



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TÍTULO DEL TEMA ESCRITO

*Detección de reacciones adversas a medicamentos en la atención médica de
pacientes hospitalizadas en el Servicio de Ginecología del Instituto Nacional de
Perinatología*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

Karina Velázquez Duarte



MÉXICO, D.F.

AÑO 2013



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor:** **ANA MARÍA VÁZQUEZ ÁLVAREZ**

VOCAL: **Profesor:** **ALEJANDRA ROSETE REYES**

SECRETARIO: **Profesor:** **AURORA BELMONT GÓMEZ**

1er. SUPLENTE: **Profesor:** **ROBERTO CARLOS CAÑAS ALONSO**

2° SUPLENTE: **Profesor:** **ALEJANDRO ZAMORANO CARRILLO**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA “ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES” EN EL SERVICIO DE GINECOLOGÍA.

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Aurora Belmont Gómez

SUSTENTANTE :

Karina Velázquez Duarte

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. OBJETIVOS.....	5
3. GENERALIDADES.....	6
3.1. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.....	6
3.1.1. CONCEPTOS GENERALES	6
3.1.2. CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.....	8
3.1.3. VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS. ..	9
3.1.4. TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS(LORENZO, 2004)	11
3.1.4.1. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE TIPO A (AUGMENTED O AUMENTADA).....	11
3.1.4.1.1. CAUSAS FARMACÉUTICAS.....	11
3.1.4.1.2. CAUSAS FARMACOCINÉTICAS	12
3.1.4.1.3. CAUSAS FARMACODINÁMICAS.....	13
3.1.4.2. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE TIPO B (BIZARRE O RARA).....	13
3.1.4.2.1. CAUSAS FARMACÉUTICAS.....	13
3.1.4.2.2. MECANISMO INMUNOLÓGICO.....	13
3.1.4.2.3. CAUSAS FARMACODINÁMICAS.....	15
3.1.4.2.4. CAUSAS GENÉTICAS.....	15
3.1.4.3. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE TIPO C (CHONIC O CRÓNICO).....	15
3.1.4.4. REACCIONES ADVERSAS DE TIPO D (DELAYED O DEMORA).....	15
3.1.4.4.1. CARCINOGENESIS.	16
3.1.4.4.2. TERATOGENESIS.	16
3.1.5. FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (LORENZO, 2004).....	16
3.1.5.1. EDAD	17
3.1.5.2. SEXO	17
3.1.5.3. ENFERMEDADES	17
3.1.5.4. GENÉTICAS.....	18
3.1.5.5. EMPLEO INAPROPIADO DEL FÁRMACO	18
3.1.6. DIAGNÓSTICO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS. (LORENZO, 2004)	

3.2. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	19
3.2.1. EPIDEMIOLOGÍA	20
3.2.2. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO (LORENZO, 2004)	20
3.2.3. MECANISMOS DE PRODUCCIÓN (LORENZO, 2004)	21
3.2.3.1. INTERACCIONES FARMACÉUTICAS.	21
3.2.3.2. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS.....	21
3.2.3.3. INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS.....	23
3.3. FARMACOVIGILANCIA	24
3.3.1. DEFINICIÓN	24
3.3.2. ESTUDIOS DE FARMACOVIGILANCIA	25
3.3.2.1. ESTUDIOS ANALÍTICOS	25
3.3.2.2. ESTUDIOS DESCRIPTIVOS	27
3.3.3. FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO	29
4. METODOLOGÍA.....	32
5. RESULTADOS	34
6. ANÁLISIS DE RESULTADOS	50
7. CONCLUSIONES.....	57
8. BIBLIOGRAFÍA	58
9. ANEXOS	61

1. INTRODUCCIÓN

Los fármacos han aportado beneficios al público reduciendo en grado significativo la morbilidad y mortalidad de algunas enfermedades. Sin embargo existe un potencial de riesgo de la terapia con medicamentos, no hay ninguno que sea absolutamente seguro aunque se prescriba en dosis terapéuticas establecidas. Además del efecto terapéutico, logran causar una serie de efectos adicionales en el organismo, que pueden ser la causa de las reacciones adversas, que pueden provocar desde un inconveniente menor, hasta incapacidad permanente o la muerte del paciente.

Existen cambios fisiológicos que se acentúan con la edad, que afectan a la absorción, distribución y la eliminación de numerosos fármacos. No obstante, estos cambios farmacocinéticos debido a la edad son menores que las interacciones causadas por procesos patológicos e interacciones con otros fármacos coadministrados.

Algunas de las reacciones adversas son consecuencia del uso inapropiado de los fármacos, su vigilancia inadecuada, interacciones farmacológicas.

Los fármacos podrán prescribirse de manera conjunta siempre y cuando se tomen las medidas precautorias mientras que exista un número pequeño de medicamentos cuya asociación debería evitarse.

Ciertos fármacos que deben administrarse con precaución ya que son utilizados en personas de la tercera edad como los psicofármacos, fármacos para terapéutica cardiovascular, los vasodilatadores y la insulina. Las reacciones adversas más frecuentes son confusión, ataxia, caídas, hipotensión postural, retención urinaria y estreñimiento. Los fármacos que las causan son los antihipertensores, los antiparkinsonianos, antipsicóticos y los sedantes, los que causan efectos más graves, incluyendo letales, son los anticoagulantes y los antibióticos.

En el Instituto Nacional de Perinatología se atienden pacientes con embarazo de alto riesgo o con problemas ginecológicos, las cuales requieren de un tratamiento farmacológico crónico, que puede o no interaccionar con la farmacoterapia actual. Por

otro lado los cambios fisiopatológicos de las enfermedades pueden también favorecer la presencia de reacciones adversas.

Por lo que este trabajo tiene como finalidad detectar reacciones adversas a los medicamentos y si existe alguna interacción farmacológica en la población ginecológica que se encuentra hospitalizada en el Servicio de Ginecología del Instituto Nacional de Perinatología

2. OBJETIVOS

- ✧ Identificar los medicamentos que se utilizan con mayor frecuencia en las pacientes con padecimientos ginecológicos que se hospitalizaron en el Servicio de Ginecología.

- ✧ Identificar las reacciones adversas producidas por los medicamentos que se prescriben en las pacientes para las enfermedades ginecológicas, así como las reacciones adversas producidas por los medicamentos que la paciente está recibiendo como parte de la terapéutica para un proceso patológico crónico ya preestablecido.

- ✧ Identificar si la interacción farmacológica contribuye en la presencia de reacciones adversas a medicamentos en las pacientes con padecimientos ginecológicos.

3. GENERALIDADES

3.1. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

3.1.1. CONCEPTOS GENERALES

Fármacos nuevos han aportado beneficios importantes al público, al reducir en grado significativo la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, mejorar la supervivencia ante distintas enfermedades malignas, permitir el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos significativos, modificar la evolución de distintas enfermedades debilitantes intensas y permitir el alivio de un gran número de condiciones sintomáticas. Sin embargo, los fármacos también pueden provocar una gran variedad de reacciones farmacológicas adversas graves y contribuir a muertes anuales y a millones de episodios de malestar o lesión. Algunas de estas reacciones adversas son consecuencia del uso inapropiado de los fármacos, su vigilancia inadecuada y otras causas sensibles de prevención. Otros efectos son idiosincráticos, término que por lo general se utiliza para implicar que no pueden predecirse, por ende, implica que son inevitables. (Scott, 2010)

Todos los fármacos poseen el efecto potencial de causar efectos nocivos. Algunos pueden ser detectados en los estudio preclínicos, pero otros, graves e infrecuentes, sólo pueden llegar a descubrirse cuando el fármaco es utilizado en una población suficientemente grande o cuando se administra de manera crónica. Los tratamientos concomitantes y las enfermedades pueden hacer que pasen inadvertidas, bien porque no se manifiesten, bien porque no llaman la atención del médico. Hay efectos adversos que son causados por numerosos factores no farmacológicos (genéticos, edad, enfermedades, etcétera). Todo ello determina que las reacciones adversas sean difíciles de detectar, clasificar y valorar, y que existan ciertas confusiones con la terminología empleada (Lorenzo, 2004). Con respecto a este último punto pueden considerarse válidas las siguientes definiciones:

Un **efecto adverso** se define como una experiencia adversa asociada al uso de un medicamentos en humanos, ya sea que se considere o no con la sustancia. Un efecto adverso o una reacción grave es todo evento médico indeseable que se presente con cualquier dosis, produzca la muerte, ponga en riesgo la vida, implique la hospitalización

del paciente o la prolongación de una hospitalización, desencadene discapacidad persistente o significativa, o se manifieste como una anomalía congénita.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una reacción adversa es “cualquier respuesta nociva e involuntaria a un medicamento, producida a dosis aplicada normalmente en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones fisiológicas”. (Herrera, 2003)

Efecto secundario. Efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental pero no forma parte inherente de ella.

