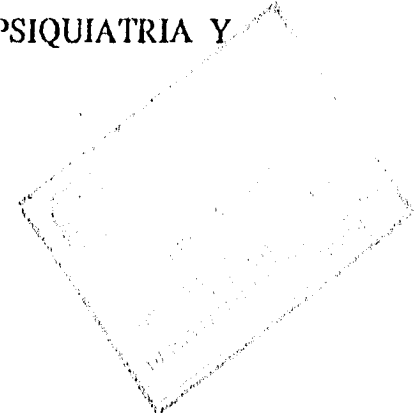


11241  
11  
230

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA MEDICA, PSIQUIATRIA Y  
SALUD MENTAL.



"FARMACOVIGILANCIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL:  
PROYECTO PILOTO EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRIA".

Dra. PAOLA CECILIA CASTELLI CANDIA.

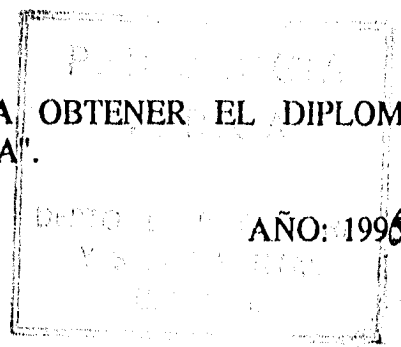
TUTOR TEORICO

DR. CARLOS CAMPILLO SERRANO

TUTOR METODOLOGICO

DR. HECTOR ORTEGA SOTO

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE "ESPECIALIZACION EN  
PSIQUIATRIA".



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**1.- INSTITUCION RESPONSABLE:**

Hospital Español de México

Unidad de Farmacología Clínica , Universidad Nacional Autónoma de México , Hospital Español.

**2.- ASESORES:**

Dr Miguel Luján Estrada

Dr. Francisco Javier Mijangos Huesca.

## INDICE

## PAGINA

1	TITULO
2	INDICE
3	MARCO TEORICO
3	Introducción
5	Antecedentes
5	¿Que es la farmacovigilancia?
7	Puntos críticos en farmacovigilancia
9	Impacto de las reacciones adversas en la práctica clínica.
12	Detección y evaluación de una posible reacción adversa
14	Diagnóstico de una reacción adversa a medicamentos
16	Planteamiento del problema y justificación del estudio
18	INVESTIGACIÓN
18	Objetivos
19	Hipótesis
19	Población a estudiar
19	Criterios de inclusión
19	Criterios de exclusión
19	Criterios de eliminación
20	Diseño de la investigación y material
20	Tipo de estudio
20	Método
20	Procedimiento de recolección de datos
21	Definición de variables
21	Características de los datos recabados
22	Recursos materiales
22	Recursos humanos
23	Logística
23	Ética
23	RESULTADOS
31	DISCUSION
35	CONCLUSIONES
36	REFERENCIAS
39	APENDICE: Formato de captura.

## 1.- MARCO TEORICO.

### 1.1 INTRODUCCION

Con el uso continuo de medicamentos en la práctica cotidiana, se han observado efectos adversos en grados diversos, que en ocasiones pueden llegar a ser fatales. La historia de estos eventos fueron en ocasiones de gran repercusión en la salud pública, lo que ha generado respuestas políticas necesarias para evitar los efectos adversos; esto por tanto estimuló el surgimiento de organismos regulatorios que valorarán el uso y efectos adversos de los medicamentos. En E.U. se estableció la ley inicial para regulación de alimentos y fármacos en 1906; al observar que en la práctica los medicamentos ingresaban al mercado sin pruebas de eficacia y seguridad que posteriormente se asociaron a efectos graves, ejemplo de ello son la publicación de casos con importante morbilidad y mortalidad referida al uso de medicamentos como: el Elixir de sulfanilamida que produjo falla renal la cual fué mortal en más de 100 pacientes (1937); así mismo se informó la asociación de discrasias sanguíneas generadas por cloramfenicol (1950) , por lo que se establecieron las bases para el ingreso al mercado, de medicamentos. Se inició en 1960 por la FDA un registro nacional de efectos adversos y se analizó los medicamentos que previamente fueron aprobados de 1938 a 1962 en un amplio estudio colaborativo.

En otros países como Inglaterra en Europa, surge también la necesidad de realizar un seguimiento del efecto terapéutico y adverso de los medicamentos, el punto de partida principal fué en 1961 con la experiencia observada con la talidomida; se estableció para 1968 el comité de seguridad en medicamentos y posteriormente se implementó en centros hospitalarios lo que llamaron "Tarjeta amarilla" para el seguimiento de los efectos colaterales de medicamentos, con buen éxito ; se decide realizar el programa nacional.

Tales precedentes fundamentaron la necesidad en todo país de establecer normas regulatorias del ingreso de medicamentos al mercado: si se cumplen con los parametros iniciales de seguridad y efecto de medicamentos, entonces, ¿que es la farmacovigilancia y cual es su papel?

La medicina contemporánea es apoyada actualmente por un arsenal importante de fármacos.

con potencia variable, que son aplicados como herramientas diagnósticas y terapéuticas. Como hemos observado el número de medicamentos disponibles en el mercado se ha incrementado notablemente en los años recientes; evidentemente se contempla la necesidad de generar herramientas informáticas que apoyen la decisión clínica y para ello es necesario realizar estudios que evalúen la conducta de uso de medicamentos y sus efectos adversos.

La Farmacovigilancia por tanto, es el estudio continuo del uso y efectos adversos de medicamentos en una población amplia.

Esto es importante debido a que como es conocido, los estudios farmacológicos de efecto terapéutico y seguridad son efectuados en muestras predefinidas, en donde los pacientes consumen única o principalmente el fármaco en estudio, se excluyen entidades clínicas que modifiquen el efecto del medicamento a observar como: pacientes con insuficiencia renal o hepática, limitándose sólo a la patología en estudio. No así en los estudios de farmacovigilancia en los que se analiza en forma prospectiva observacional el uso del medicamento, en interacción con otros medicamentos que recibe, en diversos estados patológicos y con la diversidad en cuanto a constitución, edad, etc. Los estudios de Farmacovigilancia presentan además otras ventajas informadas como:

1. Mejor cuantificación de la incidencia de efectos adversos conocidos.
2. Mayor precisión en la caracterización de los efectos terapéuticos y adversos ya que la muestra de análisis es mayor y más representativa de la población en general.
3. Se puede documentar información que no proveen los estudios previos a la comercialización del producto como:
  - a. Nuevos efectos benéficos
  - b. Efectos adversos poco comunes
  - c. Efectos adversos tardíos
  - d. Efectos por intoxicación
  - e. Implicaciones económicas en el uso del fármaco.

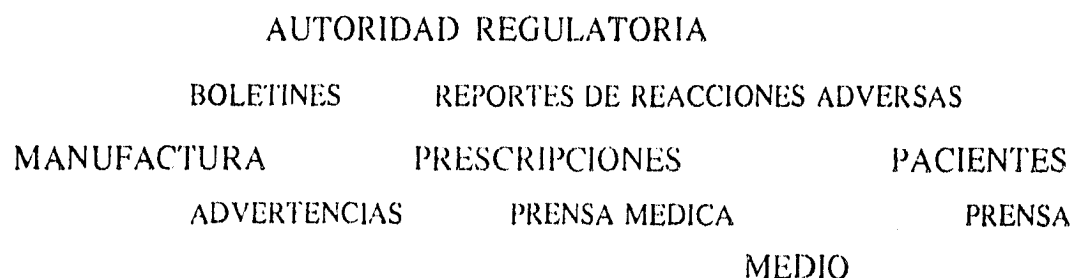
## 1.2 ANTECEDENTES:

### a) ¿QUE ES LA FARMACOVIGILANCIA?

La utilización de medicamentos ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud como: " La compra-venta, distribución, prescripción y uso de medicamentos en la sociedad , con especial énfasis en su resultado médico y consecuencia social y económica"<sup>1</sup> . Numerosos estudios en relación al uso de los medicamentos han demostrado su utilidad para detectar diferentes patrones de prescripción de los médicos y las conductas de consumo de los pacientes.<sup>2,3</sup> Al respecto , se ha desarrollado en los últimos años un sistema de control denominado Farmacovigilancia, el cual es definido por la Agencia de Control de las Medicinas y el Comité de Seguridad de las Medicinas (CSM/MCA 1993) como : " El proceso de identificación y respuesta, a problemas en la seguridad en el uso de los medicamentos"<sup>4</sup> . Su meta es evaluar , mejorar y optimizar la información acerca de la seguridad en el uso de medicamentos .

En este complejo proceso de vigilancia farmacológica, cumplen un rol básico tanto las autoridades regulatorias, las compañías farmacéuticas, médicos, farmacias, y los pacientes, entre los cuales el flujo de datos (fig 1) permite obtener información eficaz y balanceada respecto a la seguridad en el uso de los medicamentos.<sup>5</sup>

FIG. 1 Flujo de información en seguridad de los medicamentos.



