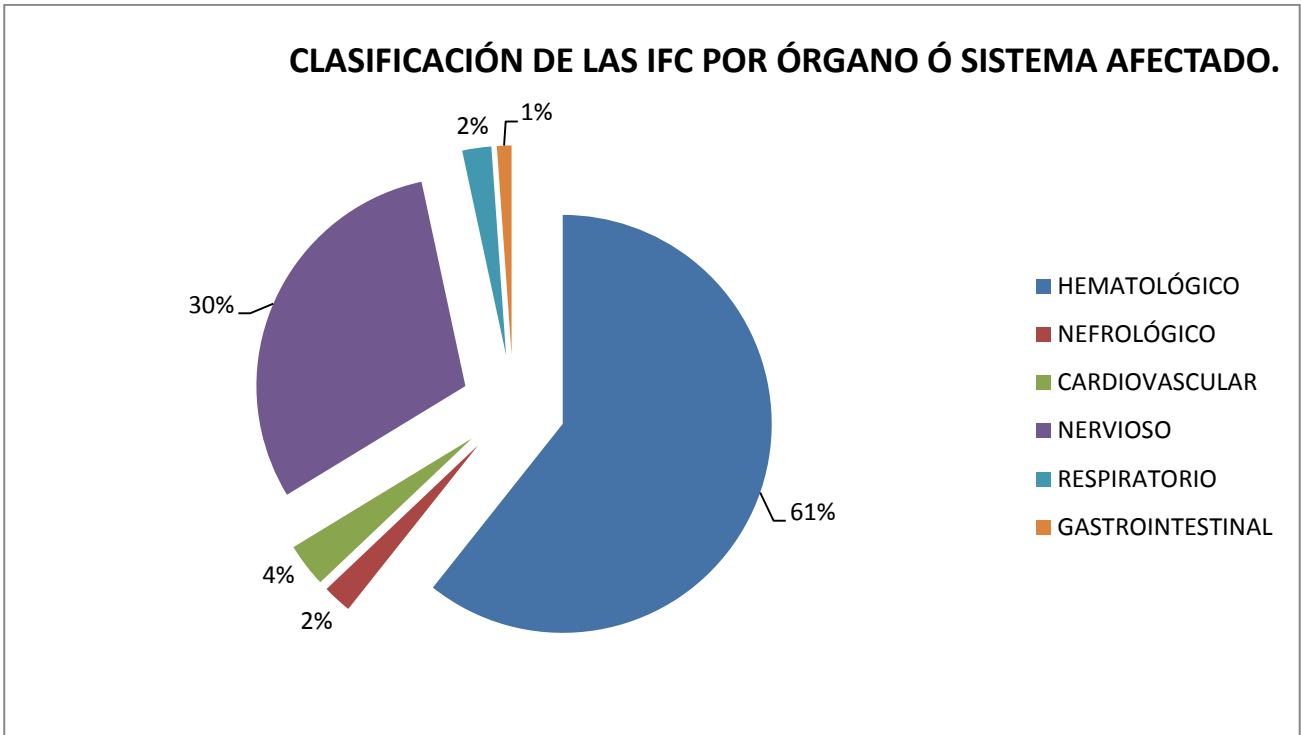
Se obtuvo que el 78% (69 casos) están en el nivel 1, es de riesgo muy alto (combinación grave y definida) de color rojo; el 21% (19 casos) en el nivel 2 con un riesgo alto (combinación moderada y definida) de color naranja; 1% (1 caso) está en el nivel 3 con un riesgo medio (combinación leve y definida) de color amarillo y el 0% en el nivel 4 con un riesgo bajo (ya que no se obtuvo ninguna probabilidad como posible) y es de color verde (Imagen 19).

Imagen 19. Frecuencia de las IFC clasificadas por categorías.



Por último se subclasificaron las IFC por órgano o sistema afectado, el que presentó más interacciones fue el sistema hematológico con el 61% (54 casos) debido a que los niños tienen enfermedades inmunológicas y por lo tanto son más susceptibles, el 30% (27 casos) corresponde al sistema nervioso ya que fueron niños en los que se les administraron FAE, el 4% (3 casos) se presentó en el sistema cardiovascular, el 2% (2 casos) en el sistema respiratorio y nefrológico y finalmente el 1% (1 caso) son del sistema gastrointestinal (Imagen 20).

Imagen 20. Frecuencia de las IFC clasificados por el órgano ó sistema afectado.



CAPÍTULO 4.

CONCLUSIONES.

CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES.

En el presente estudio se detectaron las RAM e IF a FAE que presentaron los pacientes pediátricos hospitalizados en el INP y que cuentan con el diagnóstico de epilepsia. Se evaluaron los seis FAE que más se utilizan y que fueron: ácido valproico (AVP), carbamazepina (CBZ), oxcarbazepina (OXC), difenilhidantoína (DFH), levetiracetam (LEV) y topiramato (TPM).

En la población pediátrica de estudio que corresponde a 100 pacientes, se detectaron varias SRAM a las cuales se les aplicó el Algoritmo de Naranjo (Tabla 2) dando un total de 125 RAM, así mismo, con ayuda del anexo 5 se pudieron identificar 89 IF. De estos 100 pacientes pediátricos el 49% (49 casos) corresponden al género femenino y el otro 51% (51 casos) al género masculino. De los 100 pacientes incluidos, el 53% presentó una RAM y el 14% tuvo una IF, es importante destacar que hubo más RAM 28 casos (52.83%) entre el grupo de las niñas en comparación con los niños 25 casos (47.17%). Pero para las IF los resultados son inversos pues la frecuencia obtenida en el grupo de los niños indica que presentaron más IF con 9 casos (64.29%) mientras que en el de las niñas, los resultados fueron de 5 casos (35.1%).

De acuerdo a la clasificación de la epilepsia según la ILAE 1981, en el INP los principales diagnósticos de esta debido al origen de la descarga eléctrica fueron: el 20% son crisis parciales y 80% son crisis generalizadas.

Sobre la etiología de la epilepsia se encontró que el 90% es sintomática cuando las convulsiones aparecen asociadas a lesiones estructurales del cerebro, el 8% criptogénica cuando la etiología es desconocida y el 2% es idiopática cuando las convulsiones son el único síntoma de una enfermedad hereditario o genética.

Los FAE que causaron con mayor frecuencia RAM fueron principalmente AVP con 58 casos (46%) y DFH con 30 casos (24%), LEV con 16 casos (13%), OXC con 9 casos (7%), CBZ con 7 casos (6%) y TPM con 5 casos (4%).

Se identificaron 125 RAM y las que se presentaron con mayor frecuencia fueron: somnolencia 20 casos (16%), trombocitopenia 15 casos(12%), erupciones cutáneas 14 casos (11.2%), estreñimiento 9 casos (7.2%), neutropenia 8 casos (6.4%), alopecia 6

CONCLUSIONES

casos (4.8%), petequias, reflujo gastroesofágico, hiperamonemia, farmacodermia, acidosis metabólica y edema 4 casos correspondientes a cada RAM (3.2%).

Además derivado del análisis de causalidad se obtuvo que 81 casos (65%) de las reacciones adversas presentadas en los 100 pacientes se clasificaron dentro de la categoría probable, 37 casos (30%) en definida y 7 casos en posible (5%).

Al clasificar de acuerdo a la severidad de las RAM, el 49% (61 casos) corresponde a la categoría severa, el 22% (28 casos) en leve, 15% (19 casos) en moderado y 14% (17 casos) en grave.

Al clasificar las RAM por órgano ó sistema, se obtuvo que el 34% (43 casos) corresponden a reacciones hematológicas, el 31% (39 casos) en dermatológicas, el 18% (22 casos) a gastrointestinal, el 16% (20 casos) en sistema nervioso y el 1% (1 caso) en sistema cardiovascular.

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

Las 89 IF se clasificaron en IFC porque en los análisis clínicos los fármacos no estaban en niveles terapéuticos, el 24.72% (22 casos) son por depresión del SNC, el 8.99% (8 casos) por niveles altos de DFH y el 6.74% (6 casos) por niveles bajos de AVP principalmente.

Las principales frecuencias de IFC son las siguientes: DFH corresponde al 23.60% (21 casos), DFH/AVP corresponde al 14.61% (13 casos), AVP corresponde al 12.36% (11 casos), CBZ corresponde al 6.74% (6 casos), AVP/TPM, anfotericina B, buprenorfina, diazepam y risperidona correspondieron al 4.49% (4 casos).

A su vez se subclasificaron las IFC por gravedad, probabilidad, categoría y órgano ó sistema afectados; encontrando los siguientes resultados, que el 78% (69 casos) son graves, el 21% (19 casos) son moderadas y el 1% (1 caso) fueron leves.

CONCLUSIONES

Para determinar la probabilidad de las IFC se usaron las bases de datos Epocrates Online Free® y Micromedex®, las cuales tienen información documentada de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, por lo tanto, el 100% de las IFC son definidas.