Efecto colateral. Según la OMS cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produce a las dosis utilizadas en el hombre y que están relacionados con sus propiedades farmacológicas. Efecto que se produce debido a que forma parte de la acción farmacológica del medicamento y suele manifestarse en otro órgano o sistema. (Herrera, 2003)

Toxicidad. Efecto debido a la acción directa del fármaco que, en dosis elevadas, puede producir daño celular. Todos los fármacos en términos prácticos son tóxicos en sobredosis, aunque en las dosis consideradas habituales pueden también ser tóxicos en un paciente que padece una enfermedad hepática o renal. (Lorenzo, 2004)

Reacción alérgica. El fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico y provocan así una reacción de naturaleza inmunológica y no está relacionada con la dosis.

Reacción idiosincrásica. Reacción determinada por factores genéticos que se caracteriza por una respuesta anormal de ciertos individuos frente a un fármaco.

Intolerancia. Efecto que se produce como consecuencia de la distinta susceptibilidad que poseen los individuos a los fármacos. (Lorenzo, 2004)

3.1.2. CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

De acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas 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.

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.

Con base en el desenlace, los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la gravedad de la manifestación clínica en:

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.

No Graves. A los eventos, sospechas y reacciones adversas que no cumplan los criterios de gravedad especificado anteriormente

La notificación de los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas, de acuerdo con la Calidad de la información entendiéndose por ello la exhaustividad e integridad de los datos que contiene, se clasifican en:

Grado 0. Cuando la notificación sólo incluye un paciente identificable, una sospecha de reacción adversa, evento adverso o reacción adversa a un medicamento sospechoso y los datos del notificador.

Grado 1. Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa, evento adverso o reacción adversa y de inicio y término del tratamiento (día, mes y año).

Grado 2. Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen denominación genérica y distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento y datos importantes de la historia clínica.

Grado 3. Cuando además de los datos del Grado 2, se incluyen la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la re-administración del medicamento (re-administración positiva).

De acuerdo con la frecuencia las reacciones adversas se clasifican en muy frecuentes (>10%), frecuentes (entre 1 y 10%), poco frecuentes (entre 1% y 1 por 1 000), raras (entre 1 por 1 000 y 1 por 10 000) y muy raras (< 1 por 10 000)(Rodríguez, 2009)

3.1.3. VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.

Cuando se evalúa un efecto adverso existe una gran dificultad para establecer si hay una relación causal entre un episodio clínico y el fármaco sospechoso. Por este motivo puede encontrarse referencia a una gama de aproximaciones distintas a este problema aunque ninguna ha alcanzado una aceptación unánime.

Según la NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia, las reacciones adversas 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.

3.1.4. TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS(Lorenzo, 2004)

Las formas en que los medicamentos producen efectos adversos son muy variadas, razón por la cual resulta muy difícil realizar una clasificación que abarque todos los posibles mecanismos productores. Una buena aproximación es la realizada por Rawlins y Thompson en 1977, que las clasifican en dos grupos:

3.1.4.1. Reacciones Adversas a Medicamentos de Tipo A (augmented o aumentada).

Reacciones debidas a un efecto exagerado, pero en general esperado dentro del espectro de acciones del fármaco. Su intensidad suele relacionarse con la dosis, siendo su tratamiento el ajuste posológico correcto.

Cuando se administra el mismo fármaco a varios individuos, la respuesta que se obtiene no es uniforme. Esta variabilidad se manifiesta de la misma manera que las distintas dosis que requieren diferentes individuos para alcanzar el mismo efecto, o las diferentes respuestas que aparecen con la administración de las mismas dosis, lo que constituye las bases de este tipo de reacciones.

3.1.4.1.1. Causas farmacéuticas

Cantidad de medicamento. Una cantidad excesiva puede producir efectos adversos, y una cantidad insuficiente puede dar lugar a fracasos terapéuticos.

Velocidad de liberación. Esta puede variaren función del tamaño de la partícula, de la cantidad y naturaleza del excipiente utilizado y del material que lo constituye. Por ejemplo, la liberación rápida de fármacos altamente irritantes en el aparato digestivo puede ocasionar una lesión local. La velocidad de liberación también puede tener consecuencias sobre el efecto sistémico del fármaco. Los medicamentos de liberación retardada pueden contener mayor cantidad de principio activo que las preparaciones convencionales para lograr una mayor duración del efecto. Si la integridad de ese mecanismo de liberación se rompió, el contenido se liberará más rápidamente y se

producirán dosis mayores en tiempos cortos, con lo consiguiente peligro de aparición de efectos adversos.

3.1.4.1.2. Causas farmacocinéticas

Las diferencias interindividuales que pueden existir en estos procesos al modular la cantidad de fármaco que llega al receptor, condicionan la aparición de efectos adversos.

Absorción. Normalmente se realiza por difusión pasiva, sobre todo en el yeyuno y el íleon. Las alteraciones tanto en la cantidad como en la velocidad de absorción pueden tener implicaciones muy importantes. Por ejemplo, la comida incrementa la absorción de algunos fármacos posibilitando la aparición de una reacción tipo A. Los cambios en la motilidad del intestino delgado pueden tener consecuencias importantes en la cantidad del fármaco absorbido.

Distribución. Existen fármacos que dependen en gran medida del flujo sanguíneo hepático. En caso de insuficiencia cardíaca o de hemorragia importante, la disminución del flujo sanguíneo hepático produce una disminución de su aclaramiento, con lo consiguiente aumento de concentraciones plasmáticas.

Cualquier alteración que produzca una disminución de las proteínas plasmáticas da lugar a un aumento de la fracción libre del medicamento, que es la que posee la actividad biológica, con la posibilidad de desarrollar efectos indeseables.

Otro mecanismo importante en la producción de reacciones adversas es la unión del fármaco a los tejidos.

Eliminación. Las alteraciones en la velocidad de eliminación del fármaco son probablemente la causa más importante de las reacciones tipo A. Una disminución de la eliminación incrementa las concentraciones en el plasma y los tejidos, aumentando la probabilidad de desarrollar efectos tóxicos. El deterioro de la filtración glomerular produce inevitablemente la disminución de la eliminación de fármacos que utilizan esta vía. Las variaciones interindividuales en la velocidad con que los fármacos son

metabolizados originan alteraciones en la eliminación. Así, una disminución en la velocidad del metabolismo incrementa la acumulación del fármaco y aumenta la posibilidad de aparición de reacción adversa tipo A.

La acetilación también está sujeta a variaciones genéticas, ya que existen individuos autosómicos dominantes con acetilación rápida. Los acetiladores lentos eliminarán lentamente los fármacos que se metabolizan por esa vía, lo que puede facilitar la producción de reacciones adversas.

3.1.4.1.3. Causas farmacodinámicas.

Receptores. Los receptores varían entre individuos en sus diferentes afinidades y pueden tener diferente número de receptores en sus tejidos. También se sabe que con la edad se reduce la sensibilidad de los receptores β cardiacos tanto a los agonistas como a los antagonistas debido a una disminución de su afinidad.

Mecanismos homeostáticos. La magnitud del efecto de un fármaco puede estar sujeta a factores fisiológicos.

3.1.4.2. Reacciones Adversas a Medicamentos de Tipo B (bizarro o rara).

Reacciones que no son previsibles a partir del conocimiento de las acciones farmacológica del medicamento. No están relacionadas con la dosis administrada y se deben a ciertas características que presenta el paciente. Aparecen en un porcentaje bajo de pacientes, pero cuando lo hacen se asocian con una alta mortalidad.

3.1.4.2.1. Causas farmacéuticas.

Pueden plantearse tres principales de problemas: la descomposición de productos activos del medicamento; la acción de ciertos tipos de aditivos, colorantes estabilizantes o excipientes, o la falta de eliminación de productos tóxicos utilizados o producidos durante la síntesis.

3.1.4.2.2. Mecanismo inmunológico.

El mecanismo de ciertos fármacos puede dar lugar a moléculas reactivas responsables de una proporción significativa de reacciones tipo B. La unión de esos metabolitos

activos o de un fármaco determinado puede producir reacciones tóxicas directas o mediadas a través de mecanismos inmunológicos (alérgicos). En el primer caso, el metabolito o fármaco puede unirse a ciertas proteínas y dar lugar a una alteración del funcionamiento normal de la célula. El segundo caso, para clasificar una reacción como alérgica teóricamente debe cumplir varios requisitos que indican una relación causal. Clásicamente se diferencian cuatro tipos de reacciones alérgicas:

Reacciones de tipo I o hipersensibilidad inmediata o anafiláctica. El fármaco produce la formación de anticuerpos de tipo IgE, que se unen a los leucocitos. Tras su administración, el alérgeno reacciona con estos anticuerpos sin dañar la célula, pero provoca la liberación de sustancias farmacológicamente activas, como histamina, leucotrienos, prostaglandinas o factor activador de plaquetas, que producen urticaria, shock anafiláctico, asma, etc.