La autoridad regulatoria tiene muchas vías potenciales para definir las condiciones en que el medicamento sale al mercado; y su regulación posterior, al respecto, puede restringir la indicación, cambiar las dosis recomendadas, o agregar una contraindicación. Cuenta para ello con la información clínica a través de reportes espontáneos, y los estudios post-marketing.

La evaluación en farmacovigilancia incluye diversas metodologías; como los reportes espontáneos, que son los más importantes, ya que son los que dan la señal de alarma respecto a posibles efectos adversos no identificados previamente; al respecto, un ejemplo reciente es el de la detección de arritmias cardíacas producidas por la Terodilina (CSM/MCA 1991), un medicamento utilizado en la incontinencia urinaria.<sup>6</sup> La fuerza de estos reportes está dada por su simplicidad, la posibilidad de seguimiento, y su aplicabilidad a todos los medicamentos que se encuentran en el mercado, y su limitación es la dificultad de establecer una relación de causa-efecto entre el medicamento y la reacción adversa.<sup>7</sup>

La farmacovigilancia incluye también diversos tipos de monitoreos, el más frecuente es el reporte de casos, sin embargo actualmente en diversas hospitales de tercer nivel, se cuenta con registros de eventos diarios y su recolección en una base de datos en computadoras. En otros lugares se cuenta con el monitoreo continuo de ciertos padecimientos, de los que se sospechan que son inducidos por ciertas drogas, y se vigilan con el objetivo de identificar estas drogas.<sup>8</sup> Para este fin se utilizan estudios de casos-contrroles.

Otra forma de valoración son, el uso de estudios epidemiológicos de diversos tipos, los que determinan patrones de prescripción y uso de medicamentos por la población, prevalencia de efectos secundarios, etc.<sup>9 10</sup>; se utilizan particularmente los estudios observacionales de una cohorte o diseños de casos y contrroles. Sin embargo los estudios ciegos y al azar, son el método más apropiado para evaluar la seguridad en el uso de los medicamentos, especialmente antes de su comercialización.<sup>11</sup>



## b) PUNTOS CRITICOS EN FARMACOVIGILANCIA.

En una valoración de farmacovigilancia existen cuatro puntos críticos, que son necesarios considerar, ellos son: la causalidad, la frecuencia, el análisis riesgo-beneficio y la prevención.

**1.- CAUSALIDAD:** Es frecuente que los reportes espontáneos orienten hacia una causalidad respecto al efecto observado al administrar un medicamento, sin embargo rara vez son concluyentes en determinar un fenómeno causa-efecto. Un ejemplo es el caso ocurrido en 1989, en el que una muerte inesperada fue atribuida a insulina humana<sup>12</sup>, lo que condujo a atemorizar a los usuarios y a generar reportes similares. Sin embargo, se sabe también de la ocurrencia de muerte súbita en pacientes diabéticos y que esta se presenta con la misma frecuencia, tanto en aquellos tratados con insulina animal como con insulina humana. Por lo que no es posible asegurar la relación insulina humana-muerte, como de causa-efecto.

De un punto de vista estricto, se puede decir que los estudios observacionales no son concluyentes y que es necesario realizar estudios experimentales y al azar. Sin embargo, si en un grupo de 20 reportes espontáneos mencionan la misma reacción al mismo medicamento, la probabilidad de que exista una relación de causalidad es alta. Aunque debe ser siempre considerado con reserva.

**2.- FRECUENCIA:** Para determinar que acción apropiada se debe seguir, es esencial considerar la frecuencia, con que ocurre una reacción adversa<sup>13</sup>. Esto también se refiere a las limitaciones de los reportes espontáneos. Se pueden utilizar en el calculo de las tasas, el número de prescripciones en el denominador, pero esto es difícil de cuantificar ya que se encuentra sub-reportado. Existen estudios epidemiológicos disponibles que nos guían respecto a estas frecuencias, sin embargo, los estudios de casos y controles utilizan en vez de frecuencias absolutas; tasas relativas, que en general son de mayor utilidad.

**3.- ANALISIS DE RIESGO-BENEFICIO:** Toda sustancia activa de un medicamento, tiene beneficios y riesgos potenciales. Es general, es relativamente sencillo valorar la eficacia de un medicamento, sin embargo, es más difícil cuantificar sus beneficios, tanto para el individuo como para la población en general. El análisis de riesgo-beneficio es un cuestionamiento difícil, pero necesario e ineludible para optimizar la seguridad su uso.

**4.- PREVENCION:** Muchas reacciones adversas son potencialmente prevenibles y es en ésta área, que la farmacovigilancia basa su función en salud pública. Prevenir reacciones adversas está estrechamente ligado a la variabilidad.

La relación entre la variabilidad en la respuesta al medicamento y la farmacovigilancia aún no se ha establecido con precisión . La fig.2 muestra un modelo de los principales factores que pueden afectar esta respuesta: se dividen en aquellos relacionados con el medicamento y los factores relacionados con el paciente. Todos ellos tienen implicaciones en farmacovigilancia.

FIG. 2 Un modelo de factores que afectan la respuesta al medicamento.

MEDICAMENTO	PACIENTE	EFECTO	BENEFICO
MEDIC.CORRECTO?	FACTORES GENETICOS		TOXICO
DOSIS CORRECTA?	EDAD		
VIA DE ADMINISTRACION	SEXO		
FORMULACION	RAZA		
EXCIPIENTES	PESO		
OTROS MEDICAMENTOS	ENFERMEDAD		
COMPLIANCE			
OTROS MEDICAMENTOS			

Aunque todos ellos tienen implicación en farmacovigilancia, no todas son directas, por ejemplo, la compliance rara vez es considerada, y más bien se relaciona con fallas en el tratamiento. En cambio, la presencia de efectos adversos son reconocidos como causa importante de falta de adherencia al medicamento<sup>14</sup>. Muchos de los otros factores tienen implicaciones obvias en el uso seguro de los medicamentos, como la dosis y la posibilidad de interacción con otros fármacos. Los factores relacionados con el paciente son frecuentemente factores de riesgo para la presencia de reacciones adversas y en cada caso tienen una implicación importante en su prevención.

El objetivo final de la farmacovigilancia es prevenir la aparición de reacciones adversas, y para ello existen dos aproximaciones de prevención; una está basada en la población y la otra en el paciente. Con respecto a la primera hay diversas estrategias como la educación, información general, y específica a especialistas (boletines, cartas, etc). Con la segunda las estrategias son: Evitar su uso en pacientes de alto riesgo, individualizar regímenes de dosis, un cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio, y la suspensión o el cambio del medicamento si es necesario.

### **1.3 IMPACTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS EN LA PRACTICA CLINICA.**

Cuando un paciente recibe un medicamento y subsecuentemente desarrolla un evento adverso, el médico y el paciente se encuentran frente a la compleja tarea de determinar si existe o no una relación causal entre ellos. Si ésta relación es confirmada, el evento adverso es referido como una "reacción adversa del medicamento". Obviamente es importante para ambos que éste diagnóstico sea seguro, ya que tiene importantes implicaciones en el tratamiento tanto en el presente como en el futuro. Además el diagnóstico tiene también implicaciones a nivel regulatorio, y en el desarrollo de nuevos medicamentos, especialmente si esta reacción es seria e impredecible<sup>15</sup>. De hecho el reconocimiento de una reacción adversa que alerte a los médicos, es la manera más frecuente, e importante de identificar eventos adversos asociados a nuevos medicamentos<sup>16</sup>, y continúa siendo el principal recurso para obtener ésta información.

La habilidad de los médicos para llegar a un diagnóstico correcto ante la sospecha de una reacción adversa de un medicamento, depende de su entrenamiento, conocimientos básico de farmacología y de su experiencia; también, de factores específicos al caso, como tratamiento concomitante y la enfermedad suyaente del paciente; así como de factores relacionados al evento como la disponibilidad de criterios diagnósticos diferenciales específicos, y pruebas diagnósticas, e información epidemiológica, clínica, y fisiopatológica respecto a la reacción adversa.

En el pasado, usualmente se sobrediagnosticaba reacciones adversas, generalmente como resultado de una información inadecuada. Quince años atrás no existía una sistematización en cuanto a criterios para diagnosticar reacciones adversas, no existían métodos formales de análisis de casos, ni métodos epidemiológicos estandarizados para la recolección de información, además de un conocimiento muy limitado respecto a los mecanismos de las reacciones adversas. Consecuentemente la práctica de la medicina era "defensiva" ya que en caso de reacciones severas todos los pacientes que se encontraban en tratamiento con ese medicamento no lo podían volver a usar nunca más. Desafortunadamente, de esta manera muchos pacientes podían innecesariamente ser privados del uso potencialmente eficaz de una clase de medicamentos.