También se clasificaron por categorías donde el 78% (69 casos) están en el nivel 1, el cual es de riesgo muy alto (combinación grave y definida) de color rojo; el 21% (19 casos) en el nivel de 2 riesgo alto (combinación moderada y definida) de color naranja; el 1% (1 caso) en el nivel 3 de riesgo medio (combinación leve y definida) de color amarillo y el 0% está en el nivel 4 riesgo bajo (ya que no se tuvo ninguna probabilidad como posible) es de color verde.

Los órganos ó sistemas afectados, con más efecto por las IFC fueron: el sistema hematológico con el 61% (54 casos), el sistema nervioso con el 30% (27 casos), el sistema cardiovascular con el 4% (3 casos), el sistema respiratorio y nefrológico con el 2% (2 casos), y finalmente el sistema gastrointestinal con el 1% (1 caso).

En todos los medicamentos, los beneficios vienen a compensar la posibilidad de efectos perniciosos. Es posible minimizar éstos con un uso racional de medicamentos seguros, eficaces y de calidad y procurando que a la hora de tomar decisiones terapéuticas se tengan en cuenta las expectativas y preocupaciones por el paciente.

Cumplir esto equivale a:

- ❖ Servir a la salud pública y promover la confianza de los pacientes en los medicamentos que están utilizando, confianza que puede hacerse extensiva a los servicios de salud en general.
- ❖ Lograr que se anticipen y gestionen los riesgos asociados al uso de fármacos.
- ❖ Proporcionar a las autoridades la información necesaria para corregir las recomendaciones sobre el uso de los medicamentos.
- ❖ Mejorar la comunicación entre los profesionales de la salud y en general para el público.
- ❖ Formar a los profesionales de la salud para que entiendan la eficacia y los riesgos de los medicamentos que prescriben.

Finalmente se cumplieron los objetivos planteados para esta tesis ya que se obtuvo mucha información, de la cual se generó una base de datos. Se informó al personal de salud para prevenir las RAM y las IF asociadas al uso de FAE, esperando que estas se disminuyan y evite la estancia hospitalaria y muertes para los pacientes.

TANYA ALEJANDRA GARCÍA BERNAL

CAPÍTULO 5.

RECOMENDACIONES

CAPÍTULO 5. RECOMENDACIONES.

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

Con base en el estudio realizado, se considera importante mantener un sistema en el cual se detecten RAM e IF a nivel hospitalario, ya que de esta manera se podrá contar con más información sobre los FAE y de los medicamentos que se comercialicen en el país.

El presente trabajo tuvo criterios de inclusión generales, por lo que, puede tener buena utilidad como referencia general para este tipo de estudios epidemiológicos.

Para trabajos posteriores se recomienda estrechar los criterios de exclusión y ampliar los criterios de inclusión para obtener resultados concretos, si se desea estudiar cierto tipo de pacientes, en función de su diagnóstico o edad.

ANEXOS

1 FORMATO PARA EL AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS (COFEPRIS).

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COFEPRIS-04-017 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS



No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)

NO. RUPA

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS.
 LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA

1.- AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.		
No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)	No. DE NOTIFICACIÓN (general)	No DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)

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


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

4.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO		
NOMBRE GENÉRICO	DENOMINACIÓN DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR
NÚMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSIS
VIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN INICIO TERMINO	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
	_____ DÍA MES AÑO DÍA MES AÑO	
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿CUÁNTO? _____		
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿CUÁL? _____		
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO. ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE

5.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE					
MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS		MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO	TERMINO	
			DÍA MES AÑO	DÍA MES AÑO	

6.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA	
Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio	
7.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN	
NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL).	TELÉFONO
Fecha de recepción en el laboratorio (a) Día _____ Mes _____ Año _____	Informado en el período estipulado? (a) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
ORIGEN Y TIPO DEL INFORME	
LABORATORIO PRODUCTOR TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO <input type="checkbox"/> ESTUDIO ORIGEN: PROFESIONAL DE LA SALUD <input type="checkbox"/> PACIENTE <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/> HOSPITAL <input type="checkbox"/>	PROFESIONAL TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO ORIGEN: HOSPITAL <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/>
NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.	
(a) en caso de que el informante sea el Laboratorio productor (b) en caso de que el informante sea un Profesional.	
PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCIÓN TELEFÓNICA A LA CIUDADANÍA (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL	
INSTRUCTIVO DE LLENADO	
1.- AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.	
2.-DATOS DEL PACIENTE	
INICIALES DEL PACIENTE	Indicar las iniciales correspondientes al paciente (Iniciar con apellido paterno, materno y nombre)
FECHA DE NACIMIENTO	Indicar año, mes y día.
EDAD	En años. Si los afectados son niños menores de dos años debe expresarla en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
SEXO	Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
ESTATURA	Indicar la estatura del paciente en cm.
PESO	Indicar el peso del paciente en Kg.
3.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA	
INICIO DE LA REACCIÓN	Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento.
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA	Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tr
CONSECUENCIAS DEL EVENTO	Marcar con una "X" el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.
4.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO	
Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria, (en pediatría indicar la dosis por Kg. de peso). Señale la vía de administr	
5.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE	
Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Indicar en el motivo de la prescripción.	
6.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA	
Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alérgias, embarazo.	
7.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN	
Nombre y dirección del Informante (laboratorio productor o Profesional). En caso de que el informante sea el laboratorio productor indicar los datos de este. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un período no mayor a 15 días después	
NOTA: Tiempo de envió: Evento serio de estudio clínico a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación. Evento no serio de estudio clínico al final del estudio. Aviso espontáneo serio, a más tardar 15 días hábiles posteriores a la detección.	

2 PNO PARA LA REALIZACIÓN DE LA FV.

 <p>Instituto Nacional de Pediatría</p>			LLENADO DEL FORMATO DE RAM		
Clave: FAV 03	Versión: 01	Vigente a partir de: 10/04/2014	Próxima revisión: 01/01/2015	Sustituye a: Nuevo	Página: 1 de 6

1. OBJETIVO:

Establecer los lineamientos y metodología de llenado del Aviso de Sospecha de Reacciones Adversas de Medicamentos (SRAM) poder llevar a cabo la recepción y el buen manejo de todas las Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) que se generen y se tenga conocimiento por parte del Área de Farmacotecnia del Laboratorio de Farmacología del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

2. ALCANCE:

Este Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) debe ser aplicado y ejecutado por todo el personal de profesional de la salud del Área de Farmacotecnia del Laboratorio de Farmacología del INP.

3. RESPONSABILIDADES:


El profesional de salud que tenga relación alguna con el Área de Farmacotecnia tiene la responsabilidad de llenar el reporte de SRAM/Eventos Adversos (EA) y proporcionarlos al jefe del Área de Farmacotecnia.

4. PROCEDIMIENTO:

- 4.1. Los formatos que tengan relación alguna con Farmacovigilancia estarán en electrónico dentro de la carpeta de Farmacovigilancia dentro de la computadora del Área de Farmacotecnia, la carpeta se encuentra en: Mis documentos, Tuberculosis, Farmacovigilancia.
- 4.2. El formato del Aviso de SRAM es un formato proporcionado por la COFEPRIS y es bastante amigable para su llenado, como se puede ver en el formato FAV 03 F-01, por lo que solo se explica a grandes rasgos los módulos que contiene este formato.
- 4.3. El Área de Farmacotecnia no cuenta con un formato interno y solo se basa en el formato proporcionado por la COFEPRIS, por lo que se puede obtener un duplicado en caso de que el paciente esté siendo evaluado en un protocolo y el reporte sea necesario enviarlo al Centro Institucional de Farmacovigilancia (CI) o Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).
- 4.4. En el formato se pueden agregar los documentos necesarios como anexo que ayuden a la determinación de la Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).
- 4.5. El formato consta de 7 módulos los cuales deben ser llenados lo mejor posible para la evaluación de las RAM.
 - 4.5.1 El primer módulo consta de números de notificación de acuerdo a lo establecido en la institución, en este caso el número de notificación puede variar dependiendo la

Revisó: Fecha: Nombre: MTGR Firma: Puesto: TESISTA	Revisó: Fecha: Nombre: GBTA Firma: Puesto: TESISTA	Autorizó: Fecha: Nombre: EHG Firma: Puesto: Inv. en C. M. "C"
--	--	---

TANYA ALEJANDRA GARCÍA BERNAL

 Instituto Nacional de Pediatría			LLENADO DEL FORMATO DE RAM		
Clave: FAV 03	Versión: 01	Vigente a partir de: 10/04/2014	Próxima revisión: 01/01/2015	Sustituye a: Nuevo	Página: 2 de 6


investigación que se esté llevando a cabo; es decir, sirve de control interno para el manejo de las SRAM y RAM.