Reacciones de tipo II o citotóxicas. El fármaco se une a una proteína de una célula o tejido, de forma que el organismo no lo reconoce como propia y la trata como un antígeno. Esto origina la formación de anticuerpos que se combinan con él, activan el sistema de complemento y provocan daño celular.

Reacciones de tipo III o por inmunocomplejos. En este caso el antígeno y el anticuerpo forman complejos que se adhieren a diversos tejidos, donde produce la activación del sistema de complemento con la consiguiente lesión tisular. Los leucocitos son atraídos al lugar de la reacción, fagocitan el inmunocomplemento y liberan sustancias farmacológicamente activas, incluidas enzimas lisosomales, con lo que se inicia un proceso inflamatorio.

Reacciones de tipo IV o de hipersensibilidad diferida (mediada por células). Los linfocitos T pueden ser activados por un fármaco que actúa como hapteno y se une a una macromolécula tisular para formar un antígeno. Como resultado se producen la liberación de citocinas y la acumulación de otras células, como monocitos. Se incluyen las dermatitis por contacto.

3.1.4.2.3. Causas farmacodinámicas.

Algunos factores como la edad, peso corporal, el sexo, la vía y el tiempo de administración influyen en la respuesta final del paciente a una dosis determinada del fármaco. La existencia de una enfermedad física o mental puede dar lugar a diferencias tanto cuantitativas o cualitativas.

3.1.4.2.4. Causas genéticas.

El término idiosincrásico ha sido ampliamente utilizado para designar respuestas poco comunes y que se creían debidas a algo cualitativamente anormal en el paciente. Hasta hace poco tiempo este término se empleaba a menudo para reacciones adversas que no podían clasificarse bajo otro epígrafe. En la actualidad se van descubriendo nuevos mecanismos en los que es posible encuadrar estas reacciones, siendo uno de los más importantes las diferencias genéticas entre individuos.

3.1.4.3. Reacciones Adversas a Medicamentos de Tipo C (crónica o crónica).

Reacciones debidas a una larga exposición al medicamento. Tienen en común el hecho de que aparecen como consecuencia de una interacción crónica intensa y mantenida de un fármaco con los órganos diana. En algunos casos se trata de fenómenos de cambios adaptativos (tolerancia a fármacos) o la nefropatía por analgésicos, así como la insuficiencia corticosuprarrenal de rebote al suspender los corticoides.

Aun partiendo de una definición restrictiva de farmacodependencia, muchos fármacos e incluso hierbas medicinales son capaces de producirla o, al menos, de inducir un consumo regular y sistemático y, a veces, en grandes dosis.

3.1.4.4. Reacciones Adversas de Tipo D (delayed o demora).

Estas reacciones adversas tienen en común el hecho, de aparecer de forma retardada tras su actuación. Entre las que se incluyen la carcinogénesis y la teratogénesis.

3.1.4.4.1. Carcinogénesis.

Resulta difícil predecir en las pruebas de precomercialización la actividad carcinogénesis de un fármaco, ya que habitualmente se requiere un tiempo muy prolongado de contacto, y el cáncer puede desarrollarse a los 3-5 años de la interrupción de dicho contacto. Sólo en los estudios de farmacovigilancia expresamente dirigidos a detectar esta complicación puede revelarse este problema. En su desarrollo están involucrados mecanismos de toxicidad genética e inmunológica. Algunos fármacos y sus metabolitos pueden actuar causando mutaciones o activando oncogenes. No obstante si los sistemas de reparación de ADN funcionan, los genes alterados pueden recuperar sus características normales.

3.1.4.4.2. Teratogénesis.

Tanto las compañías farmacéuticas como las administraciones sanitarias asumieron la necesidad de desarrollar sistemas de control que permitiesen garantizar la seguridad de los medicamentos. Así se introdujo el estudio de la actividad teratógena de todo nuevo fármaco en distintas especies animales durante la fase preclínica. Sin embargo, la extrapolación de los resultados obtenidos en los animales a los seres humanos es difícil, ya que tanto las dosis como las vías metabólicas, la sensibilidad de las células y los órganos son muy diferentes. Un análisis epidemiológico poscomercialización es el único que puede detectar el potencial teratógeno de un producto.

El fármaco puede actuar directamente sobre el embrión o el feto y afectar la síntesis proteica o de ADN (talidomida, citotóxicos, antitiroideos, etcétera) o de manera indirecta sobre la placenta (vitamina A), el útero (vasoconstrictores que reducen el flujo sanguíneo que llega al feto causándole anoxia) o la síntesis de hormonas maternas.

3.1.5. FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (Lorenzo, 2004)

Se han considerado diversos factores que pueden estar relacionados con una mayor frecuencia de aparición de reacciones adversas.

3.1.5.1. EDAD

La mayoría de los estudios llevados a cabo para la detección de reacciones adversas han puesto de manifiesto que los individuos mayores de 60 años son más susceptibles de presentar reacciones adversas.

La disminución en la fracción del fármaco eliminado, la posibilidad de un incremento en la sensibilidad de ciertos receptores con determinados fármacos, puede ser responsable de este incremento de la susceptibilidad a padecer reacciones adversas. También hay que tomar en cuenta que el anciano, de forma habitual, padece más de una enfermedad y recibe más fármacos que los pacientes jóvenes. De esta manera, el incremento en la frecuencia de reacciones adversas puede ser debido a un mero efecto aditivo de reacciones adversas de los distintos fármacos, o incluso, a las interacciones entre diversos fármacos. En el otro extremo se encuentran los recién nacidos, también con una mayor sensibilidad a padecerlas, debido a un desarrollo incompleto de su sistema metabólico.

3.1.5.2. SEXO

Se han detectado un mayor número de reacciones adversas en las mujeres que en los varones. Algunas de estas reacciones se deben al tratamiento ginecológico que pueden estar tomando, como anticonceptivos orales, ya que estos pueden inhibir el metabolismo de ciertos fármacos. Existen factores genéticos ligados al sexo, como la deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, que afecta más a los varones. Algunas reacciones son más frecuentes en mujeres, sin que se conozca su motivo.

3.1.5.3. ENFERMEDADES

Deben considerarse fundamentalmente las enfermedades que alteran el metabolismo de los fármacos o su eliminación. Así, las enfermedades que afectan el hígado o el flujo sanguíneo que llega al hígado pueden dar lugar a una disminución del aclaramiento de fármacos que se metabolizan a través del hígado y provocar su consiguiente acumulación en el organismo.

Por otra parte, dado el papel fundamental que ejerce el riñón en la eliminación de los fármacos, resulta evidente que cualquier enfermedad que afecte su funcionamiento posee un efecto considerable en la producción de reacciones adversas, con una disminución en la excreción tanto del fármaco activo como de sus metabolitos.

En este punto también deben mencionarse las enfermedades que se exacerban tras la administración de un fármaco determinado.

3.1.5.4. GENÉTICAS

Hay personas genéticamente determinadas con defectos enzimáticos. En ellos, la prescripción de determinados fármacos se debe llevar a cabo de una manera rigurosa para no desencadenar reacciones que pueda poner en riesgo su vida. Otro punto que se ha de tomar en cuenta es la capacidad que un individuo posee para metabolizar un fármaco, la cual está en parte genéticamente determinada. En estos pacientes, la administración de ciertos fármacos en las dosis habituales puede producir fenómenos de toxicidad, ya que su metabolismo es más lento y el fármaco permanece más tiempo.

3.1.5.5. EMPLEO INAPROPIADO DEL FÁRMACO

Su origen puede localizarse en cualquier punto de su proceso de utilización, desde una selección incorrecta del principio activo, una dispensación incorrecta o un error del paciente al ingerir el medicamento (sobredosificación). De un uso clínicamente inapropiado de fármacos sólo cabe esperar problemas; así, la enfermedad que motivó la prescripción no mejorará, y es posible que se desarrollen reacciones adversas.

3.1.6. DIAGNÓSTICO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS. (Lorenzo, 2004)

Las reacciones adversas producen signos y síntomas indistinguibles de los signos y síntomas causados por las propias enfermedades que se están tratando o de los que aparecen sin ninguna causa que lo justifique, como, el dolor abdominal. En 1976 se señalaron cinco razones por las cuales muchas reacciones adversas pasan inadvertidas:

1. La reacción puede ser tan extraña y la utilización del fármaco tan frecuente que la relación puede pasar inadvertida.
2. El fármaco da lugar a alteraciones muy similares a una enfermedad común.
3. Retraso en la aparición del efecto adverso.
4. El fármaco simula una recaída de una enfermedad o una alteración en un individuo susceptible de padecer una enfermedad determinada.
5. La situación clínica es tan compleja que su relación con un fármaco puede pasar inadvertida.