En 1955, Brown describió el término "alergia a las drogas", como un cesto de basura al cual iban a dar todos los fenómenos inexplicables provocados por el consumo de un medicamento<sup>17</sup>, incluso actualmente hay muchos pacientes que se encuentran sujetos a tales concepciones, y son estigmatizados de "alergicos" con facilidad y frecuentemente a una larga lista de medicamentos, lo que restringe marcadamente sus opciones. Muchas veces los efectos adversos son atribuidos a una reacción alérgica, sin embargo la mayoría de ellos no están mediados por mecanismos inmunológicos, de hecho las reacciones alérgicas a medicamentos son sólo un pequeño subgrupo, que corresponden aproximadamente del 5 al 10% del total y la anafilaxis ocurre en sólo un 0.1% en pacientes que se encuentran hospitalizados.<sup>18</sup>

La atribución inapropiada de causalidad a un medicamento específico puede desviar la atención hacia la verdadera causa de un síndrome clínico. Debido a esto es importante valorar una reacción adversa adecuadamente antes de diagnosticar una asociación de causa-efecto.

Los efectos adversos pueden dividirse tentativamente en dos grupos: predecibles e impredecibles o de acuerdo a la clasificación de Rawlins en tipo A (aumentada) o tipo B (bizarra)<sup>19</sup>. La impredecible o tipo 2 son reacciones idiosincráticas, ocurren a dosis terapéuticas y no son controlables. El riesgo de complicaciones irreversibles o de muerte son altas en este grupo. Otras reacciones son causadas por estimulación vaso-vagal, hiperventilación y ansiedad después de la administración parenteral. Ver la clasificación en la siguiente tabla<sup>20</sup>.

TABLA 1 : Clasificación de las Reacciones adversas a medicamentos.

A.- Predecibles, ocurren en pacientes normales.

Sobredosis : toxicidad.

Efectos colaterales

Efectos secundarios o indirectos: Superinfección

Interacciones medicamentosas

B:\_ Impredecible, ocurren en pacientes susceptibles.

Intolerancia

Idiosincrática y farmacogenética

Alergia y reacciones pseudoalérgicas

En la población general , aproximadamente un 5% de todas las admisiones hospitalarias están relacionadas con efectos adversos<sup>21</sup>. En el anciano esta cifra se eleva entre 10 a 17%<sup>22</sup>. En el grupo pediátrico, la incidencia es mucho menor y ha sido estimada entre un 4,5% y un 9,8%<sup>23</sup>.

En 1986, 21% de las reacciones adversas a medicamentos reportadas por la FDA condujeron a una hospitalización o la prolongaron. Sólo 2% de los reportes involucraron muerte. En pacientes hospitalizados 3 al 15% desarrollaron una reacción adversa, y ésta varía de acuerdo al tipo de servicio, la severidad de la enfermedad, y la potencia de la medicación<sup>24</sup>.

En un servicio de medicina general, aproximadamente un 41% de los pacientes tuvieron una reacción, aunque muchas de ellas fueron subjetivas (quejas gastrointestinales o del sistema nervioso central)<sup>25</sup>

En general, las reacciones adversas, complican, interrumpen el tratamiento, y prolongan la hospitalización en un importante número de pacientes, incrementan los costos en el manejo, incluyendo el aumento en la ansiedad del paciente, la frustración del médico, ante la restricción en la elección de tratamiento, y el riesgo de recurrencia, no sólo en los efectos secundarios, sino también en la enfermedad subyacente. Por lo tanto, los siguientes tres factores: incidencia en la morbilidad, impacto en el costo, y efectos psicosociales, demuestran que las reacciones adversas a medicamentos son un problema multifacético que afecta muchos aspectos del sistema de salud.

#### a) DETECCIÓN Y EVALUACION DE UNA POSIBLE REACCION ADVERSA

Dado lo anteriormente expuesto, es necesario profundizar en este aspecto. Para la detección y evaluación inicial de una reacción adversa a medicamentos, se requiere tanto de su diagnóstico clínico como de su subsecuente diagnóstico diferencial.

1.- **DIAGNOSTICO CLINICO.** El diagnóstico clínico de un evento adverso depende de la experiencia clínica y los conocimientos del médico. El diagnóstico clínico de un evento adverso, es el proceso de recolección de información para determinar el tipo de síndrome o enfermedad que el paciente tiene, como una "parkinsonismo", o un "rash urticarial". En

ocasiones el médico tiene dificultades en realizar un diagnóstico seguro si el síndrome no es patognomónico. Estudios respecto al diagnóstico clínico repetidamente han demostrado que los médicos, no siempre toman decisiones óptimas<sup>26</sup> o no siempre asimilan toda la información que les es útil, interrogan respecto a un gran número de cuestiones irrelevantes, poco importantes para el diagnóstico y manejo, además de requerir de una gran cantidad de datos bioquímicos, de los cuales menos de un 5% son de utilidad<sup>27</sup> En un estudio respecto al dolor abdominal se demostró que el diagnóstico acertado de los médicos en el contacto inicial fue menor de un 50%, y las tasas de laparotomías negativas fue mayor a un 50%<sup>28</sup>. A pesar de la complejidad que implica este proceso, el médico sigue jugando un rol fundamental en el diagnóstico clínico y en el diagnóstico diferencial del evento adverso.(ver tabla 2)

El proceso cognitivo involucrado en estas decisiones no está claramente establecido. No hay duda que el diagnóstico clínico de una reacción adversa es necesariamente el primer paso de la cual dependen todas las decisiones siguientes, por lo que su precisión es necesaria. Las pruebas de laboratorio son de utilidad y se pueden solicitar cuando sean de utilidad. También los programas de computadora que se han desarrollado para este fin .

TABLA 2: Pasos desde un evento adverso a una reacción adversa a medicamento.

1.- Evento Adverso

Diagnóstico clínico por el médico, para determinar que síndrome o enfermedad, etc. tiene el paciente.

2.- Evento Adverso al Medicamento.

Diagnóstico diferencial por el médico para determinar si el evento adverso es causado por el medicamento.

3.- Reacción Adversa al Medicamento.

Test confirmatorios que establezcan que ésta reacción es probablemente inducida por el medicamento.

**2.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE UN EVENTO ADVERSO:** Una vez que el diagnóstico de una reacción adversa ha sido establecido, existen muchas causas posible para que un síndrome o una enfermedad sean consideradas en el diagnóstico diferencial. El desarrollo de un apropiado grupo de posibles diagnósticos dependen de la experiencia y conocimientos del médico.

Debido a que los medicamentos son causa de diversos trastornos, es frecuente que la reacción adversa sea reconocida<sup>26</sup>. Sin embargo, el diagnóstico diferencial de un evento adverso requiere de una completa información adquirida a través de una cuidadosa historia clínica del paciente y sus antecedentes en cuanto a la medicación prescrita, incluyendo tiempo de administración, suspensión, o recambio, dosis, y forma de presentación del medicamento, y la sustentación o refutación de cada posible causa. Se puede realizar una revisión de la literatura específica para determinar si alguno de los medicamentos que toma, se ha reportado que se asocie al evento adverso que se ha identificado clínicamente.

#### **b) DIAGNOSTICO DE UNA REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS.**

Una vez identificado el evento; utilizando el juicio clínico; y que se ha identificado una relación causal entre éste y el medicamento, es necesario valorarlo como una posible reacción adversa. Para ello, una forma es determinar la relación causal en base al juicio de los expertos, sin embargo en ocasiones esto es muy variable<sup>27</sup>. Usualmente los médicos disienten entre ellos debido a que consideran importante, aspectos diferentes de la información respecto a la reacción adversa, y de una manera inconsistente. Para resolver este problema, existen dos aproximaciones que se pueden seguir; una es incrementar la cantidad y la calidad de la información disponible a traves de asesoramiento específico, y la otra es el desarrollo de pruebas diagnósticas que lo confirmen . Ambas pueden se usadas complementariamente, especialmente cuando la reacción es inesperada y seria.



**PRUEBAS DIAGNOSTICAS:** Muchas pruebas diagnósticas han sido desarrolladas, y todas con diferentes grados de limitación. Estas pruebas pueden ser realizadas "in vivo" o "in vitro".

a) **Reto in vivo:** Es el clásico test diagnóstico, y consiste en la readministración del medicamento sospechoso de causar una reacción adversa determinada. Esto es válido con ciertos medicamentos, e incluye la readministración bajo condiciones controladas, tales como la seguridad de una completa resolución del evento antes de la nueva administración del medicamento. El reto in vivo puede ser realizado a través de otras áreas localizadas como por ejemplo en las pruebas de administración subcutánea, como en la usada para la alergia a penicilina<sup>28</sup>, o la utilización de parches que detectan reacciones alérgicas, en pacientes con erupciones por medicamentos. Aunque estos test tienen un aceptable valor predictivo, cuando su resultado es negativo no son concluyentes, y además no son éticamente utilizables en el caso de eventos adversos serios.

b) **Reto in vitro:** Debido a las limitaciones de las pruebas anteriores, las realizadas in vitro han adquirido cada vez mayor importancia. Estas incluyen pruebas específicas como la detección de anticuerpo o de células mediadoras en el mecanismo inmune (Ej. Test de transformación de linfocitos<sup>29</sup>) y ensayos en citotoxicidad (Ej. Degranulación de basófilos). Y pruebas no específicas como la determinación de IgE sérica, y otros métodos indirectos para detectar anticuerpos específicos a medicamentos. El desarrollo de estas pruebas ha implicado un incremento en el entendimiento de los mecanismos farmacológicos, inmunológicos y factores genéticos involucrados en la patogénesis de las reacciones adversas a medicamentos.

c) **Farmacogenética:** Estudios de alteraciones genéticas en el metabolismo de los medicamentos han identificado diversas deficiencias enzimáticas, como la colinoesterasa sérica y la tiopurina metiltransferasa, las cuales tienen significado clínico en algunas circunstancias, así también se encuentra la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que incrementa la susceptibilidad de hemólisis por medicamentos.