- 4.5.2 El segundo módulo se enfoca en los datos del paciente, Cabe destacar que es de suma importancia respetar la confidencialidad del paciente, por lo que, se debe de registrar las iniciales del paciente empezando por apellido paterno, materno y nombre (s). Se debe registrar la fecha de nacimiento con números, así como la edad, la estatura y el peso al momento de ocurrir la SRAM.
- 4.5.3 El tercer módulo corresponde a datos de la SRAM, donde se debe plasmar la fecha de inicio de la reacción en números como lo marca el PNO ADM 03 "Buenas Prácticas de Documentación". Se debe plasmar una descripción lo más concisa pero descriptiva sobre la SRAM. Además se debe marcar con una "X" el resultado obtenido después de que sucedió la reacción y cuál fue el resultado final.
- 4.5.4 El cuarto bloque corresponde a la información sobre el medicamento sospechoso, el cual debe tener integrada la siguiente información:
- 4.5.5 Nombre genérico y distintivo del medicamento así como el laboratorio que lo produce. El número de lote, fecha de caducidad y dosis en Kg/peso. Señalar la vía de administración (utilizar IM para intramuscular, VO para vía oral, IV vía intravenosa, SC subcutánea), así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción. Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento.
- 4.5.6 Posteriormente se debe marcar con una X información sobre la evolución de la reacción con el medicamento.
- 4.5.7 En el módulo 5 se debe registrar la Farmacoterapia concomitante, en caso de requerirlo se puede utilizar los anexos necesarios.
- 4.5.8 En el módulo 6 se deben anotar los datos importantes de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo.
- 4.5.9 En el módulo 7 se debe colocar la información de procedencia del notificador, el cual por motivos del Área de Farmacotecnia este deberá ser el responsable y siempre dará su visto bueno antes de mandar la notificación al CI o CNFV.

5. En caso de que no se pueda mandar al CI las notificaciones y si el responsable del Área de Farmacotecnia así lo solicita se podrá mandar directamente la notificación en línea:
<http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Formato-en-Linea.aspx>

Revisó: Fecha: Nombre: MTGR Firma: Puesto: TESISTA	Revisó: Fecha: Nombre: GBTA Firma: Puesto: TESISTA	Autorizó: Fecha: Nombre: EHG Firma: Puesto: Inv. en C. M. "C"
--	--	---

TANYA ALEJANDRA GARCÍA BERNAL

 Instituto Nacional de Pediatría			LLENADO DEL FORMATO DE RAM		
Clave: FAV 03	Versión: 01	Vigente a partir de: 10/04/2014	Próxima revisión: 01/01/2015	Sustituye a: Nuevo	Página: 3 de 6

6. Este formato como control interno del Área de Farmacotecnia servirá como notificación para el CI o CNFV según sea el caso, para ello se dispone de tiempos requeridos para su notificación.
- 6.1. Tanto para la notificación espontánea, así como en la atención médica y en los protocolos de investigación de fase IV / estudios clínicos de no intervención se tienen los mismo tiempos de notificación:
- 6.1.1. Graves (serio), en un periodo máximo de 15 días naturales a partir de su identificación.
- 6.1.2. En el caso de que se reporten tres casos iguales con el mismo medicamento y en el mismo lugar, deberán ser reportadas en un periodo no mayor a 24 horas o al siguiente día hábil.
- 6.1.3. No graves (leves, moderadas y severas) en un periodo máximo de 30 días naturales contados a partir de su identificación.
- 6.2. Siempre se debe conservar la copia del Aviso de SRAM para su posterior evaluación y para sus estudios del Área de Farmacotecnia.


7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

NOM-220-SSA1-2012. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia
 cofepris.gob.com.mx

8. ANEXOS

Revisó: Fecha: Nombre: MTGR Firma: Puesto: TESISTA	Revisó: Fecha: Nombre: GBTA Firma: Puesto: TESISTA	Autorizó: Fecha: Nombre: EHG Firma: Puesto: Inv. en C. M. "C"
--	--	---

TANYA ALEJANDRA GARCÍA BERNAL

 Instituto Nacional de Pediatría		LLENADO DEL FORMATO DE RAM			
Clave: FAV 03	Versión: 01	Vigente a partir de: 10/04/2014	Próxima revisión: 01/01/2015	Sustituye a: Nuevo	Página: 4 de 6



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS



No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)

No. RUPA

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS. LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA

1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS:

No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)	No. DE NOTIFICACIÓN (general)	No. DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)
---	-------------------------------	-----------------------------------

2 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		

3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:

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

4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:


NOMBRE GENÉRICO	DENOMINACIÓN DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR
NÚMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSIS
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
	INICIO TÉRMINO	
	DÍA MES AÑO DÍA MES AÑO	
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿CUÁNTO? _____		
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿CUÁL? _____		
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO. ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE

5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS						MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO			TÉRMINO			
			DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES	AÑO	

Revisó: Fecha: Nombre: MTGR Firma: Puesto: TESISISTA	Revisó: Fecha: Nombre: GBTA Firma: Puesto: TESISISTA	Autorizó: Fecha: Nombre: EHG Firma: Puesto: Inv. en C. M. "C"
--	--	---

TANYA ALEJANDRA GARCÍA BERNAL

 Instituto Nacional de Pediatría			LLENADO DEL FORMATO DE RAM		
Clave: FAV 03	Versión: 01	Vigente a partir de: 10/04/2014	Próxima revisión: 01/01/2015	Sustituye a: Nuevo	Página: 5 de 6

FAV 03 F-02 Formato 2 de 2

6 DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA:					
Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio					
7 PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN:					
NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL).					TELÉFONO
Fecha de recepción en el laboratorio (a) Día _____ Mes _____ Año _____		¿Informado en el periodo estipulado? (a) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
ORIGEN Y TIPO DEL INFORME					
LABORATORIO PRODUCTOR			PROFESIONAL		
TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO <input type="checkbox"/> ESTUDIO			TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO		
ORIGEN: PROFESIONAL DE LA SALUD <input type="checkbox"/> PACIENTE <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/> HOSPITAL <input type="checkbox"/>			ORIGEN: HOSPITAL <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/>		
NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.					


(a) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA AL LABORATORIO PRODUCTOR.
 (b) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA UN PROFESIONAL.

LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL ¿ESTÁ DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS? SI NO

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL CENTRO DE CONTACTO CIUDADANO (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-386-24-66 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2393, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.

Revisó: Fecha: Nombre: MTGR Firma: Puesto: TESISTA	Revisó: Fecha: Nombre: GBTA Firma: Puesto: TESISTA	Autorizó: Fecha: Nombre: EHG Firma: Puesto: Inv. en C. M. "C"
--	--	---

TANYA ALEJANDRA GARCÍA BERNAL


 Instituto Nacional de Pediatría			LLENADO DEL FORMATO DE RAM		
Clave: FAV 03	Versión: 01	Vigente a partir de: 10/04/2014	Próxima revisión: 01/01/2015	Sustituye a: Nuevo	Página: 6 de 6

FAV 01 F-03 FORMATO 3: DESCRIPCIÓN DE CAMBIOS

	Fecha:	Descripción del cambio:	Justificación:	Realizado por:	Aprobado por:
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					

Revisó: Fecha: Nombre: MTGR Firma: Puesto: TESISTA	Revisó: Fecha: Nombre: GBTA Firma: Puesto: TESISTA	Autorizó: Fecha: Nombre: EHG Firma: Puesto: Inv. en C. M. "C"
--	--	---

TANYA ALEJANDRA GARCÍA BERNAL

 Instituto Nacional de Pediatría			VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD Y DETECCIÓN DE DUPLICIDAD		
Clave: FAV 04	Versión: 01	Vigente a partir de: 10/04/2014	Próxima revisión: 01/01/2015	Sustituye a: Nuevo	Página: 1 de 3

9. OBJETIVO:

Establecer criterios de clasificación de la causalidad de las Sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos (SRAM) para poder llevar a cabo la recepción y el buen manejo de todas las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) así como todas las detecciones de duplicidad que se generen y se tenga conocimiento por parte del Área de Farmacotecnia del Laboratorio de Farmacología del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

10. ALCANCE:

Este Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) debe ser aplicado y ejecutado por todo el profesional del área de salud del Área de Farmacotecnia del Laboratorio de Farmacología del INP.

11. RESPONSABILIDADES:

El profesional de salud que tenga relación alguna con el Área de Farmacotecnia tiene la responsabilidad de clasificar las diferentes SRAM y RAM para posteriormente proporcionarlos al jefe del Área de Farmacotecnia.

12. PROCEDIMIENTO

12.1. Es importante como se observa dentro del PNO FAV 02 "Clasificación de SRAM, RAM y Eventos Adversos (EA)" conocer la causalidad para lo que se puede recurrir en este caso al Algoritmo de Naranja. En donde se realizan preguntas concretas (basadas en las mismas definiciones de causalidad) y puntúa las respuestas. Los puntos correspondientes a cada pregunta se suman y la puntuación total se utiliza como indicador de la probabilidad de que una RAM haya sido ocasionada por el medicamento sospechoso.

12.2. Como se observa en el anexo FAV 04 F-01 las preguntas deben marcarse y al final se debe asignar una puntuación que ayuda a clasificar las RAM de acuerdo a su causalidad.


12.3. El Algoritmo de Naranja debe de anexarse dentro del Formato de Aviso de SRAM con el resultado pertinente.

12.4. Junto con esta información se deberá tener dentro de una carpeta siempre guardados todos los formatos llenados por paciente que estén dentro de un protocolo, para fines de los mismo es necesario evitar la duplicidad de las RAM.