Cuanto más retraso exista entre la toma del fármaco y la aparición del efecto adverso, más difícil es establecer su relación. Otras veces, un aumento de la prevalencia de enfermedades no muy corrientes puede hacer sospechar la relación con algún fármaco. En ocasiones, la detección del efecto adverso resulta difícil debido a que existen otros factores que enmascaran su efecto. Todo esto lleva a desarrollar una vigilancia continua en los pacientes que se encuentran en tratamiento.

Una manera de determinar si una reacción es inducida por un fármaco, es relacionarla con el comienzo de su administración. Las reacciones de tipo A se producen en cuanto el fármaco se ha acumulado, por lo tanto, suelen suceder tras 5 semividas medias hasta alcanzar su máxima intensidad. Las reacciones de tipo B suelen ser de tipo inmunológico y por lo tanto, necesitan un tiempo superior de latencia. La mayoría se produce, en general, a las 12 semanas del comienzo de la terapia.

3.2.INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El uso racional de los medicamentos implica obtener un óptimo efecto terapéutico con el menor número de fármacos posibles y con un costo razonable.

Se denomina interacción farmacológica: “la modificación del efecto de una sustancia utilizada como medio diagnóstico y terapéutico por la acción de otra, que a su vez

puede ser medicamento, alimento, o incluso, en un sentido amplio, agentes físicos como las radiaciones” (Herrera, 2003).

3.2.1. EPIDEMIOLOGÍA

Los primeros estudios sobre la modificación del efecto farmacológico de un fármaco por la administración de otro datan de los cuarenta cuando se describió la reducción en la excreción renal de salicilatos por la acción del ácido paraaminobenzoico. En las dos décadas siguientes comenzaron a aparecer casos clínicos de los efectos beneficiosos o perjudiciales de la administración conjunta de dos o más fármacos. En 1960, el International Pharmaceutical Abstracts incluyó el término interacción en reacción adversa a medicamentos.

Si nos basamos en estudios que toman como referencia las interacciones con relevancia clínica, aproximadamente el 4% de los pacientes hospitalizados presentan reacciones adversas por interacciones, con manifestaciones clínicas. Si nos basamos en potenciales interacciones, los números pueden incrementarse al 25.4%. Pese a estas diferencias, la importancia clínica de las interacciones parece clara, ya que el aumento de las expectativas de vida, con la consiguiente asociación de diversas enfermedades, hace necesaria en numerosas ocasiones la polifarmacia. (Lorenzo, 2004).

3.2.2. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO (Lorenzo, 2004)

Se deben considerar una serie de puntos para identificar las situaciones que entrañan mayor riesgo de desarrollarla:

1. Utilización de fármacos en los que es necesario un control de sus concentraciones plasmáticas, ya que cualquier pequeña interacción puede alterarlas.
2. Utilización de fármacos que presentan curvas de dosis respuestas de gran pendiente, en los que pequeños cambios en las dosis pueden producir cambios importantes en el efecto.

3. Utilización de fármacos que se conocen como potentes inductores o inhibidores enzimáticos.
4. Utilización de fármacos con un metabolismo saturable en los que pequeñas interacciones en su cinética pueden producir grandes cambios en las concentraciones plasmáticas.
5. Fármacos de utilización crónica, en los que se requieren unas concentraciones plasmáticas adecuadas.
6. Utilización de varios medicamentos al mismo tiempo.
7. Utilización de varios medicamentos para la misma enfermedad, la cual puede incrementar la aparición de efectos adversos que aparecen por separado
8. Los pacientes graves y con varios medicamentos pueden presentar signos de enfermedad yatrogénica difíciles de diferenciar de la patología base.

3.2.3. MECANISMOS DE PRODUCCIÓN (Lorenzo, 2004)

De acuerdo a su mecanismo farmacológico, las interacciones pueden clasificarse en farmacéuticas, farmacocinéticas y farmacodinámicas.

3.2.3.1. Interacciones farmacéuticas.

Se producen como consecuencia de incompatibilidades fisicoquímicas. En general ocurren en el exterior del organismo. Pueden incluirse también en esta categoría las que se producen en la luz intestinal antes de la absorción. El mecanismo más frecuente involucrado es la formación de complejos o la adsorción a partículas grandes que provocan precipitación, inactivación o disminución de la absorción.

3.2.3.2. Interacciones farmacocinéticas.

Son las que ocurren en los procesos que regulan el tránsito del fármaco por el organismo: absorción, distribución, metabolismo y excreción. Aun así, debido a la variabilidad interindividual en los procesos farmacocinéticos, sus repercusiones clínicas son difícilmente predecibles.

Absorción. La motilidad intestinal puede alterarse por diversos fármacos; por ejemplo, los que poseen actividad antimuscarínica, como algunos antidepresivos o analgésicos opioides, retrasan el vaciamiento gástrico y pueden reducir la absorción de ciertos fármacos. La flora intestinal puede resultar alterada por diversos antibióticos y a su vez, puede potenciar a los anticoagulantes orales al reducir la síntesis bacteriana de vitamina K en el intestino.

Distribución. El desplazamiento del fármaco de su unión a las proteínas plasmáticas por otro fármaco que compite en este nivel, puede contribuir a la producción de reacciones adversas aumentando la forma libre. Lo que ocurre también es que la forma libre está disponible para su distribución a través del plasma, localizándose en los tejidos. El resultado es que se vuelve a alcanzar un nuevo equilibrio, y la concentración libre en el plasma prácticamente es la misma que si no se hubiese producido la interacción, por lo que sus repercusiones clínicas son leves.

Metabolismo. La inducción y la inhibición del sistema enzimático citocromo P-450 es un mecanismo que se ha descrito entre las más importantes y graves. Este conjunto se encuentra sobre todo en hígado, aunque también en otros tejidos. Su función es metabolizar diversas sustancias para permitir su eliminación. La interacción tendrá mayor importancia si el proceso de eliminación se realiza por un único proceso que si existen dos o más vías de eliminación, a menos que algunas de las rutas alternativas den lugar a metabolitos tóxicos. Esta es una de las razones por la cual las interacciones debidas a inducción o inhibición tienen menos importancia clínica de que cabría esperar.

La duración de la inducción dependerá del tipo de fármaco y de sus dosis; pueden transcurrir entre días y semanas hasta que se encuentra plenamente establecida, y persistir durante el mismo tiempo una vez que el medicamento es suspendido. Esta interacción puede subsanarse incrementando la dosis del fármaco involucrando, pero requiere una monitorización adecuada, ya que existe la posibilidad de toxicidad si el fármaco inductor es suspendido. En el caso de inhibición enzimática puede producirse en 2 o 3 días y el efecto es como si se hubiese incrementando la dosis del fármaco

dando lugar a la aparición de fenómenos de toxicidad. La significancia clínica dependerá de los niveles séricos que se alcancen, ya que si permanecen dentro del intervalo terapéutico, la interacción puede ser beneficiosa.

Excreción. Se lleva a cabo por vía renal y biliar. En el primer caso existen tres fuentes potencialmente productoras de interacciones farmacocinéticas.

Competición en la secreción tubular activa. Los ácidos pasan de la sangre a la orina a través de un sistema de transporte activo que se encuentra en el epitelio tubular renal.

Cambios en el pH urinario. Los fármacos que alcalinizan la orina, como los antiácidos, producen un aumento de la eliminación de fármacos ácidos (salicilatos) con la consiguiente reducción de los niveles plasmáticos. Por el contrario, la administración de ácido ascórbico, que acidifica la orina, produce un aumento de la reabsorción de salicilatos, por lo que pueden alcanzarse niveles tóxicos.

Cambios en el volumen de diuresis. El incremento de volumen de diuresis puede producir un aumento de la eliminación de los fármacos que se reabsorben pasivamente en las porciones distales de la nefrona.

En el caso de la excreción biliar, también existen sistemas de transporte activo para ácidos y bases y pueden observarse interacciones similares a las descritas anteriormente.

Ciertos fármacos son eliminados por la bilis como compuestos inalterados o bien en forma de conjugados, que los hace más solubles. Algunos pueden ser nuevamente metabolizados a su principio activo original a través de la flora intestinal y nuevamente absorbidos, prolongando su efecto. Cualquier fármaco que altere la flora intestinal (antibióticos) puede determinar una eliminación más rápida del fármaco.