Un ejemplo es el descubrimiento del polimorfismo genético en el metabolismo de la debrisoquina (un antihipertensivo) y la espartina (un antiaritmico) en 1975,<sup>30,31</sup> que se debió a la observación clínica de un grupo de médicos experimentados durante estudios farmacocinéticos de rutina del medicamento.

Posteriormente se han descubierto una serie de medicamentos cuyo metabolismo oxidativo presenta un polimorfismo genético, lo que determina que ciertos individuos lo metabolizan más rápido que otros. En antidepresivos tricíclicos se ha demostrado que hay diferencias de hasta treinta veces en las concentraciones durante el estado estable, observada con la misma dosis de nortriptilina, lo que influye en variaciones en su eficacia y toxicidad.<sup>32</sup>

#### 1.5 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.

El servicio médico en instituciones de tercer nivel, se caracteriza por requerir integrar diagnósticos más sutiles, así como implementar tratamientos que requieren el conocimiento y destreza de médicos especialistas; esto se realiza fundamentalmente con la tecnología moderna y mediante herramientas farmacológicas tanto para diagnóstico como para tratamiento. Los fármacos empleados se caracterizan frecuentemente por ser los de mayor potencia y eficacia para el padecimiento a tratar, sin embargo estos se acompañan también de mayor posibilidad tóxica; asimismo el número de medicamentos prescritos influenciado en forma importante por el manejo interactivo de diversas especialidades ante un paciente, facilitan la presencia de reacciones adversas e interacciones medicamentosas.

El servicio de Psiquiatría en nuestro Hospital posee características que lo distinguen de otros, esto se debe fundamentalmente a que forma parte de un Hospital de tercer nivel. Es un servicio en donde prevalecen los pacientes de edad avanzada; dada la connotación de Beneficiencia del Hospital, lo que genera realizar consideraciones individuales de riesgo-beneficio al utilizar ciertos medicamentos, lo que ha llegado en ocasiones a limitar su uso.

requiriendo en su mayoría una mayor precaución en la elección del medicamento y su posología.

Es frecuente encontrar además que los pacientes presenten comorbilidad asociada (DM, HTA, IR, Hepatopatía etc.); por otro lado, también parte de los internamientos de los pacientes son debidos a procesos agudos que ameritan intervención farmacológica inmediata ya que no se cuentan con medios de contención física como en otros hospitales.

El uso de diversas clases de medicamentos es frecuente debido a la facilidad para interactuar con otras especialidades, lo que genera que muchos padecimientos concomitantes sean tratados en esta sala a pesar de que su origen no sea del todo psiquiátrico, incrementando así el número de medicamentos prescritos. A pesar de los cuidados en las dosis y de evitar interacciones farmacológicas que puedan poner en riesgo la salud o la respuesta terapéutica del paciente, no existe en el servicio una sistematización adecuada al respecto, en que se lleve una observación objetiva en relación a el manejo de diversos padecimientos diagnosticados en un paciente, siendo necesario caracterizar la presencia e incidencia de efectos secundarios a medicamentos, o interacciones .

Se reconocen ciertos patrones de prescripción médica y preferencias respecto al mejo en ciertos síndromes mas frecuentes (depresivos, psicóticos etc), sin embargo es de interes general conocer y confrontar el exito de estos manejos y su relación con efectos adversos, la mayoría de estos posiblemente conocidos sin embargo algunos ellos de naturaleza grave.

El presente trabajo pretende proveer de una herramienta de apoyo al médico tratante, con la que pueda evaluar la evolución del paciente y finalmente mejorar la eficacia y seguridad en el manejo de diversos psicofármacos, lo que repercutirá en un mejor control del padecimiento del paciente y una reducción de efectos indeseables, generando además un análisis crítico que retroalimentará los conocimientos en el área de la psicofarmacología.

## 2.- INVESTIGACION

### 2.1 OBJETIVOS.

1.- Conocer las características de uso de medicamentos y reacciones adversas a medicamentos, que puedan surgir en los pacientes internados en un servicio de Psiquiatría en un Hospital de Tercer nivel.

2.- Proveer de una herramienta esquemática que señale el manejo farmacológico en un paciente (hoja de datos) facilitando el conocer la respuesta y evolución del mismo; y adecuar el formato para que sea un instrumento idóneo en el registro de farmacovigilancia general y específica.

3.- Analizar la influencia de las características de la población en la respuesta y reacciones adversas a fármacos.

#### Específicos:

- a. Determinar los fármacos mas frecuentemente empleados en la sala de Psiquiatría.
- b. Características de automedicación del paciente antes de su ingreso.
- c. Conocer la incidencia de reacciones adversas atribuibles a psicofármacos y a otros medicamentos utilizados en los pacientes.
- d. Identificar factores de riesgos que puedan influenciar la presencia de reacciones adversas.
- e. Correlacionar alteraciones detectadas en estudios paraclínicos (de laboratorio) con el efecto de los medicamentos.
- g. En forma ya específica analizar la respuesta de cierto grupo de fármacos en una entidad patológica psiquiátrica en tratamiento.

## 2.2 HIPOTESIS.

Dados los aspectos ya mencionados, esperamos encontrar una alta frecuencia de reacciones adversas debido al alto número de medicamentos utilizados, factores de riesgo de ésta población ( como la edad ) y la falta de un control sistematizado, por lo mismo, al desarrollar este proceso de vigilancia farmacológica debemos obtener una disminución de efectos adversos y un mejor control, con el consecuente incremento en la seguridad en el uso de psicofármacos.

## 2.3 POBLACION A ESTUDIAR

Se estudiará todo paciente internado en el Servicio de Psiquiatría del Hospital de México; desde el mes de Mayo a Noviembre del presente año y que correspondan a los siguientes criterios de inclusión, exclusión y eliminación:

**a) CRITERIOS DE INCLUSION:** Paciente internado en el Servicio de Psiquiatría; cualquiera sea el motivo de internamiento o consulta; con prescripción de medicamentos; ya sea hombre o mujer, mayor de 15 años, de cualquier raza u origen, procedente tanto de consulta externa, como de urgencias, con un mínimo de estadía de un día, y que egresen por alta médica, fallecimiento o traslado a otro servicio.

**b) CRITERIOS DE EXCLUSION:** Paciente menor de 15 años, que permanezca menos de 24 horas y que egrese por alta voluntaria, o que no tengan prescripción de medicamentos.

**c) CRITERIOS DE ELIMINACION.** Paciente al que se le suspende medicación, por no necesitarla y permanezca internado.

## 2.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACION Y MATERIAL

### a) TIPO DE ESTUDIO

El presente es un estudio de análisis de tendencias seculares, prospectivo, observacional, en el que se determinarán las características de uso de psicofármacos y otros medicamentos, frecuencia de eventos adversos e interacciones.

### b) METODO

1.- Se hará una revisión de la bibliografía sobre el tema.

2.- Se llevará a cabo el proyecto en dos etapas.

a) Etapa de discernimiento: consistirá en la recolección de datos de forma general de cada paciente internado en el servicio de psiquiatría del Hospital Español; para realizar un diagnóstico preciso de la población, conocer la frecuencia y clase de medicamentos que utilizan y determinar necesidades específicas de éste grupo.

b) Etapa de farmacovigilancia específica : En el que se ampliará en forma mas específica la evaluación, dependiendo de los resultados y variables de interés obtenidos en la primera fase, como por ejemplo: escalas de movimientos anormales, niveles séricos de fármacos,etc. Y se ampliará el estudio a los pacientes interconsultados a otros servicios a los cuales se les prescriban psicofármacos.

### c) PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS

La información obtenida diariamente de la evaluación clínica del paciente, es colectada en Hoja de Datos (ver anexo 1), la cual se integrará al expediente clínico del paciente. Anotándose en la misma cualquier cambio de posología médica y respuesta clínica del

paciente. Las hojas de los pacientes que se den de alta, serán referidas a la unidad de Farmacología clínica, en donde se integrarán a una base de datos en un sistema de cómputo, para su posterior análisis.

En dos meses de seguimiento de la farmacovigilancia general, se evaluará en forma descriptiva la información con el fin de tener amplio conocimiento en relación al tipo de medicamentos utilizados, su frecuencia, la incidencia de reacciones adversas y las posibles interacciones médicas.