13. La duplicidad en cuanto a la notificación de RAM puede ocurrir, pero es necesario monitorearlo, de esta manera se puede saber cuándo un paciente tiene una reaparición de la manifestación clínica o se le atribuye una misma RAM a diferentes medicamentos.

13.1. Las notificaciones deben estar resguardadas dentro de la carpeta que sea asignada para esta parte de los protocolos de investigación o para los pacientes en general.

Revisó: Fecha: Nombre: MTGR Firma: Puesto: TESISTA	Revisó: Fecha: Nombre: GBTA Firma: Puesto: TESISTA	Autorizó: Fecha: Nombre: EHG Firma: Puesto: Inv. en C. M. "C"
--	--	---

 Instituto Nacional de Pediatría			VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD Y DETECCIÓN DE DUPLICIDAD		
Clave: FAV 04	Versión: 01	Vigente a partir de: 10/04/2014	Próxima revisión: 01/01/2015	Sustituye a: Nuevo	Página: 2 de 3

- 1.1. Al ingresar un nuevo formato este debe ser comparado con los anteriores para evaluar de manera sistemática si no existe una duplicidad o si no se ha presentado una reacción parecida en el paciente anteriormente y de la cual esté enterado el Área.
- 1.2. Si es necesario se debe tener un formato electrónico con aquellas notificaciones que se hayan entregado anteriormente para facilitar su búsqueda y la detección de RAM por medio de filtros.


2. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

NOM-220-SSA1-2012. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.

3. ANEXOS

Revisó: Fecha: Nombre: MTGR Firma: Puesto: TESISTA	Revisó: Fecha: Nombre: GBTA Firma: Puesto: TESISTA	Autorizó: Fecha: Nombre: EHG Firma: Puesto: Inv. en C. M. "C"
--	--	---

TANYA ALEJANDRA GARCÍA BERNAL

 Instituto Nacional de Pediatría			VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD Y DETECCIÓN DE DUPLICIDAD		
Clave: FAV 04	Versión: 01	Vigente a partir de: 10/04/2014	Próxima revisión: 01/01/2015	Sustituye a: Nuevo	Página: 3 de 3

FAV 04 F-01: ALGORITMO DE NARANJO MODIFICADO

**ANEXO 1.
ALGORITMO DE NARANJO MODIFICADO.**

	Pregunta	Sí	No	No sabe	Puntuación
1	¿Existen estudios previos de esta reacción?	+1	0	0	
2	¿Apareció la reacción adversa después de la administración del medicamento?	+2	-1	0	
3	¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento o bien, se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
4	¿Aparece de nuevo la reacción cuando se administra el medicamento?	+2	-1	0	
5	¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0	
6	¿Aparece de nuevo la reacción al administrar un placebo?	-1	0	0	
7	¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0	
8	¿La reacción es más grave cuando se incrementa la dosis y menos severa cuando la dosis disminuye?	+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 la reacción adversa por alguna evidencia objetiva	+1	0	0	
SUMA DE PUNTOS TOTALES					
TIPO DE REACCIÓN ADVERSA					






Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:

TIPO DE REACCIÓN	PUNTUACIÓN
CIERTA O DEFINIDA	≥ 9
PROBABLE	5 – 8
POSIBLE	1 -4
DUDOSA	≤ 0

Revisó: Fecha: Nombre: MTGR Firma: Puesto: TESISTA	Revisó: Fecha: Nombre: GBTA Firma: Puesto: TESISTA	Autorizó: Fecha: Nombre: EHG Firma: Puesto: Inv. en C. M. "C"
--	--	---

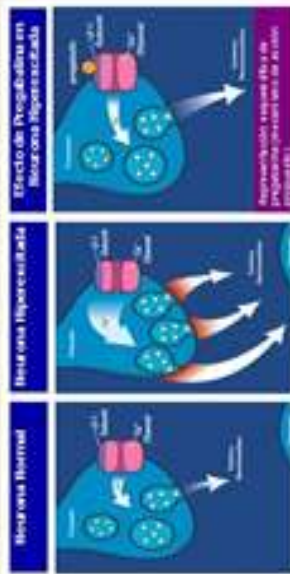
TANYA ALEJANDRA GARCÍA BERNAL

3 TRÍPTICOS DE INFORMACIÓN SOBRE LOS FAE.

<p>✓ Puede inducir el metabolismo de la warfarina o dicumarol lo que obliga a incrementar o incluso a doblar las dosis de los anticoagulantes.</p> <p>✓ Induce la isoenzima 2D6 del citocromo P450, la cual a su vez acelera el metabolismo del tramadol. Este efecto podría ser el responsable de un aumento de los efectos depresores de este analgésico. La acetazolamida puede ocasionar osteomalacia si se administra concomitantemente con carbamazepina, primidona o fenitoína. El mecanismo de esta interacción puede ser el aumento de excreción de calcio inducida por la acetazolamida.</p> <p>✓ Puede acelerar el metabolismo hepático de los siguientes fármacos: paracetamol, cevimeлина; corticosteroides sistémicos, cidoesporigina; doxiciclina; levobupivacaina; mebendazol; montelukast; quinidina; repaglinida; sildenafil; sildenafil; sirolimus; tacrolimus; y hormonas tiroideas.</p>		
<p>Reacciones Adversas</p>	<p>Hepáticas: caracterizadas por elevaciones de las enzimas hepáticas se han detectado ictericia hepatocelular, hepatitis o colestasis.</p> <p>Tracto digestivo: dolor abdominal, anorexia, constipación, diarrea xerostomía o sequedad de la faringe, así como glositis y estomatitis. Durante los 3 primeros meses de tratamiento puede aparecer hiponatremia.</p> <p>Cardiovasculares: incluyen bloqueo AV, arritmias cardíacas o exacerbación de las mismas, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, agravamiento de la hipertensión, síncope, tromboflebitis y linfadenopatías.</p> <p>Toxicidad hematológica: caracterizada por fiebre, faringitis, ulceraciones en la boca, equimosis o hemorragias. La incidencia de leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, eosinofilia, o porfiria.</p> <p>Dermatológicos: fotosensibilidad, alopecia, urticaria y alteraciones de pigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura, diaforesis y agravamiento del lupus eritematoso sistémico.</p> <p>Genitourinarias: retención aguda de orina, oliguria con elevación de la presión arterial, azoemia, insuficiencia renal e impotencia.</p> <p>Síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis tóxica epidérmica.</p>	
	<p>CARBAMAZEPINA</p> 	<p>TORRE DE INVESTIGACIÓN DEL INP. LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA</p>  

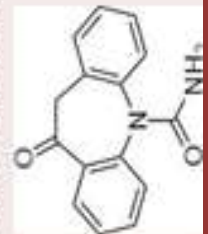
Mecanismo de acción

La carbamazepina estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales y reduce la propagación sináptica de los impulsos excitatorios. Su principal mecanismo de acción puede ser la prevención de descargas repetitivas de potenciales de acción dependientes de sodio en neuronas despolarizadas vía uso y el bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes.



Farmacocinética

Es un fármaco lipófilo que atraviesa la barrera hematoencefálica, y se encuentra presente en cantidades significativas en el líquido cefalorraquídeo, bilis, fluidos duodenales y saliva. También es capaz de atravesar la barrera placentaria, acumulándose en el feto. La carbamazepina se excreta en la leche materna alcanzándose unos niveles del 60% de los niveles maternos.



Indicaciones y Posología

Tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas o de las convulsiones parciales simples o complejas

Niños de 6 a 12 años: inicialmente 100 mg por vía oral dos veces al día (o 10 mg/kg/día administrados en dos veces. Estas dosis se deben aumentar en 100 mg/día a intervalos de 1 semana hasta alcanzar la máxima respuesta terapéutica. La dosis máxima se debe repartir en 3 o 4 administraciones. La dosis usual de mantenimiento es de 15 a 30 mg/kg/día no recomendándose pasar de los 1000 mg/día

Niños de < 6 años: inicialmente de 10 a 20 mg/kg/día divididos en 2 a 4 administraciones. Las dosis se pueden aumentar a intervalos de una semana hasta alcanzar las dosis óptimas. La mayor parte de los pacientes responden a dosis por debajo de los 35 mg/kg/día.

Contraindicaciones y Precauciones

No está recomendada para el tratamiento del pequeño mal (ausencias), ni en el tratamiento de convulsiones atónicas o mioclónicas. Debe ser prescrita con precaución en pacientes con historia de desórdenes hematológicos, hipersensibilidad o reacciones adversas a la carbamazepina.