3.2.3.3. Interacciones farmacodinámicas.

Son las que se producen en el mecanismo de acción del fármaco. Pueden diferenciarse dos tipos principales, las que se producen sobre los *receptores* y las que lo hacen sobre un determinado *sistema orgánico*. Las primeras son numerosas y en muchos casos

poseen ventajas farmacológicas que determinan su utilidad en diversos tratamientos. Las segundas pueden definirse como las producidas entre fármacos que actúan sobre el mismo sistema, pero por diferentes mecanismos.

3.3. FARMACOVIGILANCIA

3.3.1. DEFINICIÓN

La Organización La organización mundial de la salud (OMS) define la **farmacovigilancia** como: “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos medicamentosos y cualquier otro problema relacionado con fármacos”. Incluye todas las actividades de observación (no aleatorizadas) científicas y para adquisición de datos posteriores al uso de los fármacos en una población una vez que se autorizan.

La NOM-220 SSA1 define a la **Farmacovigilancia**, a la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nueva acerca de las reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes.

La palabra farmacovigilancia se compone a partir de las palabras fármaco, que implica lo relacionado con un medicamento y vigilancia, que implica el mantenimiento de un estado de observación. La palabra vigilancia proviene del vocablo latino *vigil*, que significa mantenerse despierto o durante las horas ordinarias de sueño, por lo general con un propósito. (Scott, 2010)

Los objetivos de la farmacovigilancia son básicamente cuatro: a) identificar los efectos adversos anteriormente no descritos o desconocidos; b) cuantificar el riesgo; c) proponer medidas de salud públicas para reducir la incidencia y d) informar a los prescriptores, otros profesionistas sanitarios, las autoridades sanitarias y el público. (Lorenzo, 2004)

3.3.2. ESTUDIOS DE FARMACOVIGILANCIA

Los distintos tipos de estudios que pueden emplearse para evaluar la seguridad de los medicamentos tras su comercialización son los descriptivos y los estudios analíticos.

3.3.2.1. Estudios analíticos

Cuando se sospecha de un perfil de seguridad de un medicamento, es necesario probar la hipótesis y cuantificar el riesgo. Para ello suelen realizarse estudios basados en grupos de pacientes expuestos a un fármaco específico (*cohortes*) o bien pacientes que presenten una reacción adversa determinada y en los que se estudian los fármacos recibidos (*casos y controles*). (Lorenzo, 2004)

Estudios de cohortes con grupos de control.

Se selecciona un grupo de pacientes tratados o no con un determinado fármaco sospechoso de producir una reacción adversa. Se les realiza un seguimiento el cual puede ser prospectivos, desde el inicio del tratamiento, o retrospectivos, obteniendo información a través de la historia clínica o una entrevista. El objetivo es comparar la frecuencia de la reacción adversa entre los que toman el fármaco y los que no lo toman. La duración del estudio es fundamental en su diseño, ya que existen efectos adversos que aparecen en forma inmediata (shock anafiláctico) y otros que pueden tardar años en aparecer (cáncer). Estos estudios son útiles para responder a pregunta sobre el perfil de seguridad de un determinado fármaco ya que permiten detectar varias reacciones adversas y cuantificar su incidencia, es decir, la frecuencia de la reacción adversa en referencia a un grupo de personas y en un tiempo concreto.

Es posible calcular el riesgo relativo, que indica cuantas veces es más o menos frecuente una reacción adversa con respecto a un grupo de referencia. Es posible comparar la tolerancia entre varios medicamentos y describir la forma de aparición de los efectos adversos y los factores que pueden estar asociados.

Por lo general, es preciso reunir cohortes muy numerosas y seguirlas durante un largo tiempo, lo que constituye un problema importante para el estudio, puesto que

aumentarán las pérdidas de seguimiento y pueden producirse cambios en los hábitos de prescripción de los médicos. (Lorenzo, 2004)

Estudios de casos y controles.

Constituyen la base para el estudio de reacciones adversas que aparecen con frecuencia baja, que requieren periodos largos de exposición para producirse o cuadros clínicos graves. Se comparan pacientes que presentan un efecto adverso concreto (*casos*) con otros que no lo tienen (*controles*), para identificar los factores de riesgo, incluyendo la exposición al fármaco. En ambos grupos se estudia la exposición al fármaco en un intervalo de tiempo (ventana de exposición), antes del inicio de la reacción (día índice) para los casos, o un día aleatorio para los controles. La determinación del día índice y de la ventana de exposición es crucial, y debe responder a criterios clínicos y epidemiológicos.

La principal dificultad de estos estudios es la selección de un grupo adecuado de control. Muchas veces se han utilizado los pacientes hospitalizados como grupo control. Estos pacientes poseen patologías diferentes de la reacción adversa que se estudia y no están relacionadas ni con los fármacos ni con otros factores de interés. Lo que se trata es de obtener una población de control que sea representativa de la misma población de la que se originaron los casos y no que difieran únicamente en las reacciones adversas en cuestión.

Con este tipo de estudios puede establecerse una relación de la fuerza de asociación entre una reacción adversa y un fármaco. Es lo que se denomina *odds ratio* o *razón de ventajas* o *razón de probabilidades* y cuantifica cuantas veces es más frecuente la reacción adversa en un grupo frente al otro. Sin embargo, no es posible conocer el riesgo relativo, ya que se desconoce la incidencia de la reacción adversa en la población, puesto que está trabajando con una muestra de ella. (Lorenzo, 2004)

3.3.2.2. Estudios descriptivos

Notificación voluntaria

Este método de notificación se considera el más eficiente en la generación de alarmas de ciertos medicamentos de los que previamente no se conocían determinadas reacciones adversas. Lo que se intenta con este sistema es facilitar al profesional sanitario la notificación mediante la utilización de un formulario sencillo que recoge de manera concreta toda la información relevante. Una vez recogida la información, se valida y pasa a una base de datos. Este sistema abarca a toda la población y es rápido en la detección de efectos adversos; además de incluir todos los medicamentos desde el comienzo de su comercialización, no interfiere en los hábitos de prescripción y permite detectar reacciones adversas poco frecuentes. La principal limitación es su infrutilización, lo que hace que el número de casos registrados de una determinada asociación entre un efecto adverso y un fármaco sea menor del que ocurre en realidad. Además, el sistema da prioridad a las reacciones adversas de los fármacos recién comercializados y a las que son más graves. (Lorenzo, 2004)

Programa Prescription Event Monitoring

El *Prescription Event Monitoring* (PEM) es un programa de búsqueda activa de reacciones adversas relacionadas con la prescripción, dirigido por la Drug Safety Research Unit (DSRU). Nació en Gran Bretaña y se basa en su sistema de salud. Cuando un fármaco pasa a ser objeto de estudio, el órgano responsable de procesamiento de recetas envía una copia de la prescripción a la DSRU y ésta envía un cuestionario al médico prescriptor solicitándole información sobre cualquier acontecimiento que haya presentado el paciente durante su tratamiento o después de este. La definición de acontecimiento es muy amplia: cualquier diagnóstico nuevo, cualquier motivo para acudir a la consulta, cualquier deterioro o mejoría de la enfermedad, cualquier ingreso hospitalario, cualquier reacción al fármaco o cualquier queja del paciente que se considere importante.

Este sistema permite estudiar toda la exposición al fármaco en una población muy importante y comparar medicamentos con efectos terapéuticos similares; además cualquier acontecimiento que experimentase el paciente durante su tratamiento puede ser comparado una vez que se ha producido su suspensión. Los inconvenientes residen en las dificultades logísticas que plantea el manejo de una información tan compleja de miles de cuestionarios. Por eso suelen centrarse en medicamentos de recién comercialización, otro problema es que muchas de las prescripciones son ilegibles, con lo cual se puede perder hasta el 30% y otro tanto de los cuestionarios no son devueltos por los prescriptores. (Lorenzo, 2004)

Programas de vigilancia intensiva en los hospitales

Debido al alto número de pacientes de fármacos que se maneja en los hospitales, no es de extrañar que se haya intentado poner en marcha actividades en los hospitales para recoger reacciones adversas. El hospital se convierte en una gran cohorte de la que se podría obtener una información de gran importancia. Sin embargo, esta actividad lleva consigo una dedicación exclusiva de un grupo de personas que no suelen disponer ni de tiempo ni de material suficiente.

En los años sesenta JickySlone comenzaron un estudio piloto, sobre la monitorización de efectos adversos en un importante número de individuos hospitalizados. Debido al éxito que obtuvieron, su sistema fue extendiéndose. Se generó una gran información con la que se crearon bases de datos en las que eran posibles realizar múltiples estudios de farmacovigilancia. Así surgió el *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*. La realización de este tipo de estudios es difícil y cara, ya que se requiere personal muy competente, un seguimiento completo del paciente y una muestra muy grande para poder obtener resultados favorables.