Con la información obtenida, se ampliarán las variables de farmacovigilancia, para seguimiento específicos de variables relacionadas con los psicofarmacos y medicamentos relacionados.

#### **d) DEFINICION DE VARIABLES:**

**DIAGNOSTICOS:** Estos está basados en los criterios de clasificación diagnóstica del DSM-IV y CIE-10.

**REACCION ADVERSA:** Cualquier manifestación clínica o de laboratorio atribuible al uso de un medicamento, descartando aquellos debidos a padecimiento de base .

**FACTORES DE RIESGO:** Son aquellos factores genéticos, de edad, sexo, raza, peso, o enfermedad del paciente que incrementen la probabilidad de presentar reacciones adversas.

#### **e) CARACTERISTICAS DE LOS DATOS RECABADOS.**

Los datos colectados en cuestionario elaborado por la unidad de farmacología clínica y que considera los siguientes aspectos:

- Datos demográficos
- Diagnóstico o diagnósticos de ingreso al servicio.
- Antecedente patológicos personales de importancia, psiquiátricos y médicos.
- Antecedentes de medicación que paciente consume previos a su ingreso y si ésta es por prescripción médica o automedicación.
- Medicamentos prescritos actualmente en indicaciones: dosis, tiempo, vía.
- Cuadro de prescripción diaria, modificación de dosis o inicio de nuevos medicamentos y fechas en que se indican.
- Laboratorio principal: glucosa, urea, creatinina, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, hemoglobina, leucocitos , plaquetas y otros ; fecha de inicio y cuando exista cambio de importancia.
- \_ Anexo: Reacciones adversas: fecha, características, si es atribuida al fármaco o a otra situación, quién la informó y medidas realizadas.

#### **e) RECURSOS MATERIALES.**

- Hoja de vaciamiento de datos. (anexo 1)
- Expediente de los pacientes del servicio de psiquiatría.
- Computadoras con Software que incluya programa de
  - . base de datos para:
  - . análisis descriptivo y estadístico.
  - . Software de lenguaje que permita la estructuración de programas

#### **f) RECURSOS HUMANOS.**

- Participación de médicos adscritos y residentes del servicio de Psiquiatría.
- Coparticipación y asesoramiento de médicos e investigadores de la Unidad de Farmacología Clínica.



- Coparticipación y asesoramiento de médicos e investigadores de la Unidad de Farmacología Clínica.

## **2.5 LOGISTICA.**

Programa de actividades a realizar:

- 1.- Período comprendido entre el primero de mayo al 30 de junio, para etapa de discernimiento o diagnóstica.
- 2.- Período comprendido entre el primero de Julio al 31 de septiembre para etapa de farmacovigilancia específica.
- 3.- Primer informe el día 24 de julio, en relación al avance del protocolo (primera etapa).
- 4.- Entrega de informe final el día 21 de Noviembre.

## **2.6 ETICA.**

El presente es un estudio prospectivo, observacional, que no requiere consentimiento informado. Se encuentra en conocimiento tanto el Jefe del Servicio de Psiquiatría, Dr Carlos Campillo S. como las autoridades del Hospital Español.

## **2.7 RESULTADOS**

La siguiente información corresponde al registro de farmacovigilancia llevado a cabo a todos los pacientes internados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Español de México, durante seis meses , correspondientes desde el mes de mayo a octubre, del presente año. )

No incluye pacientes crónicos ingresados previamente a este período.

Se registró un total de 101 pacientes; correspondientes a 40 hombres y 61 mujeres (1:1.5) con una edad media de 44 años, con una mínima de 18 años y una máxima de 94 años, siendo de menor edad los hombres (con una media de 39.65 años, y un rango de 18 a 80) que las mujeres (media de 46,93 y rango de 18 a 94 años)

En general co-existen más de un diagnóstico por paciente, como es el caso de intoxicación por sustancias y dependencia, sin embargo considerando la frecuencia en relación al total de pacientes observamos que los diagnósticos de ingreso más frecuentes (ver grafica 1) corresponden a los trastornos afectivos, de éstos; la Depresión Mayor se observa en 49 pacientes (48,5%), y el Tr. Bipolar en 12 pacientes (11,8%), con sólo dos casos de Distimia.

Luego le siguen las intoxicaciones ( por medicamentos o sustancias) que se presentaron en 27 pacientes (26.7%), de éstos 11 pacientes cumplieron criterios para dependencia a sustancias, correspondiente a un 10.8% del total. En 12 pacientes se diagnosticó cambios de personalidad debido a condición médica (11.8%). En cuanto a los trastornos psicóticos, se ingresaron 13 pacientes esquizofrénicos (12.8%) y otros ocho pacientes (7.9%) con otros trastornos psicóticos. Con menor frecuencia se vió Retraso Mental (3), Tr. por Ansiedad Generalizada (2), Diskinesia Tardía (1) Enfermedad de Parkinson (1) y, Demencia (2).

En la tabla 3 se resumen los antecedentes patológicos de importancia (comorbilidad) de los pacientes. La mayor frecuencia corresponden al consumo patológico de alcohol (25.7%) y la enfermedad ácido-péptica (19.8%), posteriormente se encuentran el tabaquismo (16.8%) y la hipertensión arterial (15.8%), y luego otra serie de antecedentes en menor frecuencia, como convulsiones, neoplasias, cardiopatías, artritis, diabetes mellitus, cirrosis, EPOC, e I. Renal.

En cuanto a la co-morbilidad se observó la presencia de un promedio de 1.26 causas o patología por pacientes, con un máximo de 5 causas por paciente, un 31.7% no presentaron ningún antecedente de importancia, un 29.7% reportaron solamente una, y en un 3% de los pacientes se reportaron cuatro o cinco padecimientos simultáneos.

# GRAFICA 1: DIAGNOSTICOS DE INGRESO

FARMACOVIGILANCIA, H. ESPAÑOL, MAY-OCT, 95

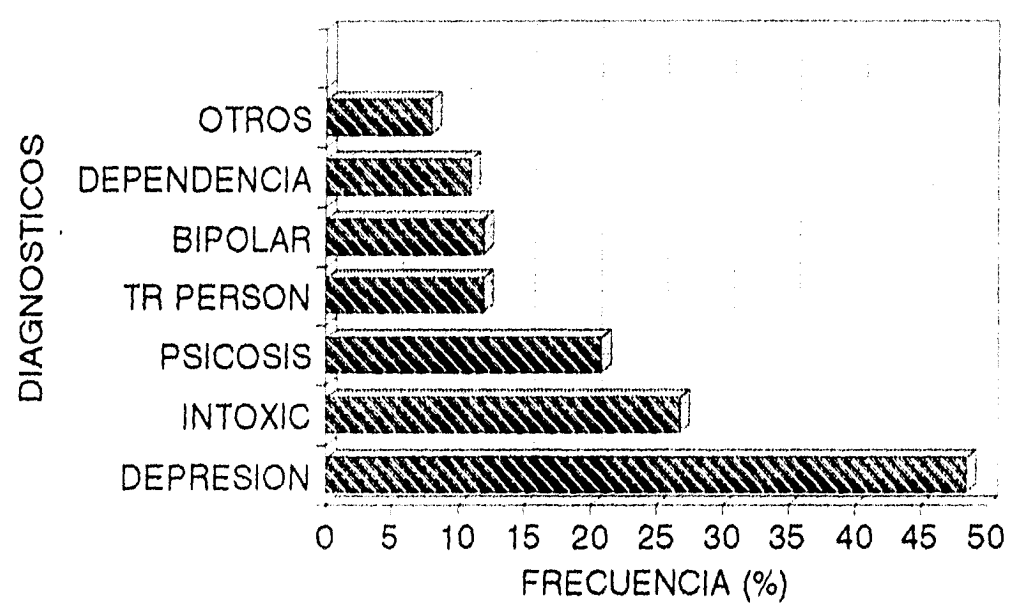


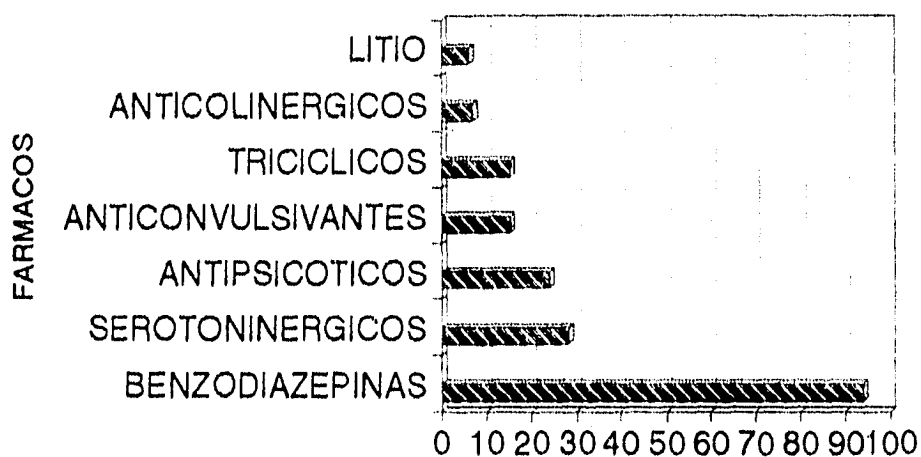
TABLA 3 : ENFERMEDADES DE COMORBILIDAD

COMORBILIDAD	No	%
Alcoholismo	26	25.7
Enfermedad Acido-Péptica	20	19.8
Tabaquismo	17	16.8
Hipertensión Arterial	16	15.8
Convulsiones	8	8
Neoplasias	6	5.9
Cardiopatías	4	4
Artritis	4	4
Diabetes Mellitus	3	3
Cirrosis	3	3
Enf. Pulmonar Obst. Crónica	2	2
Insuficiencia Renal	2	2