Interacciones

- ✓ Los fármacos inductores de la isoenzima CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de la carbamazepina (pioglitazona, rifampina, rifabutina, rifapentina, y troglitazona).
- ✓ Las fenotiazinas y el tiotixeno pueden incrementar los efectos depresores del sistema nervioso central producidos por la carbamazepina y reducir el umbral convulsivo.
- ✓ Los fármacos inhibidores de la isoenzima hepática CYP3A4 pueden reducir el metabolismo de la carbamazepina, aumentando sus niveles plasmáticos.
- ✓ Algunos de estos fármacos inductores son la cimetidina, claritromicina, daifopristina/quinupristina, danazol, disulfiram, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, isoniazida, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, miconazol, mifepristona, niacina, omeprazol, quinidina, quinina, y troleandomicina.
- ✓ Puede acelerar el metabolismo hepático de un buen número de fármacos psicoactivos, siendo algunos de ellos: alprazolam, barbitúricos, bupropion, citalopram, donepezilo, estazolam, reboxetina, ropinirol, antidepresivos tricíclicos, zaleplon, clozapina, haloperidol, o risperidona.
- ✓ No se debe administrar concomitantemente con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Pueden producirse crisis hipertensivas, convulsiones, coma y/o colapso circulatorio si se administran al mismo tiempo.

Reacciones Adversas

Cardiovascular: Reacciones cardiotoxícas graves con depresión de la conducción y fibrilación ventricular.

Digestivo: Náusea, vómito, estreñimiento, daño hepático.

Sistema nervioso: Depresión del SNC, nistagmo, ataxia, lenguaje titubeante, coordinación disminuida, confusión mental, vértigo, insomnio, nerviosismo, cefaleas.

Dermatológico: Rash cutáneo morbiliforme o escarlatina, irritación local y necrosis.

Hematológicas: hipotensión, trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia, y linfadenopatía. Hiperplasia gingival y enfermedad de Peyronie.



DIFENILHIDANTOINA



Fase tónica



Fase clónica



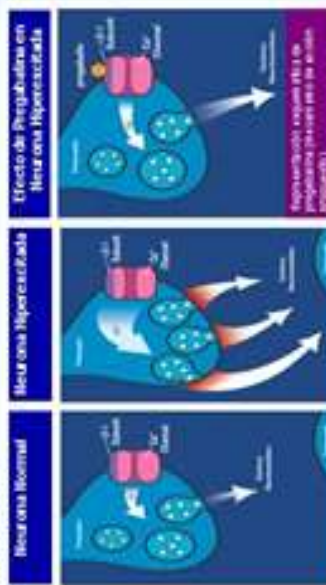
#ADAM

**TORRE DE INVESTIGACIÓN
DEL INP.
LABORATORIO DE
FARMACOLOGÍA**



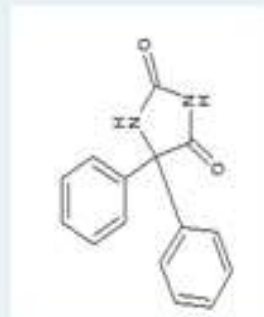
Mecanismo de acción

La difenilhidantoina inhibe la propagación de la actividad convulsivante en la corteza motora cerebral: estabiliza el umbral promoviendo la difusión de sodio desde las neuronas. También es antiarrítmico, al estabilizar las células del miocardio.



Farmacocinética

La difenilhidantoina se une a las proteínas en especial a la albúmina en un 90%. La concentración en LCR es similar a la plasmática; 95% de la fenitoina se metaboliza en el retículo endoplasmático liso hepático y el metabolito más abundante es inactivo.



Indicaciones y Posología

Crisis epilépticas parciales simples o complejas y crisis generalizadas de tipo tónico, clónico o tónico-clónico. Niños: 5 mg/kg/día en 2-3 dosis iguales, máx. 300 mg/día.
Crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales simples o complejas; tto. del status epiléptico tipo tónico-clónico. Neonatos y niños pequeños: dosis de carga, 15-20 mg/kg a velocidad < 1-3 mg/kg/min (máx. 50 mg/min.); mantenimiento, 5 mg/kg/24 h.

Prevención de convulsiones en neurocirugía. Neonatos y niños pequeños: dosis de carga, 15 mg/kg/24 h y mantenimiento, 5 mg/kg/24 h.

Contraindicaciones y Precauciones

Hipersensibilidad a hidantoínas, bradicardia inusual, bloqueo sinoauricular, bloqueo A-V de 2º y 3º grado de Adams-Stokes. No administrar vía IM. Controlar constantes vitales y ECG durante la infusión.



Interacciones

- ❖ Niveles séricos aumentados por: cloranfenicol, dicumarol, disulfiram, tolbutamida, isoniazida, fenilbutazona, salicilatos, clordiazepóxido, fenotiazinas, diazepam, estrógenos, etosuximida, halotano, metilfenidato, sulfonamidas, trazodona, antagonistas H₂, amiodarona, fluoxetina y succinimidas.
- ❖ Niveles séricos disminuidos por: carbamazepina, reserpina, diazóxido, ácido fólico y sucralfato.
- ❖ Niveles séricos aumentados o disminuidos por: fenobarbital, ácido valproico y valproato sódico.
- ❖ Riesgo de convulsiones con: antidepresivos tricíclicos.
- ❖ Depresión cardíaca excesiva con: lidocaína.
- ❖ Disminuye eficacia de: corticosteroides, anticoagulantes cumarínicos, anticonceptivos orales, quinidina, vit. D, digitoxina, rifampicina, doxiciclina, estrógenos, furosemida y teofilina.
- ❖ Potencia depresión del SNC de: alcohol y otros depresores del SNC.
- ❖ Lab: interfiere en pruebas de metirapona, dexametasona, yodo unido a proteínas, glucosa, fosfatasa alcalina y GGT.



Reacciones Adversas

Molestias gastrointestinales: Dolor, Náuseas, Dolor Abdominal, Estreñimiento y Diarrea.

Hematológicas: Incremento de peso, cambios en test hepáticos, Trombocitopenia, Alopecia (transitorio, relacionado con dosis), Hiponatremia, Hiperamonemia, Amenorrea, Ovario Poliquístico, Anemia Aplásica, Eritema multiforme.

Hepáticas: Hepatotoxicidad (principalmente en niños).

Nervioso: Somnolencia, Temblor y visión Borrosa.

Dermatológica: Edema parestesias, Petequias /Equimosis, fotosensibilidad, síndrome de Stevens –Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET).



TORRE DE INVESTIGACIÓN DEL INP. LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA



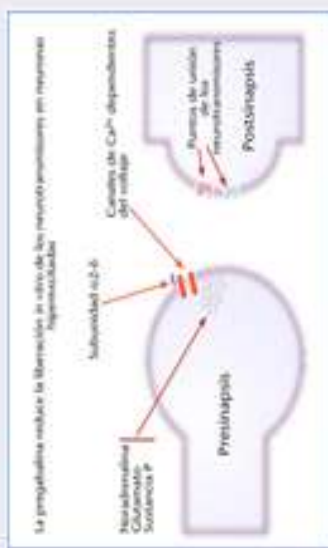
ÁCIDO VALPROICO



Figura 1. A) De edema; B) de edema; C) de edema; D) de edema. (1) Edema facial, (2) Edema facial, (3) Edema facial, (4) Edema facial. (1) Edema facial, (2) Edema facial, (3) Edema facial, (4) Edema facial.

Mecanismo de acción

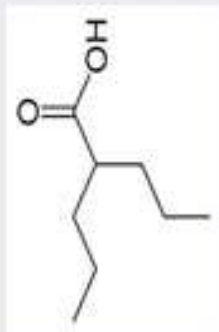
El ácido valproico aumenta los niveles cerebrales de GABA, disminuye los de aminoácidos excitadores y modifica la conductancia del potasio.



Farmacocinética

Se absorbe con rapidez y por completo después de su administración oral. Alcanza una concentración plasmática máxima al cabo de 1 a 4 horas, aunque se puede retardar si viene en comprimidos entericos o si se ingiere con alimentos.

Casi todo el valproato (95%) sufre metabolismo hepático; menos del 5% se excreta sin cambios. La vida media del fármaco es de casi 15 horas, pero se reduce en los pacientes que toman otros antiépilépticos.



Indicaciones y Posología

Como monoterapia para el tratamiento de epilepsias:
 Niños menores de 12 años:
 Se debe comenzar con una dosis de 15-45 mg/Kg/día. Si este medicamento se usa en conjunto con otros antiépilépticos la dosis para a dultos debe ser 10 -30 mg/Kg/día para comenzar y luego aumentar la dosis a intervalos de 5 -10 mg/Kg/día según su médico indique.
 Para el tratamiento de manías se comienza con una dosis de 750 mg. dividida en pequeñas dosis ingeridas en dos o más tomas al día. La dosis máxima diaria recomendada es de 60mg/Kg/día
 Para la profilaxis de migrañas en adultos la dosis debe ser 250 mg dos veces al día la cual puede ser aumentada si su doctor así lo determina hasta 1000 mg. diarios.

Contraindicaciones y Precauciones

Hipersensibilidad, hepatitis aguda o crónica, antecedente personal o familiar de hepatitis grave, porfiria hepática, hepatopatía previa o actual y/o disfunción grave del hígado o páncreas, trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados o del ciclo de la urea.