La monitorización de efectos adversos en los hospitales posee gran importancia y, si los recursos son limitados, la monitorización puede centrarse en áreas determinadas consideradas de interés o donde se administre determinado medicamento que se considere de interés. (Lorenzo, 2004)

3.3.3. FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO

En México, la Farmacovigilancia inicia oficialmente en 1995, cuando la Secretaría de Salud, como parte de las Reformas del Sector Salud 1995-2000. Implementa dentro del programa de control y vigilancia de medicamentos, el Programa Permanente de Farmacovigilancia, que para hacer cumplimiento a las actividades de Farmacovigilancia incluye la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia como unidad coordinadora y el establecimiento de Centros de Farmacovigilancia en cada entidad federativa, con el propósito de fortalecer la racionalización y optimización de la terapéutica mexicana, y así poder detectar oportunamente, problemas potenciales relacionados con el mismo. así se contempla la participación de los Centros Institucionales. El Programa Permanente de Farmacovigilancia sigue los lineamientos establecidos por la Organización Mundial de la Salud y se integra en 1999 al Programa Internacional de Monitores de los medicamentos con sede en Uppsala Suecia.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) que forma parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el año de 2001, es el responsable de recibir los informes sobre la detección de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información. La información sobre la sospecha de reacciones adversas puede generarse por notificación voluntaria de los médicos en el ejercicio privado o público, en la consulta externa u hospitalario, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicos que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes. (Rodríguez, 2013)

Dentro de los objetivos principales del Programa de Farmacovigilancia se encuentra el reforzar en la comunidad médica la importancia del reporte de las RAM, la implementación de un programa de vigilancia temprana postcomercialización de RAM para todos los medicamentos que obtengan un registro sanitario a partir de diciembre de 2005; a su vez actualizar el portal de Farmacovigilancia para hacer ágil la información, así como ampliar el número de Centros y Unidades de Farmacovigilancia para mejorar la notificación de las mismas. (Flores, 2010).

En nuestro país se utilizan fundamentalmente dos sistemas de dispensación hospitalaria, el sistema de stock fijo en el que la farmacia del hospital mantiene un número fijo de unidades de medicamentos en los botiquines de las áreas hospitalarias y son los profesionales de enfermería los que se responsabilizan de su conservación y administración, y el sistema de dosis unitaria en el que el farmacéutico dispone para su administración todo el tratamiento farmacológico de cada paciente. Su contribución más importante es el hacer posible que el farmacéutico tenga acceso a información específica de cada paciente, garantizándose una mayor seguridad para el paciente al existir más control y al disminuir la frecuencia de los errores de medicación.

El sistema de dispensación por dosis unitarias es el que permite la intervención farmacéutica sobre la prescripción médica, un mejor control de la terapia farmacológica del paciente. La intervención del farmacéutico contribuye a detectar reacciones adversas, en muchos casos, a través de la suspensión brusca de un medicamento junto con una pauta nueva de otro. (Herrera, 2003)

En México, en el año 2004 se estableció la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA I-2002 para la Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, publicada en el *Diario Oficial de la federación* el 15 de noviembre del 2004. Esta norma es un documento de carácter oficial que define los procedimientos que deben seguirse para que todas las sospechas de reacciones adversas, relacionados con los medicamentos sean notificados a las autoridades de salud del país oportuna y adecuadamente. Esta norma es de observancia obligatoria, es decir, las instituciones y los profesionales de la salud están obligados por la ley a reportar las reacciones adversas en su tiempo y forma para evitar sanciones. El marco regulatorio de la farmacovigilancia se encuentra contenido en la Ley General de Salud, artículo 58V-bis que marca la participación de la comunidad en la información a las autoridades sanitarias acerca de efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud. O por el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas, peligrosas y sus desechos.

En esta norma en su sección tres se definen los criterios de clasificación de las sospechas de reacciones adversas basados en la severidad de las mismas. Indica

además que los profesionales de la salud deben notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos tanto esperadas como inesperadas durante la atención médica, en los estudios clínicos, en los estudios de farmacovigilancia intensiva y en las campañas de vacunación.

Para el caso de notificación de reacciones adversas a medicamentos en la atención médica las sospechas de reacciones adversas a medicamentos graves y letales deberán ser reportadas hasta siete días naturales después de su identificación y no más de quince días si se trata de un solo caso; cuando se trate de tres o más casos iguales con el mismo medicamento o que se presenten en el mismo lugar, deberán ser reportadas inmediatamente.

Para la notificación de sospecha de reacción adversa se deberán llenar los formatos oficiales de reporte, los cuales, se encuentran en la página de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx) y son el “Formato para el informe de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos” o el “Formato oficial SSA-03-021 Informe de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos”.

La notificación espontánea es, hasta el momento, la mejor herramienta metodológica que los profesionales de la salud deben utilizar para reportar las reacciones adversas a medicamentos a los centros previamente autorizados, para que estos a su vez, los envíen al centro colaborador de la OMS (Centro de Monitorización de Uppsala).

La importancia de estos reportes de notificación espontánea radica en que permiten caracterizar el desarrollo de reacciones adversas en la población mexicana que muestra diferencias genéticas, factores culturales, como la alimentación o falta de apego al tratamiento, pueden influir en la aparición de reacciones adversas diferentes. (Rodríguez, 2009)

4. METODOLOGÍA

El proyecto se llevó a cabo en el quinto piso del Servicio de Ginecología del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinoza de los Reyes” (INPer) durante el periodo comprendido entre el mes de enero a mayo de 2010. El INPer es un Instituto que atiende problemas nacionales de salud reproductiva y perinatal, así como la asistencia en salud de alta complejidad.

Como parte del programa de Farmacovigilancia que se lleva a cabo en el INPer, durante la visita médica e identificarse ante la paciente hospitalizada en ese momento en el Servicio de Ginecología, se procedía a recabar los datos nombre, número de expediente, número de cama. Se recabaron las variables sociodemográficas como: edad, diagnóstico(s), medicamento(s), dosis y vía de administración de medicamento(s) prescritos, estos datos fueron obtenidos de las ordenes médicas y de enfermería. Así mismo, se entrevistó directamente a la paciente sobre algún síntoma relacionado durante y/o después de la ingesta de algún medicamento. En caso de ser afirmativo, se completó la cédula de detección de sospecha de reacción adversa a medicamentos, se identificó con las iniciales de la paciente, y se recompilaron los datos de: fecha de nacimiento, peso y talla, fecha de inicio de la reacción adversa, descripción detallada de la reacción adversa, información del medicamento sospechoso: (nombre genérico y comercial, laboratorio productor, dosis, vía de administración, número de lote, fecha de caducidad), fecha de inicio y término de farmacoterapia concomitante

El personal de enfermería estaba informado del Programa de Farmacovigilancia, con el propósito de que pudieran informar sobre algún evento adverso que presentara la paciente.

Se incluyeron las reacciones adversas a medicamentos que se produjeron durante la estancia hospitalaria de las pacientes como consecuencia de los fármacos indicados por el médico tratante del servicio y/o la terapéutica farmacológica que la paciente ya tenía prescrita y se realizó el seguimiento de la paciente que presentó la reacción adversa para identificar la consecuencia de la misma.

Cuando se presentó sospecha de alguna reacción adversa se consultaba en la literatura y se introducía el reporte. Se llenaba el formato SSA-03-021 “Informe de Sospechas de Reacciones Adversas de los medicamentos”.

Se realizó análisis prospectivo longitudinal. Para el análisis de los datos estadísticos se utilizó Microsoft Excel 97 y el programa SPSS versión 15.0.

En los casos en los que se presentó una sospecha de reacción adversa, se procedió a la evaluación de causalidad empleando el Algoritmo de Naranjo. (Anexo 2)

5. RESULTADOS

Se realizó farmacovigilancia en la asistencia médica durante el paso de visita en el servicio de Ginecología del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) en un periodo comprendido entre el mes de enero y al mes de mayo del 2010. Se evaluó a las pacientes sobre el efecto farmacológico de los medicamentos indicados por su médico tratante. Durante el paso de visita se interrogó a un total de 193 pacientes que fueron internadas en el servicio de ginecología, sobre el efecto terapéutico de sus medicamentos, efectos adversos a los medicamentos y las posibles interacciones farmacológicas como parte del programa de farmacovigilancia.

El promedio de edad de las pacientes entrevistadas fue de 37.9 años (± 11.2), predominando las pacientes cuya edad oscila entre 30 y 50 años (> 60 %). La edad mínima encontrada fue de 14 años y la edad máxima de 76 años.