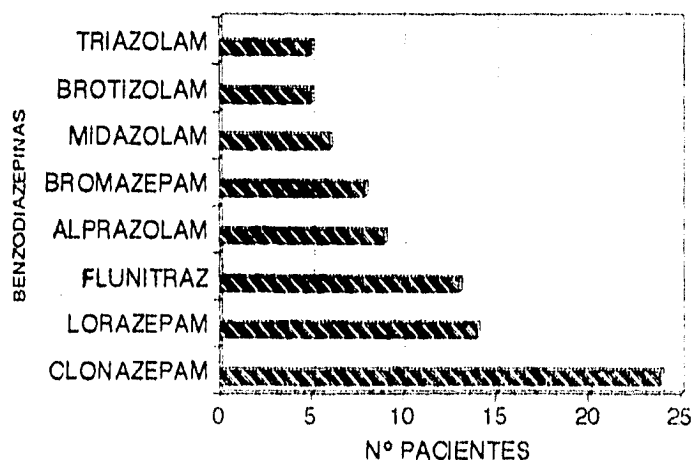
Los medicamentos consumidos previos al ingreso se resumen en la gráfica 2 . La media es de 2.26 fármacos por paciente, con un máximo de 7 fármacos (un caso). De éstos, 20 no tienen ningún tipo de medicamento, y 16 pacientes consumen sólo uno. Los más frecuente son las benzodiazepinas , luego los antidepresivos, los antipsicóticos y los anticonvulsivantes.

En la gráfica 3 observamos con detalle las diversas benzodiazepinas utilizadas previamente al internamiento. Las de uso más frecuente son: clonazepam, flunitrazepam, y lorazepam.

**GRAFICA 2: FARMACOS ANTES DEL INGRESO**  
FARMACOVIGILANCIA, H ESPAÑOL, MAY-OCT 95



**GRAFICA 4: USO PREVIO DE BENZODIAZEPINAS**  
FARMACOVIGILANCIA, H ESPAÑOL, MAY-OCT 95



La automedicación ocurrió en un 25.7% de los pacientes, con una mayor frecuencia para la ingesta de uno (en 19 de 26 pacientes) llegando hasta cuatro medicamentos en sólo un paciente. Los fármacos más frecuentemente automedicados son: las benzodiazepinas, de éstas las más utilizadas son el lorazepam y flunitrazepam. En menor proporción se observa el uso de antidepresivos y en cinco pacientes el uso concomitante de sustancias como el alcohol, marihuana o cocaína.

En cuanto a los medicamentos prescritos durante el internamiento (ver tabla 4), se observa una media de 7.18 fármacos por paciente, con un mínimo de 1 (4 pacientes) a 20 (2 pacientes), con una mayor frecuencia para el uso de 4 a 8 medicamentos por paciente (52.5% de los pacientes)

De los psicotrópicos, el grupo más utilizado es el de las benzodiazepinas (192), con una media de 1.9 por paciente, luego se utilizan los antipsicóticos (77) y los antidepresivos (75), seguidos por los anticonvulsivantes (27) y antiparkinsonianos (19). Los fármacos más frecuentemente empleados son: clonazepam, flunitrazepam, midazolam, haloperidol, levomepromazina, alprazolam, zopiclone, lorazepam, biperiden, carbamazepina y risperidona.

De los medicamentos no-psicotrópicos, se utilizan más los laxantes (36), antibióticos (35), los antiácidos (34), analgésicos no esteroideos (22) y vitaminas (19). Con mucho menor frecuencia se observó el uso de antihipertensivos, diuréticos, hipertensores, mucolíticos, antieméticos, antiespasmódicos, hormonas, glucósidos, amebicidas, antimicóticos, electrolitos, anticoagulantes, hipouricémicos, y antihistamínicos. De estos medicamentos los más utilizados son: ranitidina, paracetamol, diclofenaco, trimetropim-sulfametoxazol, y diversos laxantes.

TABLA 4 : FARMACOS PRESCRITOS DURANTE LA HOSPITALIZACION.

FARMACOS	No	%
Benzodiazepinas	192	32.7
Antidepresivos	75	12.7
Antipsicóticos	61	10.4
Laxantes	36	6.1
Antibióticos	35	5.9
Antiácidos	35	5.9
Anticonvulsivantes	27	4.6
AINES	22	3.7
Antiparkinsonianos	19	3.2
Vitaminas	19	3.2
Antihipertensivos	16	2.7
Antidiarreicos	7	1.1
Otros	42	7.1

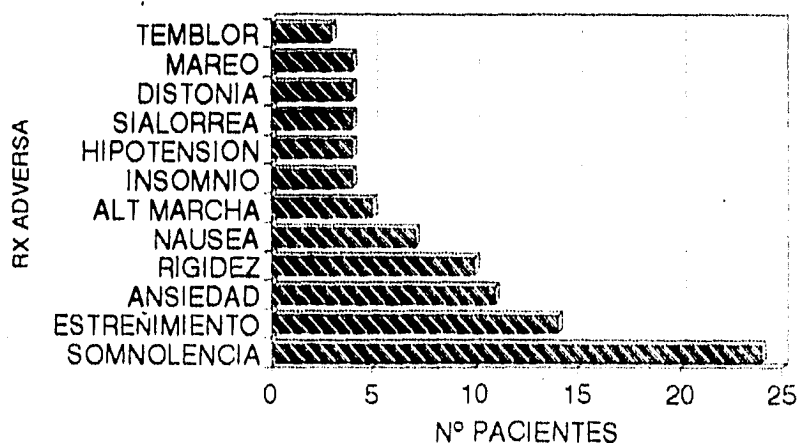
TABLA 5: BENZODIAZEPINAS PRESCRITAS DURANTE LA HOSPITALIZACION.

BENZODIAZEPINAS	No	%
Clonazepam	39	20.3
Flunitrazepam	29	15.1
Midazolam	29	15.1
Alprazolam	21	10.9
Lorazepam	17	8.8
Bromazepam	14	7.2
Brotizolam	8	4.1
Diazepam	7	3.6
Triazolam	4	2.0

Se reportaron en este período un total de 127 reacciones adversas con una media de 1.30 por paciente, con un rango de 0 (36 pacientes) a 6 (un paciente). Lo más frecuente es la presencia de 1 o 3 reacciones por paciente (57,4%). Los fármacos que condicionaron con mayor frecuencia reacciones adversas fueron: haloperidol, carbamazepina, litio y amitriptilina.

La gráfica 4 muestra el tipo de reacciones adversas y su frecuencia. En el área de síntomas gastrointestinales se reportaron 31 reacciones adversas (diarrea, dolor abdominal) dispepsia, estreñimiento, náuseas y vómito), y en síntomas cardiovasculares fueron sólo 6 (hipotensión, taquicardia); se reportó sólo un caso de rash alérgico asociado a medicamento, y alteraciones metabólicas se observaron en 3 pacientes (hipokalemia, e hipoglicemia). El volumen mayor de reacciones adversas reportadas corresponden a alteraciones neurológicas o psiquiátricas, (51 pacientes), tales como acatisia, agitación, ansiedad, alt. marcha, rigidez, distonía, insomnio, temblor, y visión borrosa. Evaluando los síntomas individualmente, se observó con mayor frecuencia la somnolencia excesiva, en 24 pacientes; luego el estreñimiento en 14 pacientes, la ansiedad y la rigidez, con 11 y 10 pacientes respectivamente.

**GRAFICA 4: RX ADVERSAS OBSERVADAS**  
FARMACOVIGILANCIA, H ESPAÑOL. MAY-OCT 95



En relación a la presencia de reacciones adversas de acuerdo al sexo, observamos que en mujeres la media es de 1.35, y en varones la media es de 1.23 (ver tabla 6)

TABLA 6: REACCIONES ADVERSAS DE ACUERDO A SEXO.

SEXO	EDAD (media)	No	RX.ADVERSAS	RANGO
Masculino	39.65	40	1.23 ds 1.27	0-4
Femenino	46.93	61	1.35 ds 1.36	0-6

De acuerdo a grupos de edad (ver tabla 7 ), no se observan grandes diferencias, excepto una media de reacciones adversas levemente mayor para el grupo entre 40 y 60 años (29 pacientes) y un incremento en el promedio de fármacos por paciente de aproximadamente 6 en los otros grupos a 8,47 en el de mayores de 60 años.