Interacciones

Potencia efecto de: neurolépticos, IMAO, antidepresivos y benzodiazepinas.
 Aumenta concentraciones plasmáticas de: fenobarbital, fenitoina libre, primidona, carbamazepina, lamotrigina, zidovudina, nimodipino, etosuximida, felbamato.
 Concentraciones séricas disminuidas por: fenitoina, fenobarbital, carbamazepina.
 Concentraciones séricas aumentadas por: felbamato, cimetidina, fluoetina, entromicina.
 Riesgo de hemorragia con: anticoagulantes, AAS.
 Riesgo de convulsiones con: mefloquina.
 Controlar concentraciones (de ambos) con: litio.
 Toxicidad hepática exacerbada por: alcohol.
 Ajustar dosis con: rifampicina.
 Riesgo de encefalopatía y/o hiperamonemia con: topiramato.
 Lab: falsos positivos en test de excreción de cuerpos cetónicos.



Reacciones Adversas

<p>Hematológicas: anemia.</p> <p>Gastrointestinal: náusea, diarrea, vómito, estreñimiento, dolor parte superior de abdomen, dispepsia, dolor o malestar abdominal, boca seca, malestar del estómago, parestesia oral, gastritis, epistaxis, congestión nasal.</p>
<p>Nervioso: somnolencia, deterioro de la memoria o mental o de habilidades psicomotoras, amnesia, trastorno cognitivo o del equilibrio, convulsión, coordinación anormal, temblores, letargia, mareo, alteración en la atención, hipoestesia, nistagmo, disartria, temblor de acción, sedación; visión borrosa, diplopia, alteración visual; vértigo, dolor en oído, pérdida de apetito; nasofaringitis; fatiga, pirexia, astenia, irritabilidad, alteración en el andar, malestar; hipersensibilidad; depresión, bradifrenia, insomnio, trastorno del lenguaje, ansiedad, confusión, desorientación, agresividad, alteración del ánimo, agitación, cambios de humor, cólera y comportamiento anormal.</p>
<p>Dermatológico: alopecia, exantema, prurito; artralgia, espasmos o calambres musculares, mialgia, debilidad muscular.</p> <p>Nefrótico: nefrolitiasis, polaquuria, disuria.</p>



TOPIRAMATO

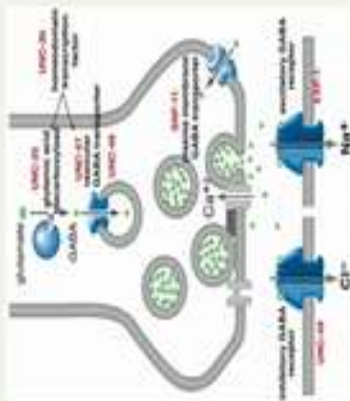


TORRE DE INVESTIGACIÓN DEL INP. LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA



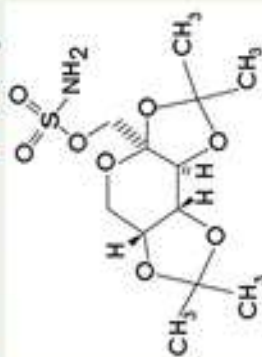
Mecanismo de acción

El topiramato bloquea los canales de sodio estado-dependientes en las neuronas y potencia la actividad del GABA.



Farmacocinética

Los niños tienen una depuración más alta y una vida media de eliminación más corta. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas de topiramato para la misma dosis mg/kg puede ser menor en niños en comparación con adultos. Los fármacos antiepilépticos inductores de enzimas hepáticas disminuyen las concentraciones plasmáticas en estado estable de topiramato.



Indicaciones y Posología

Monoterapia en epilepsia: Niños > 6 años: inicio, 0,5-1 mg/kg/noche, 1 sem; cada 1-2 sem incrementar dosis en 0,5-1 mg/kg/día en 2 tomas; mantenimiento, 100 mg/día.

Concomitante en epilepsia: Niños 2 a 2 años: inicio, 1-3 mg/kg/noche, 1 sem; cada 1-2 sem incrementar en 1-3 mg/kg/día (dividida en 2 tomas); mantenimiento, 5-9 mg/kg/día dividida en 2 tomas.

Migraña: Niños no recomendado.

Contraindicaciones y Precauciones

Suspender gradualmente. Riesgo de oligohidrosis, especialmente en niños pequeños expuestos a. Puede producir depresión, miopía aguda asociada con glaucoma secundario de ángulo cerrado y acidosis metabólica hiperclorémica sin hiatos aniónico, la cual, de forma crónica, reduce crecimiento en niños. Precaución en nefropatías, procesos respiratorios graves, status epiléptico, diarrea, cirugías, dieta cetogénica o asociación con fármacos que inducen nefrotoxicidad o acidosis. Puede aparecer deterioro de la función cognitiva siendo necesario reducir la dosis o interrumpir tratamiento.



Interacciones

Aumenta concentraciones plasmáticas de: fenitoína (monitorizar), metformina, diltiazem, flunarizina. AUC aumentada por: diltiazem.

Concentraciones plasmáticas disminuidas por: fenitoína y carbamazepina. No asociar a: alcohol, depresores del SNC.

Disminuye AUC de: digoxina (monitorizar), gliburida. C_{max} aumentada por: hidroclorotiazida, propranolol.

Controlar los niveles de litio cuando se administre concomitantemente.

Disminuye eficacia de: anticonceptivos orales.

Pérdida de eficacia con: hierba de San Juan.



Reacciones Adversas

Gastrointestinal: náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal.

Hematológico: Hiponatremia

Nervioso: confusión, depresión, apatía, agitación, labilidad afectiva, somnolencia, cefalea, mareo, ataxia, temblor, nistagmo, alteración de la atención, amnesia, diplopía, visión borrosa, alteraciones visuales, vértigo.

Dermatológico: exantema, alopecia, acné.



OXCARBAZEPINA

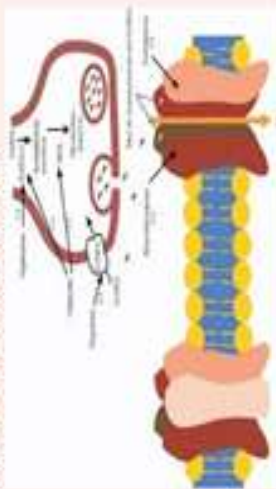


**TORRE DE INVESTIGACIÓN
DEL INP.
LABORATORIO DE
FARMACOLOGÍA**



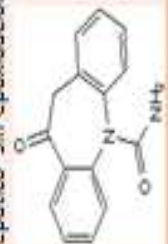
Mecanismo de acción

La oxcarbamazepina estabiliza las membranas neuronales hiperexcitadas bloqueando canales de sodio voltaje dependientes. Actúa principalmente a través de su metabolito MHD.



Farmacocinética

- ❖ Biodisponibilidad: Cerca del 100%. No influida por la comida.
- ❖ Tiempo en alcanzar el pico de dosis: De cuatro a seis horas.
- ❖ Tiempo en alcanzar la concentración estable: De 20 a 25 días.
- ❖ Concentraciones plasmáticas terapéuticas: De 50 a 125 µmol/l.
- ❖ Unión a las proteínas: 67%. MHD en el 38%.
- ❖ Vida media de eliminación: De ocho a diez horas.
- ❖ Metabolismo y excreción: Rápidamente metabolizada a MHD, su metabolito activo.
- ❖ Metabolismo hepático sin epoxidación.



Indicaciones y Posología

Oral, niños ≥ 6 años: inicial, monoterapia o combinado, 8-10 mg/kg/día en 2 tomas; aumentar, si está indicado, a razón de 10 mg/kg/día máx. a intervalos semanales hasta dosis máx. de 46 mg/kg/día en 2 tomas. Mantenimiento en terapia combinada, 30 mg/kg/día en 2 tomas.

Contraindicaciones y Precauciones

Hipersensibilidad cruzada con carbamazepina. Riesgo de reacciones dermatológicas graves. En pacientes con trastorno renal preexistente, con tratamiento concomitante con medicamentos que reducen niveles de Na, AINE; se ha observado hiponatremia, medir niveles séricos de Na antes del tratamiento, tras 2 sem y mensualmente durante 3 meses. En pacientes con insuficiencia cardíaca y fallo cardíaco 2^o controlar el peso por si es provocado por retención de líquidos. Interrumpir si hay evidencia de depresión de médula ósea o enfermedad hepática. Riesgo de idea y comportamiento suicida. Anula eficacia de anticonceptivos hormonales. Consumo de alcohol. Suspender gradualmente el tratamiento.



Interacciones

Aumenta niveles plasmáticos de: fenitoína (reducir dosis), fenobarbital.

Niveles plasmáticos reducidos por: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ác. valproico.

Anula eficacia de: anticonceptivos hormonales.

No asociar a: IMAO.

Aumenta neurotoxicidad con: litio

Efecto sinérgico sedante con: alcohol.

Tratamiento da epilepsia



Reacciones Adversas

Hematológico: trombocitopenia.
Nervioso: Astenia, somnolencia, amnesia, ataxia, convulsión, mareo, cefalea, hiperinesia, temblor, trastorno del equilibrio, alteración de atención, deterioro de memoria, agitación, depresión, labilidad emocional, hostilidad, insomnio, nerviosismo, alteraciones psicóticas.
Gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos, anorexia, aumento de peso.
Dermatológico: rash, prurito, alopecia.