Cuadro 1. Rango de edades de las pacientes estudiadas en el servicio de ginecología del INPer

EDAD (años)	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
< 20	6	3.10
20 a 30	42	21.76
30 a 40	79	40.93
40 a 50	45	23.31
50 a 60	14	7.25
> 60	7	3.62
TOTAL	193	99.97

Las pacientes que ingresan al servicio de ginecología de esta Institución son sometidas a algún procedimiento quirúrgico. La mayoría de las pacientes tienen enfermedades crónicas como diabetes, hiperlipidemias, e hipertensión arterial sistémica aunada a su problema ginecológico. La edad es otro factor que contribuye a su estado fisiopatológico. Un total de 112 pacientes presentaron más de dos diagnósticos asociados a su problema ginecológico.

Cuadro 2. Diagnósticos simultáneos que se encontraron en las pacientes estudiadas en el servicio de ginecología del INPer.

No. de procesos	No. de pacientes
Patológicos	
Un diagnóstico	81
dos diagnóstico	68
tres diagnóstico	39
> tres diagnósticos	5

El motivo de ingreso al servicio de ginecología fue por diagnósticos relacionados con problemas ginecológicos y en su mayoría requerían de algún procedimiento quirúrgico, entre los cuales la miomatosis uterina seguida de infertilidad primaria fueron los diagnósticos más frecuentes (cuadro 3).

Las enfermedades crónicas sumadas a su problema ginecológico que presentaron las pacientes estudiadas en el servicio de ginecología se puede observar en el cuadro 4, las más frecuentes fueron la hipertensión arterial sistémica (HAS) y la diabetes mellitus tipo II.

Cuadro 3. Diagnósticos ginecológicos más frecuentes encontrados en las pacientes estudiadas en el servicio de ginecología del INPer

Diagnóstico	Porcentaje (%)
Miomatosis uterina	41.1
Infertilidad primaria	12.8
Infertilidad secundaria	5.6
Masa anexial	8.3
Endometriosis	4.9
Incontinencia urinaria	3.7
Tumor mamario	3.7

Endometrioma	3.0
Infección de herida quirúrgica	2.6
Oclusión tubarica bilateral	1.5
Enfermedad pélvica inflamatoria	1.5
Quistes ováricos	0.7
Climaterio	0.7
Otros	5.6

Cuadro 4. Enfermedades crónicas encontradas en las pacientes estudiadas en el servicio de ginecología del INPer.

Diagnóstico	Porcentaje (%)
Hipertensión arterial sistémica	42.2
Diabetes mellitus tipo II	16.4
Hipotiroidismo	13.4
Anemia	9.2
Intolerancia a los carbohidratos	6.1
Obesidad	4.1
Insuficiencia venosa	3.0
Litiasis	3.0
Apendicitis	2.0

De acuerdo al total de diagnósticos tanto ginecológicos y no ginecológicos, que presentaban las pacientes estudiadas, la miomatosis uterina (MUGE), la infertilidad (primaria y secundaria) y la hipertensión arterial sistémica (HAS) presentaron los porcentajes más altos (31%, 14% y 10% respectivamente).

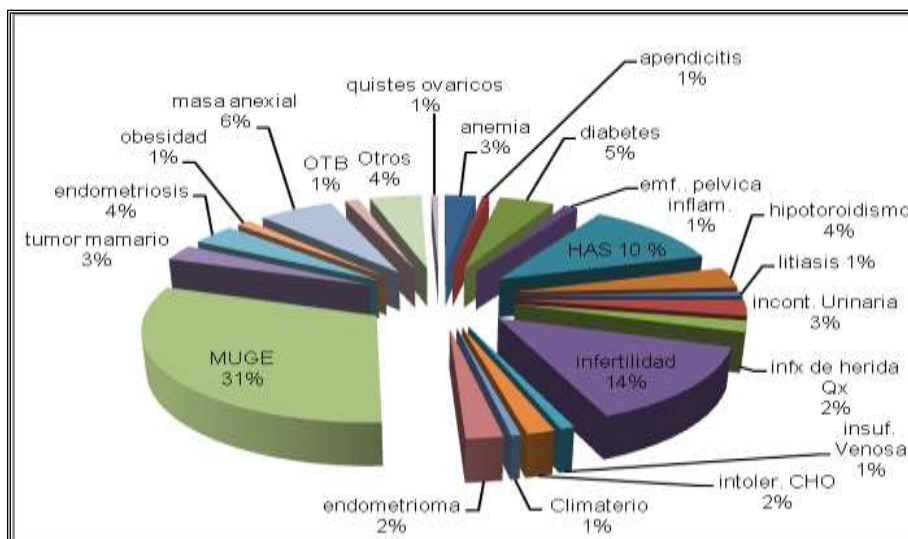


Figura 1. Porcentaje de diagnósticos encontrados en las pacientes estudiadas en el servicio de ginecología del INPer

En relación a los medicamentos utilizados para el manejo terapéutico en estas pacientes el grupo de antimicrobianos ocupa el primer lugar (31%), seguido de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos AINES (26%), los gastrointestinales (17%), antihipertensivos (9%), antidiabéticos (4%). (Cuadro 5, figura 2)

Cuadro 5 Medicamentos más frecuentes que se administraron a las pacientes del INPer

FÁRMACO	FRECUENCIA / PORCENTAJE
Antimicrobianos	180 (30.5%)
Analgésicos	156 (26.4%)
Gastrointestinales	99 (16.7%)
Antihipertensivos	52 (8.8%)
Antidiabéticos	21 (3.5%)
Hormonas	20 (3.3%)
Opioides	11 (1.8%)
Anticoagulantes	10 (1.5%)

Vitaminas	9	(1.6%)
Mucolíticos	7	(1.1%)
Diuréticos	5	(0.8%)
Antidepresivos	3	(0.5%)
Ansiolíticos	2	(0.3%)
Otros	15	(2.5%)

Del grupo de antimicrobianos, las cefalosporinas fueron las más utilizadas (63%), y de estas predominan las de primera generación como las principales (cuadro 6). En la figura 3 se pueden observar el porcentaje de medicamentos antimicrobianos más empleados.

Cuadro 6. Relación de los medicamentos antimicrobianos que recibieron las pacientes hospitalizadas en el servicio de ginecología del INPer

FÁRMACO	FRECUENCIA
Cefalosporinas	62.7
Clindamicina	15.5
Gentamicina	10.5
Metronidazol	7.2
Ciprofloxacina	2.2
Amoxicilina	0.5
Ac. Clavulánico	0.5
Meropenem	0.5

El manejo de la analgesia se realizó predominantemente con los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (93.97%) y los opioides se utilizan con menor frecuencia (6.01%) en las pacientes ginecológicas. Dentro del grupo de AINES el ketorolaco tiene el primer lugar.

Cuadro 7. Analgésicos que más fueron aplicados en las pacientes ginecológicas internadas en el servicio de ginecología del INPer.

FÁRMACO	NÚMERO Y PORCENTAJE
Ketorolaco	117 (70.48%)
Ketoprofeno	23 (13.85%)
Paracetamol	9 (5.42%)
Metamizol	4 (2.40%)
Ibuprofeno	1 (0.60%)
Ác.Mefenámico	1 (0.60%)
Nimesulida	1 (0.60%)
Nalbufina	5 (3.01%)
Tramadol	4 (2.40%)
Fentanilo	1 (0.60%)

Más del 50% de las pacientes recibió más de un medicamento para el control y manejo de su enfermedad, que se sumaron a la prescripción ya establecida por su padecimiento crónico. En el cuadro 8 se observa el porcentaje de pacientes que estaba recibiendo más de un medicamento.

Cuadro 8 Terapia farmacológica concomitante administrada a las pacientes ginecológicas internadas en el servicio de ginecología del INPer.

Medicamentos simultáneos	% de pacientes
1	27.2 %
2	16.5 %
3	13.9 %
4	16.5 %
5	8.2 %
6	9.8 %
7	5.1 %

8	1.0 %
9	1.0 %
10	0.5 %

De las 193 pacientes que entraron al estudio de farmacovigilancia, sólo en 23 de ellas se detectó y/o manifestó algún tipo de reacción adversa a medicamentos (RAM) después de la administración del medicamento.

En relación a la edad las pacientes que presentaron algún tipo de reacción adversa a medicamentos la mayoría oscila entre 40 años y 50 años (43.47%), seguido entre 30 y 40 años (26.08%).

Cuadro 9. Rango de edad de las pacientes que presentaron una RAM en el servicio de ginecología

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
20-30	3	13.04
30-40	6	26.08
40-50	10	43.47
50-60	3	13.04
> 60	1	4.34
TOTAL	23	99.97

En relación a las sospechas de reacciones adversas encontradas en la población estudiada fue en la mayoría (91%) probable, el resto de las reacciones fueron probadas y posibles.