TABLA 7: REACCIONES ADVERSAS DE ACUERDO A GRUPOS DE EDAD

EDAD (AÑOS)	SEXO	RX.ADV	D.S.	No FCO	RANGO
40 (29.96)	H: 24 M: 28	1.31	1.39	6.87	0-4
40-60 (48.24)	H: 12 M: 17	1.46	1.32	6.90	0-6
60 (74.60)	H: 4 M: 16	1.05	1.15	8.47	0-4

De acuerdo al número de fármacos consumidos por paciente observamos claramente un aumento en la frecuencia de reacciones adversas , al comparar grupos , especialmente en aquellos pacientes que consumían más de 5 fármacos, con un importante incremento en el promedio de reacciones adversas respecto al grupo que consumía menos de cinco.

El grupo que consumía más de 10 fármacos (11 a 20), presentó una media de 2.27 reacciones adversas por paciente, con un promedio de 16 fármacos por paciente. Y con una edad de 46.13 años, que no difiere en forma importante de los otros grupos.



TABLA 8: REACCIONES ADVERSAS DE ACUERDO A No DE FARMACOS.

No FARMACOS	SEXO	Rx ADV	D.S.	No FCO	RANGO
menor o = a 5	H: 22 M: 24	0.78	1.35	3.43	0-3
6 a 10	H: 12 M: 26	1.55	1.45	7.79	0-6
mayor o = a 10	H: 4 M: 12	2.27	1.44	16.13	0-4

De los exámenes de laboratorio, durante la hospitalización, se reportaron alteraciones renales en un paciente, en la función renal en 3 , y en la glicemia en 6 pacientes. Ninguna de ellas fué adjudicada a medicamentos.

## 2.8 DISCUSION.

El presente estudio corresponde a los resultados iniciales del período llamado de "discernimiento", que en principio estaba planeado de dos meses de duración, sin embargo fué necesario prolongarlo como una forma de adiestramos, especialmente a los residentes, quienes deben manejar esta hoja de datos, así como permitimos tener un mayor número de pacientes para una evaluación más profunda.

La dificultad más importante fué mantener la hoja de datos al día respecto a los eventos, ya que en ocasiones estos se reportaron en la hoja de evolución o en la entrega de la guardia, por lo que en ocasiones éste documento se completaba semanalmente o al ser dado de alta el paciente, por lo que no cumplía uno de los objetivos más importante que es el de ser un instrumento que facilite al medico tratante ver el manejo farmacológico de su paciente y la cadena de eventos que presentaban en ese momento. Sin embargo , la información generada de este estudio preliminar nos permite llamar la atención a los médicos adscritos, respecto a algunos eventos a discutir, y como ir optimizando ésta vigilancia.

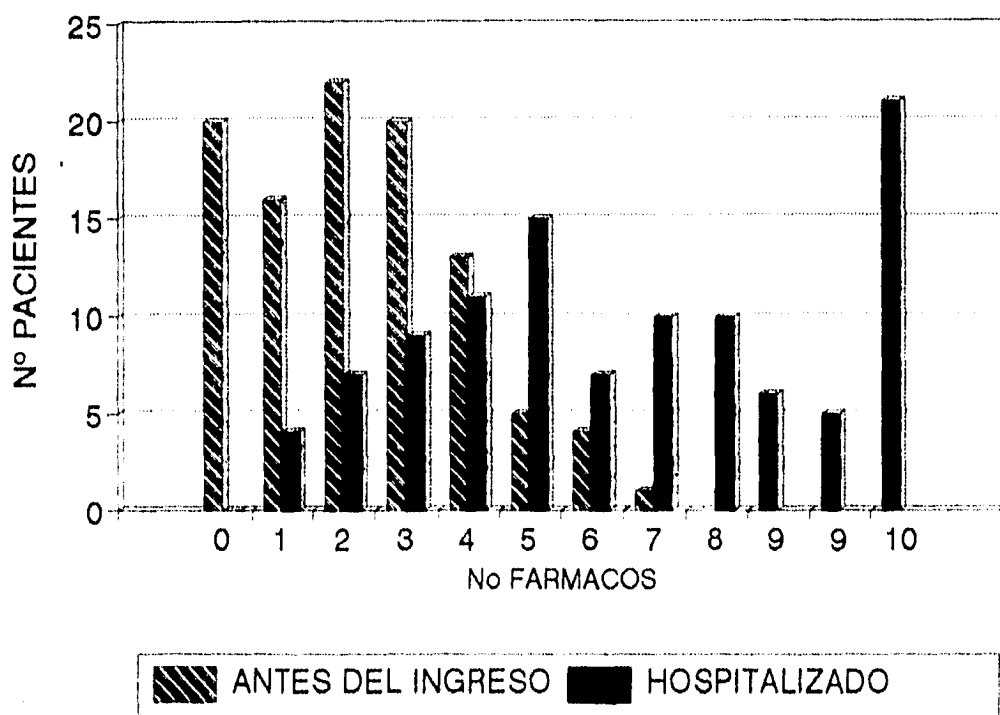
Respecto a las características de los pacientes internados en este periodo, podemos decir que la mayor frecuencia corresponde a mujeres de edad media de la vida, con trastorno afectivos, y en menor frecuencia por intoxicaciones (generalmente por medicamentos). Otro grupo corresponde a hombres, también en edad media de la vida, con tr. psicóticos y también con intoxicaciones (generalmente sustancias). Llama la atención la menor proporción de ancianos en esta muestra, lo que puede deberse a que se están considerando sólo pacientes "agudos", ya y con internamientos de corto periodo de tiempo, además una gran parte de ésta población es atendida a través de interconsultas en otros servicio, que por ahora tampoco se han incluido es éste análisis.

Debido a esto, las enfermedades de comorbilidad encontradas , en general no son muchas, aunque en algunos pacientes tiene importante implicación en el uso de psicofármacos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tabaquismo, la enfermedad ácido-péptica y la hipertensión arterial y la dependencia al alcohol, con sus repercusiones a nivel hepático. Aunque sólo tres pacientes presentaron alteración en enzimas hepáticas a su ingreso.

Respecto a la utilización de medicamentos, se observa un importante incremento entre los consumidos previamente, a los indicados durante el internamiento, sin embargo el promedio de 7.18 fármacos por paciente en pacientes hospitalizados, es similar a los reportados en otros estudios, que en general es de un promedio de 6 a 10 medicamentos por paciente<sup>33</sup>.

En la Gráfica 5 se observa una comparación entre el número de medicamentos consumidos previamente al ingreso, y los consumidos durante el internamiento. Se observó en los primeros una mayor frecuencia en el uso de dos a tres fármacos por paciente (41.6%), en cambio en los segundos se observó dos grupos más frecuentes, de 4-5 fármacos en 26 pacientes, y de 7 a 8 fármacos en 20 pacientes, con consumos individuales de hasta 20 fármacos en 2 pacientes.

## GRAFICA 5: No FARMACOS PRESCRITOS FARMACOVIGILANCIA, H ESPAÑOL, MAY-OCT 95



En un estudio de Recchia y col en Canadá<sup>34</sup>, en una clínica de reacciones adversas, reportaron en un período de siete meses, un total de 171 reacciones adversas, que correspondieron a mujeres con media de edad de 42.7 años, con un promedio de reacciones adversas de 2.2 y a hombres (edad: 39.2 años) con una media de 1.4 reacciones. Aunque este estudio no se realizó en un servicio de psiquiatría, es de considerarse, ya que nuestros hallazgos son similares.

En nuestro servicio se presentaron 127 reacciones en 65 pacientes, con un promedio de 1.9 reacciones por cada uno, sin embargo el hacer las diferencias por sexo, no se observa una mayor frecuencia en mujeres como se ha reportado en éste y otros estudios. En oposición la FDA ha reportado más reacciones adversas en hombres entre 20 a 40 años de edad<sup>35</sup>.

En el estudio antes mencionado, la mayor parte de los eventos se relacionaron al uso de antibióticos, luego a los anticonvulsivante y analgésicos, y las alteraciones encontradas más frecuentes fueron reacciones en la piel (prurito, urticaria), cardiovascular y gastrointestinal.

En contraste, nosotros reportamos escasamente alteraciones en la piel, y lo más frecuente es son las alteraciones a nivel motor, y la sedación. Esto es lógico dada la especificidad en el uso de psicotrópicos, y a pesar de que algunas pueden ser consideradas severas, no se presentó ningún evento serio; que son aquellos que resultan en muerte, prolongan la hospitalización, generan un daño permanente, o resultan en anomalías congénitas, o cáncer<sup>36</sup>

En general, las reacciones severas están dadas por el uso de neurolépticos (acatisia, rigidez, distonía) y las benzodiazepinas (sedación, ataxia, y alt. de memoria), sin embargo no tuvieron implicaciones serias en los pacientes, excepto los estados de intoxicación, y que frecuentemente se debieron a automedicación previa al ingreso.