LEVETIRACETAM



TORRE DE INVESTIGACIÓN DEL INP. LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA



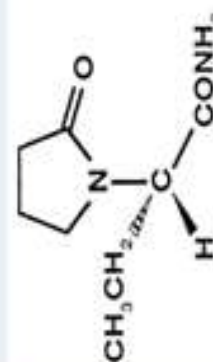
Mecanismo de acción

El levetiracetam reduce la liberación de Ca^{2+} intraneuronal y se une a la proteína 2A de las vesículas sinápticas, involucrada en la exocitosis de neurotransmisores.



Farmacocinética

Se absorbe rápidamente y casi por completo (95%) por vía oral; alcanza la concentración máxima en plasma entre las 0,6 y 1,3 horas desde su administración y presenta cinética lineal con cualquier dosis. Se une muy débilmente a las proteínas plasmáticas (< 10%) y apenas se metaboliza; se elimina el 93% de la dosis administrada por el riñón a las 24 horas de la toma, el 66% sin modificar y el 27% en forma de metabolitos inactivos.



Indicaciones y Posología

Monoterapia: tratamiento de crisis de inicio parcial
 Monoterapia: administrar > 16 años: inicial, 250 mg/12 h, tras 2 sem aumentar a 500 mg/12 h; aumentar según respuesta, 250 mg/12 h cada 2 sem hasta máx. 1.500 mg/12 h.

Terapia concomitante: administrar a niños > 12 años (peso \geq 50 kg): inicial, 500 mg/12 h; aumentar según respuesta, 500 mg/12 h cada 2-4 sem hasta máx. 1.500 mg/12 h. Niños 6 meses-11 años y > 12 años (< 50 kg): inicial, 10 mg/kg/12 h; aumentar según respuesta 10 mg/kg/12 h hasta máx. 30 mg/kg/12 h.

Contraindicaciones y Precauciones

Los comprimidos no adaptados a niños < 6 meses (seguridad y eficacia no evaluadas en < 1 año). Se han notificado casos de suicidio, intento y pensamientos y comportamientos suicidas.



Interacciones

El levetiracetam no presenta interacciones clínicamente significativas con fármacos de su grupo o de otros grupos terapéuticos, incluidos los anticonceptivos orales, debido a su escasa unión a proteínas y a su no metabolización a través del citocromo P450.

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que el levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que éstos, a su vez, tampoco influyen en la farmacocinética del levetiracetam.



4 RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA.

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS DE EPILEPSIA					
Investigador: _____	Fecha (dd/mm/aa): _____	No. _____			
Expediente: _____	Clave CIE.10: _____				
Datos generales del paciente.					
Iniciales del paciente: _____		Género: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>			
Fecha de ingreso al INP (dd/mm/aa): _____		Nivel socioeconómico: N 1 2 3 4 5 6			
Edad al ingresar: _____ años _____ meses					
Fecha de nacimiento(dd/mm/aa): _____ Peso _____ Kg Estatura _____ cm al ingreso					
Procedencia: _____					
Hallazgos clínicos de diagnóstico					
Antecedentes heredo familiares <u>neuroológicos</u>					
Antecedentes patológicos previos _____					
Alergias: No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Especificar _____					
RAM previas No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Especificar _____					
Reacción adversa ocasional No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Frecuente <input type="checkbox"/> Muy frecuente <input type="checkbox"/>					
Condiciones patológicas asociadas No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Otras: _____					
Diagnóstico al ingreso hospitalario: _____					
Etiología de la epilepsia: _____					
Diagnóstico al egreso _____					
Datos importantes de la historia clínica confirmatorios					
Con el que se hizo el diagnóstico		Fecha dd/mm/aa	Descripción		Observaciones
			Normales	Anormales	
EEG	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/>				
TAC	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/>				
RMN	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/>				
Terapia con FAE					
Monoterapia <input type="checkbox"/>		Biterapia <input type="checkbox"/>		Fármacos: _____	
Rescate con benzodicepinas		No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	Dosis de rescate: _____	
Niveles Séricos (FAEs)		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Último resultado: _____	

Pruebas del laboratorio	Resultado						Intervalo de referencia/Unidades
	Fecha Ingreso (dd/mm/aa)	Hospitalización (dd/mm/aa)	Fecha Egreso (dd/mm/aa)	Fecha cita a los 3 meses (dd/mm/aa)	Fecha cita a los 6 meses (dd/mm/aa)		
Hemoglobina							
Leucocitos							
Plaquetas							
Sodio							
Potasio							
Bicarbonato							
TGO							
TGP							
Amonio							
Datos de la sospecha de la Reaccion adversa a medicamentos							
				No		Si	

NOTA: En caso de sospecha de RAMI llenar el formato anexo (COFEPRIS) y usar los necesarios dependiendo de la cantidad de reacciones que se presente.

RAMI: Reacciones Adversas a Medicamentos

NC: No Consignado

FAE: Fármacos Antiepilépticos

5 FORMATO PARA IDENTIFICAR Y CLASIFICAR IF.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.					
NIVELES DEL FAE.					
NIVELES TERAPÉUTICOS. (NORMALES).		NIVELES FUERA TERAPÉUTICOS. (ANORMALES).			
INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA. (IFD).		INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA. (IFC).			
SINERGISMO.	ANTAGONISMO.	ABSORCIÓN.	DISTRIBUCIÓN.	BIOTRASFORMACIÓN.	EXCRECIÓN.
DESCRIPCIÓN:	DESCRIPCIÓN:	DESCRIPCIÓN.	CLASIFICACIÓN.	CLASIFICACIÓN.	CLASIFICACIÓN.
SUBCLASIFICACIÓN.					
	GRAVEDAD.	PROBABILIDAD.	CATEGORÍA.	ÓRGANO O SISTEMA	
	DESCRIPCIÓN:	DESCRIPCIÓN.	DESCRIPCIÓN.	DESCRIPCIÓN.	

6 RELACIÓN DE PACIENTES CON RESPECTO A LAS RAM PRESENTADAS.

Número de paciente	Número de RAM	RAM
1	10	ERUPCIONES CUTÁNEAS REFLUJO GASTROESOFÁGICO TROMBOCITOPENIA SOMNOLENCIA ERUPCIONES CUTÁNEAS TROMBOCITOPENIA TROMBOCITOPENIA EQUIMOSIS HIPERCALEMIA ÁCIDOSIS METABÓLICA
2	2	ALOPECIA NEUTROPENIA
3	1	ESTREÑIMIENTO
4	1	IRRITABILIDAD
5	1	ERUPCIONES CUTÁNEAS
6	2	EDEMA LEUCOPENIA
8	5	ERUPCIONES CUTÁNEAS HIPONATREMIA ERITEMA MACULAR ERITEMA MACULAR TROMBOCITOPENIA
9	2	SOMNOLENCIA TAQUICARDIA
10	1	TROMBOCITOPENIA
11	1	EQUIMOSIS
13	1	ALOPECIA
14	2	NEUTROPENIA NEUTROPENIA
15	7	NEUTROPENIA NEUTROPENIA NEUTROPENIA ÁCIDOSIS METABÓLICA ESTREÑIMIENTO TROMBOCITOPENIA NEUTROPENIA
16	2	REFLUJO GASTROESOFÁGICO EDEMA PAPEBRAL
17	6	HIPONATREMIA EDEMA PETEQUIAS SOMNOLENCIA ERUPCIONES CUTÁNEAS SOMNOLENCIA

Número de paciente	Número de RAM	RAM
18	6	NIVELES BAJOS DE AVP ESTREÑIMIENTO ERITEMA EN REGION MOLAR TROMBOCITOPENIA TROMBOCITOPENIA TROMBOCITOPENIA
19	1	ERUPCIONES CUTÁNEAS
20	1	NEUTROPENIA
22	1	SOMNOLENCIA
27	2	ERUPCIONES CUTÁNEAS FARMACODERMIA
29	3	ERUPCIONES CUTÁNEAS ERUPCIONES CUTÁNEAS ERUPCIONES CUTÁNEAS
31	1	ÁCIDOSIS METABÓLICA
34	2	ERUPCIONES CUTÁNEAS ALOPECIA
37	1	HIPONATREMIA
38	1	ESTREÑIMIENTO
39	4	ERITRODERMIA MIELOSUPRESIÓN TROMBOCITOPENIA FARMACODERMIA
40	5	EDEMA TROMBOCITOPENIA PETEQUIAS ALOPECIA ALOPECIA
41	1	TROMBOCITOPENIA
42	7	TROMBOCITOPENIA HIPERAMONEMIA SOMNOLENCIA ERUPCIONES CUTÁNEAS ERUPCIONES CUTÁNEAS SOMNOLENCIA FARMACODERMIA
43	3	PETEQUIAS ERITEMA PERIESTOMAL PETEQUIAS
44	1	REFLUJO GASTROESOFÁGICO
46	1	HIPERAMONEMIA
48	1	TROMBOCITOPENIA

Número de paciente	Número de RAM	RAM
49	3	ERUPCIONES CUTÁNEAS NIVELES BAJOS DE AVP VÓMITO
50	5	REFLUJO GASTROESOFÁGICO FARMACODERMIA ALOPECIA ESTREÑIMIENTO SOMNOLENCIA
51	1	ESTREÑIMIENTO
53	4	ESTREÑIMIENTO VÓMITO SOMNOLENCIA ESTREÑIMIENTO
56	6	NAUSEAS SOMNOLENCIA INTOXICACIÓN SOMNOLENCIA ESTREÑIMIENTO NAUSEAS
57	1	DOLOR ABDOMINAL
58	1	TROMBOCITOPENIA
61	2	SOMNOLENCIA HIPERAMONEMIA
63	1	MIOCLONIA
65	3	NAUSEAS ESTREÑIMIENTO NIVELES BAJOS DE AVP
70	1	SOMNOLENCIA
71	2	SOMNOLENCIA EDEMA
74	3	SOMNOLENCIA
		IRRITABILIDAD
		SOMNOLENCIA
80	1	NIVELES BAJOS DE DFH
83	3	SOMNOLENCIA INTOXICACIÓN ÁCIDOSIS METABÓLICA
94	1	HIPERAMONEMIA
99	1	SOMNOLENCIA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. **García B. C., PLA P.R.** (2002). Revisión de Interacciones Farmacológicas en un Hospital. Farmacia Hospitalaria. Arán Ediciones S.L. Vol. 26. N° 2. pp.110-112.
2. **Ferrie CD.** Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia* 2010; 51: 713-4.
3. Organización Mundial de la Salud -OMS-, 2002. La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Disponible: <http://search.who.int/search?q=Farmacovigilancia&ie=utf8&site=default_collection&client=_es_r&proxystylesheet=_es_r&output=xml_no_dtd&oe=utf8.>
4. NESTEC S.A., Avenue Nestlé 55, CH-1800 Vevey. Suiza, 2003; 61: 99-110.
5. Organización Mundial de la Salud -OMS-, 2002. Farmacovigilancia.
6. Secretaría de Salud. Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). México. Disponible en: <http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013.>
7. Farmacéutica OMS Boletín N° 3, 2002. En línea. Octubre de 2002. (Citado 12 de Abril 2014).
8. Organización Mundial de la Salud (OMS). La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Octubre de 2004 Organización Mundial de la Salud Ginebra.
9. Secretaría de Salud. Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). México. Disponible en: <[http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/6o. Boletín Informativo Farmacovigilancia. México: COFEPRIS, 2014.>](http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/6o.BoletínInformativoFarmacovigilancia.México:COFEPRIS,2014.>)
10. COFEPRIS. FARMACOVIGILANCIA. (En línea) 2014. (Citado el 15 de Abril del 2014.) <<http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Flujograma.aspx.>>
11. **Speranza, N. Lucas, L. Telechea, H. Santuario, A. Giachetto, G. Nanni, L.** Reacciones Adversas a Medicamentos en niños hospitalizados un problema de salud pública. *Rev Med Urug* 2008; 24: 161-66.
12. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. México. <<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html.>>

13. **Naranjo, CA, Busto, U. Sellers, EM. Sandor, P. Ruiz, I. Roberts, EA. Janecek, E.** Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(2): 239-45.
14. **Castro-Pastrana, LI, Gómez-Oliván, LM.** (Ed). *Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica.* Toluca, México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2010: 334.
15. **Sellers EM, Roberts EA, Janecek E,** Domecq C, Greenblatt DJ. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 30(4): 39-45.
16. **Fontenele, R, De Bortoli, S.** Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes de una unidad de terapia intensiva de un hospital universitario, *Artigo Original, (Online)* 2009 marzo-abril; 17 (2).
17. **Mallet, L. Spinewine, A. Huang, A.** The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet.* 2007, 370, 185-191.
18. **Gama Brambila, R.** Estudio epidemiológico de la frecuencia de Errores de Medicación, Problemas Relacionados con los Medicamentos, Interacciones Farmacológicas y Reacciones Adversas Medicamentosas de Junio de 2011 a Agosto de 2011 y eficiencia de la Intervención Farmacéutica en un hospital del Distrito Federal. (Tesis de Licenciatura, UNAM). 2012; 22-31.
19. **Frías Sánchez, S.** Interacciones farmacológicas. Centro de Información del Medicamento del Colegio de Farmacéuticos de Madrid. *Aula de la Farmacia* 2004; 40-50.
20. **Amariles, P. Giraldo Newar, A. Faus, M.** Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica, *Med Clin (Barc).* 2007;129(1):27-35.
21. **Stokley, I.H.** *Stokley interacciones farmacológicas.* Primera edición; Pharma Editores: Barcelona, España, 2004.
22. **Giraldo, N.** Interacciones Medicamentosas de Relevancia clínica. Sociedad Peruana de Farmacia Hospitalaria; VIII Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria. 2013; 4-36.
23. **Amariles, P. et al.** Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica, *med clin (Barc).* 2007; 129(1):27-35.
24. OMS. *Epilepsia.* Nota descriptiva N° 999. En línea. Octubre de 2012. (Citado 10 de Abril 2014). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>.
25. **Sander, JW.** The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin in Neurol* 2009; 16: 165-70.

26. **Lhatoo, S, Sander, JW.** The epilepsies. Kennard C, eds Neurological disorders : Courses and treatment. San Diego: Academic Press, 2009: 207-34.
27. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
28. NESTEC S.A., Avenue Nestlé 55, CH-1800 Vevey. Suiza, 2003; 61:99-110.
29. OMS. *Epilepsia*. Nota descriptiva N° 999. En línea. Octubre de 2012. (Citado 10 de Abril 2014). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>.
30. Epidemiología de la epilepsia, capítulo II.
31. **Serrano-Martín, J.** Aspectos epidemiológicos de la epilepsia en un Hospital General de segundo nivel. *Plast. & Rest. Neurol.* 2004; 3: 39-43.
32. **Ruiz-García, M. Sosa-de-Martínez, C. González-Astiazarán, A. Rueda-Franco, F.** Clinical-etiological and Therapeutic Profile of 719 Mexican epileptic children. *Childs. Nerv. Syst.* 2002; 18: 593-8.
33. Drug-Reax System® Micromedex® Health Care 2.0 USA. Base de datos electrónica. Truven Health Analytics. Actualizada periódicamente. 2014.
34. Epocrates Online Free ® an athenahealth company USA. Base de datos electrónica.
35. La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, No. 09, octubre de 2004. Disponible en la red <
<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>>
36. **Deckers, CLP. Czuczwar, SJ. Hekster, YA. Keyser, A. Kubova, H. Meinardi, H.** (2000). Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia.* 41:1364-1374.
37. **Armijo, JA. Herranz, JL.** (2007). Rational combination therapy in epilepsy. II. Clinical and pharmacological aspects. *Rev Neurol.* 45:163-173.
38. Fármacos antiepilépticos anticonvulsivantes. 2011. En línea. <
https://portal.uah.es/portal/page/portal/epd2_asignaturas/asig32857/presentacion/ANTIEPIL%C9PTICOS%202011.pdf>
39. **García, R. Haro, G.** Consideraciones generales sobre la Farmacovigilancia. *Rev Med IMSS,* 2002; 40: 173-179.
40. **López H, N.** Reacciones adversas a medicamentos antiepilépticos en pacientes pediátricos hospitalizados en el INP con diagnóstico de epilepsia” Informe preliminar. (Tesis de Licenciatura, INP). 2014; 21-22.

41. <<http://www.farmatel.com.mx/catalogo/epilepsia/tiraprob/>>
42. -<<http://neurowikia.es/content/mecanismos-de-acci%C3%B3n-de-los-f%C3%A1rmacos-antiepil%C3%A9pticos-fae>>
43. **Gutiérrez Díaz, A.** Alteraciones hematológicas asociadas al síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes en una paciente tratada con lamotrigina. Rev. Med. Electrón. [online]. 2009, vol.31, n.3. ISSN 1684-1824:1-6.
44. **Treviño-Carmona, A. Teja-Ángeles, E. Durán-Gutiérrez, A. Mar-Aldana, R.** Trombocitopenia causada por la ingestión de ácido valproico. Problema para la atención estomatológica. Informe de un caso. INP, Acta Pediatr Mex 2009; 30 (2):109-13:1-5.
45. **Bolte M, C.** Reacciones Adversas a Medicamentos en Dermatología, Arc Dermatol 2002; 129: 92-96.
46. **Meyers Frederik, H.** Manual de Farmacología clínica. 3ª ed. México DF.: Elmanual moderno S. A., 1987; 349-351.
47. **Otero Lopez, MJ.** Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario. Farm Hosp. (Esp) 2006; 30 (3): 161-170.
48. <http://www.encyclopedia-medicina.com21x.com/info/medicina-familiar/DEPRESION-SISTEMA-NERVIOSO-CENTRAL-Enciclopedia-basica-de-medicina-familiar_746160346_p.html>