En relación a la asociación entre síntomas psiquiátricos y toxicidad medicamentosa, Patten y col<sup>37</sup> reportó en 1994, en un estudio de 1822 reacciones adversas, la presencia de síntomas como alucinaciones causadas por metildopa, y otro número de reportes de benzodiazepinas asociadas a alucinaciones y encefalopatía. Además de casos de depresión-inducida por digoxina, y la ausencia de manía-asociada a Bloqueadores H2. En nuestro estudio, prácticamente no se asociaron alteraciones psiquiátricas con fármacos distintos a los psicotrópicos. (excepto primperan)

Se realizó un estudio más detallado en la frecuencia de reacciones adversas en relación al sexo, grupos de edad y polifarmacia, y aunque existen diferencias entre estas categorías, no son marcadas, excepto para la polifarmacia, en que se observó un notorio incremento en las reacciones adversas en los pacientes que utilizaban más de cinco fármacos. Sin embargo es sólo descriptivo, por lo que se hace necesario realizar un análisis estadístico más detallado al respecto.

### 3.- CONCLUSIONES

Los estudios de farmacovigilancia, en general son difíciles y complejos, ya sea por la necesidad de un reporte confiable y frecuente, como de la participación de los médicos tratantes, con sus opiniones y experiencia. al respecto nosotros tuvimos algunas dificultades, sin embargo en todos los reportes se consideró una opinión experta.

En general, nuestros resultados reflejan claramente las características de nuestro servicio, en cuanto a los padecimientos frecuentes (depresión , psicosis), su comorbilidad, y el patrón de uso de psicofármacos, en que se observó la elevada frecuencia de uso de benzodiazepinas, en comparación con antidepresivos u otros psicofármacos, esto es importante dado que aunque la repercusión eventual en la presencia de efectos adversos es importante, no es grave; sin embargo posteriormente puede tener implicaciones en la generación de patrones de abuso y tolerancia de los pacientes.

Finalmente, es necesario poder evaluar con mayor confiabilidad la presencia de reacciones adversas, y sus probables asociaciones con medicamentos, además dada la elevada frecuencia de internamientos debido a intoxicaciones, creemos necesario apoyarnos con el uso de otros instrumentos, como pueden ser escalas (movimientos anormales, mini mental etc) y el uso de mediciones de niveles séricos en algunos medicamentos, que permitirá evaluar toxicidad e interacciones medicamentosas con mayor precisión.

#### 4.- BIBLIOGRAFIA.

1. Bergman U, Grimsson A, Wahba AHW, Westerholm B : Studies in drug utilization methods and applications. WHO Regional Publications. European Series No 8. Copenhagen:1979.
2. Bergman U, Sjökvist F. : Measurement of drug utilization in Sweden: Methodological and clinical implications. *Acta Med.Scand.* 1984 : 683 (Suppl): 15-22.
3. Balter MB, Manheimer DI, Mellinger GD, Unlenhuth EH : A cross-national comparison of anti-anxiety/sedative drug use. *Curr Med Res Opin* 1984; 8 (Suppl 14): 5-20.
4. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency (1993) Pharmacovigilance - evaluating and improving the safety of medicines. *Curr. Probl. Pharmacovigilance* 19:1.
5. Waller P. Dealing with variability: The role of pharmacovigilance. *J. Pharm. Pharmacol.* 1994, 46; (suppl.1): 445-449.
6. Committee on Safety of Medicines (1991) Withdrawal of terodiline (Micturin, Kabi Pharmacia Ltd). *Curr. Probl.* No 32.
7. Auriche M, Loupi E. Does proof of casualty ever exist in pharmacovigilance? *Drug Saf.* 1993, sep; 9 (3): 230-5.
8. Carson J, Strom L, Maislin G. Screening for unknown effects of newly marketed drugs. In: Strom, B.L.(ed.) *Pharmacoepidemiology*. Churchill Livingstone. New York, pp 289-306.
9. Unlenhuth EH, Balter MB, Mellinger GD. Clinical variables in pharmacoepidemiology. *J. Psychiatr.Res.* 1993, 27 Suppl 1:89-95.
10. Linden M, Gothe H. Benzodiazepinesubstitution in medical practice. Analysis of pharmacoepidemiologic data based on expert interviews. *Pharmacopsychiatry* 1993, jul;26 (4): 107-13.
11. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. (1993) Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in patients who require regular bronchodilator treatment. *Br.Med.J.* 306: 1034-1037.
12. Suissa S, Spitzer W, Abenhaim L, Downey W, Fitzgerald D (1992) Risk death from human insulin. *Pharmacoepidemiol. Drug Safety* 1: 169-175.
13. Waller P. Measuring the frequency of adverse drug reactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 33: 457-461.
14. Blackwell B. (1972) The drug defaulter. *Clin Pharmacol. Ther* 13:841.
15. Naranjo C, Shear N, Lanctôt K. Advances in the diagnosis of Adverse Drug Reactions. *J Clin Pharmacol* 1992; 32 :897-904.

16. Venning G: Identification of adverse reactions to new drugs. What have been the important adverse reactions since thalidomide? *Br Med J.* 1983 ; 286: 199-202.
17. Brown EA Problems of drug allergy. *JAMA* 1955; 157: 814-819.
18. DeSwarte R. Drug Allergy, in Patterson R (ed) : *Allergic Diseases: Diagnosis and Management.* New York ; Harper and Row, 1985.
19. Rawlins MD: Adverse Reactions to drugs . *BMJ* 1981; 282 : 974-976.
20. Recchia A, Shear N : Organization and Functioning of and adverse drug reaction clinic. *J Clin Pharmacol* 1994, 34 :68-79.
21. Bergman U, Wiholm BE: Drug related problems causing admissions to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol* 1981 ; 20: 193-200.
22. Col n, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalization of the elderly: A multicentre investigation. *Age Ageing*, 1980 ; 9:73-80.
23. Woods CG, Rylance ME, Cullen RE: Adverse reactions to drugs in children. *BMJ* 1987; 294 : 869-870.
24. Karch FE, Lasagna L: Adverse Drug Reactions: A critical review *JAMA* 1975, 234 (12): 1236-1241.
25. Martys CR : Adverse reactions to drugs in general practice. *BMJ* 1979 : 2: 1194-1197.
26. Steel K, Gertman P, Crescenzi C, Anderson J: Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. *N Engl J Med.* 1981; 304: 638-642.
27. Durbridge T, Edwards F, Edwards R, Atkinson M: Evaluation of benefits of screening test done immediately on admission to hospital. *Clin Chem* 1976 ; 22: 968.
28. Reggia J, Tuhrim S: Appendicectomy in the Federal Republic of Germany: Epidemiology and medical care patterns. *Med Care* 1971, 9 : 311-330.
26. Karch F, Lassagna L: Adverse drug reactions. A critical Review. *JAMA* 1975; 234 : 1236-1241.
27. Naranjo C, Busto U, Sellers E, Janecek E, Domecq C. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30: 239-245.
28. Shear N. Diagnosing cutaneous adverse reactions to drugs. *Arch Dermatol.* 1990; 126:94-97.

29. Shear N, Spielberg S. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: In vitro assessment of risk. *J Clin Invest.* 1988; 82: 1826-1832.
30. Eichelbaum M, Gross A. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism; clinical aspects. *Pharmacol Ther.* 1990; 46: 377-394.
31. Alvan G. Clinical consequences of polymorphic drug oxidation. *Fundam Clin Pharmacol* 1991 ; 5: 209-228.
32. Hammer W, Sjoqvist F. Plasma levels of monomethylated tricyclic antidepressants during treatment with imipramine like compounds. *Life Sci.* 1967, 6: 1895-1903.
33. May F, Stewart R. Drug use in the Hospital Evaluation of Determinants . *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 1974; 16(5): 834-835.
34. Recchia A, Shear N. Organization and Functioning of an adverse drug reaction clinic. *J. Clin Pharmacol* 1994; 34: 68-79.
35. Faich G, Dreis M, Tomita D. National adverse drug reaction surveillance. *Arch. Intern. Med* 1988; 148: 785-787.
36. Johnson J, Tanner A. Postmarketing Surveillance : Curriculum for the clinical pharmacologist. PartII: Clinical and Regulatory Considerations.
37. Patten S, Love E. Neuropsychiatric adverse drug reactions: passive reports to Health and Welfare Canada's adverse drug reaction database. *Int J Psychiatry Med.* 1994; 24(1): 45-62.





FECHA																	
TRATAMIENTO																	

REACCIONES ADVERSAS. ANOTAR POR MEDICO O ENFERMERA

FECHA	CARACTERISTICAS DE LA REACCION ADV	ATRIBUIDA A	INFORMO

LABORATORIO PRINCIPAL. (de inicio y cuando exista cambio importante)

glucosa						F. ALCALINA					
urea											
creatinina						HB					
TGO						LEUCOCITOS					
TGP						PLAQUETAS					