Con respecto a la severidad de las reacciones adversas encontradas en las pacientes se puede ver que el 78.2% fueron leves, debido a que no se retiró el medicamento, ni requirió de tratamiento y no se tiene evidencia de prolongación hospitalaria. El tipo de

reacción adversa más frecuente fue Tipo A (clasificación según Rawlins y Thompson) con un 86.9 % de las pacientes internadas en servicio de ginecología. Véase cuadro 10.

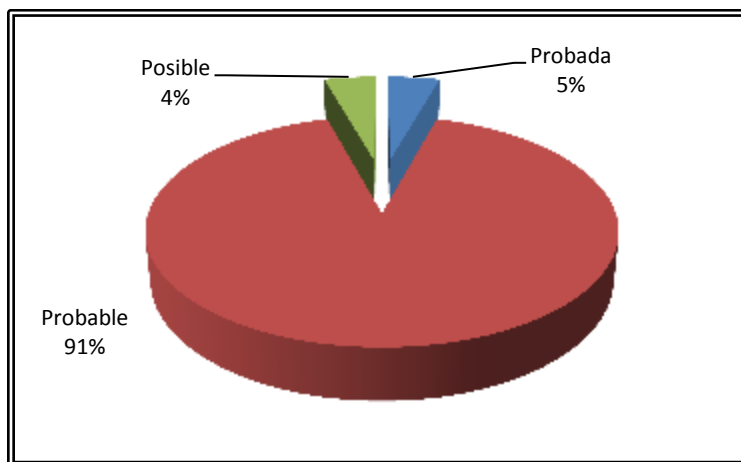


Figura 3. Evaluación de causalidad a las pacientes analizadas que presentaron una sospecha de reacción adversa a medicamentos.

Cuadro 10 Clasificación de RAM de acuerdo al tipo y severidad, en las pacientes estudiadas en el Servicio de Ginecología del InPer

CLASIFICACIÓN DE RAM		No. DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
TIPO DE RAM (Rawlins/Thompson)	TIPO A	20	87
	TIPO B	3	13
TOTAL		23	100
SEVERIDAD	LEVES	18	78.2
	MODERADA	5	21,7
TOTAL		23	99.9

En el siguiente cuadro se describe la farmacoterapia de cada una de las pacientes, la reacción adversa, posible medicamento que la causó, el mecanismo de acción del fármaco y las RAM reportadas en la literatura que provocan ese medicamento.

Cuadro11. Medicamentos causantes de RAM en las pacientes estudiadas internadas en el servicio de ginecología del INPer

EDAD (AÑOS)	FARMACOTERAPIA (DOSIS)	TIPO DE RAM PRESENTADA EN LAS PACIENTES	MEDICAMENTO CAUSANTE DE LA RAM	REACCIÓN ADVERSA REPORTADA EN LA LITERATURA	MECANISMO DE ACCIÓN DEL FÁRMACO
54	Insulina rápida 10 mg Insulina normal 39 mg Metformina 850 mg Gentamicina80mg Metoprolol100mg Nifedipino50mg Metronidazol 500 mg Metamizol	Hipoglucemia	Insulina rápida Insulina normal Metformina	Metformina: Distensión abdominal Nausea y diarrea (25-30%) Vómito Cefalea y anorexia Disgeusia Con otros hipoglucemiantes puede favorecer hipoglucemia Insulina: Hipoglucemia Lipohipertrofia Retención hidrosalina Reacciones inmunológicas	Metformina: Disminuye los niveles de glucosa en plasma por acciones extra pancreáticas. Reduce la gluconeogénesis hepática y en menor grado la glucogenólisis potencia el efecto de la insulina en los tejidos periféricos y disminuye la absorción de la glucosa en el intestino. Insulina Aumenta la captación de glucosa por medio de la activación de GLUT2 Y GLUT4. Aumenta la glucólisis y la síntesis de glucógeno. Inhibe la degradación de glucogenólisis.
60	Captopril 25 mg Insulina normal 15 mg Insulina regular 16 mg Ketorolaco30mg Metoclopramida 10 mg Cefalotina 1 g Omeprazol 40 mg	Bradicardia	Captopril	Angioedema Tos (5-20%) Hipotensión Neutropenia Hipertasemia Nausea Cefalea Mareos	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina que impide la formación de angiotensina II a partir de angiotensina I. Disminuye la resistencia vascular periférica y reduce la retención de

					sodio y agua.
31	Sales de hierro 200 mg Levotiroxina 100 µg	Estreñimiento	Sales de hierro	Náuseas Sensación de plenitud Estreñimiento o diarrea Anorexia Pirosis. Heces teñidas de negro	Se requiere para la biosíntesis del grupo hem y las proteínas que lo contienen incluidas hemoglobinas y mioglobinas. Se libera del plasma restituye los depósitos de hierro agotados en la médula ósea, donde se incorpora a la hemoglobina.
48	Tramadol 25 mg Ketorolaco 10 mg Clindamicina 600 mg Ketoprofeno 100 mg Trimebutina 0.050 mg Omeprazol 20 mg Ceftriaxona 1 g Lisinopril 10 mg	Somnolencia y letargo	Tramadol	Somnolencia ↓ secreción GI Estreñimiento Retención urinaria Taquicardia Bradicardia Urticaria, prurito Visión borrosa Miosis Depresión respiratoria Hipotensión	Agonista de receptores μ e inhibidor débil de la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina. Los responsables de los efectos de depresión respiratoria, euforia, sedación y dependencia son a causa de los receptores μ .
48	Sales de hierro 200 mg	Estreñimiento	Sales de hierro	Náuseas Sensación de plenitud Estreñimiento o diarrea Anorexia Pirosis. Heces teñidas de negro	Se requiere para la biosíntesis del grupo hem y las proteínas que lo contienen incluidas hemoglobinas y mioglobinas. Se libera del plasma restituye los depósitos de hierro agotados en la médula ósea, donde se incorpora a la hemoglobina.
43	Nalbufina 0.05 mg Ranitidina 50 mg Gentamicina 80 mg Captopril 25 mg Clindamicina 600 mg Ketorolaco 30 mg	Somnolencia	Nalbufina	Somnolencia (36%) Sudación viscosa (9%) Náusea y vómito (6%) Mareo y vértigo (5%) Boca seca (4%) Cefalea (3%) Estreñimiento Retención urinaria	Agonista de receptores κ y antagonista de receptores μ . Es un agonista que muestra afinidad de unión pero actividad intrínseca disminuida en el receptor μ .

				Urticaria, prurito Visión borrosa Depresión respiratoria Hipotensión	
23	Ketorolaco 30 mg Trimebutina 0.050 mg Cefalotina 1 g Omeprazol 40 mg	Edema	Ketorolaco	Gastropatías Neuropatía Nefritis intersticial aguda que puede progresar a necrosis papilar y nefritis intersticial crónica o neuropatía membranosa Alteración de la segregación plaquetaria Desencadenar asma en individuos susceptibles.	Inhibición de las COX la inhibición de las prostaglandinas y los tromboxanos
32	Dexametazona 8 mg Ketorolaco 10 mg Cefalexina 500 mg Pregabalina 75 mg	Dolor gástrico	Dexametazona	Retardo de crecimiento en niños Necrosis avascular ósea Riesgo de superinfecciones Retraso de cicatrización Cataratas Hiperglucemia Hipertensión Osteoporosis.	Se une a receptores intracelulares que posteriormente se dimerizan migran al compartimiento nuclear e interaccionan con el ADN modificando la transcripción génica, inducen las síntesis de algunas proteínas e inhiben la síntesis de otras.
51	Nalbufina 5 mg Ketorolaco 30 mg Omeprazol 40 mg Cefalotina 1 g Gentamicina 80 mg Trimebutina 0.050 mg Telmisartán 80 mg	Somnolencia	Nalbufina	Somnolencia (36%) Sudación viscosa (9%) Náusea y vómito (6%) Mareo y vértigo (5%) Boca seca (4%) Cefalea (3%) Estreñimiento Retención urinaria Urticaria, prurito Visión borrosa Depresión respiratoria Hipotensión	Agonista de receptores κ y antagonista de receptores μ . Es un agonista que muestra afinidad de unión pero actividad intrínseca disminuida en el receptor μ . Agonista de receptores κ y antagonista de receptores μ .
41	Irbesartán 150 mg Cefalotina 1 g Metoclopramida 10 mg Trimebutina 0.050 mg Ketorolaco 30 mg Cefalexina 500 mg	Hipotensión	Irbesartán	Hipotensión Oliguria azoemia Insuficiencia renal aguda Hipertasemia Efectos patológicos sobre el desarrollo fetal	Bloqueo de la activación de estos receptores por la angiotensina II. Como consecuencia quedan en cierta medida inhibidas diversas señales intracelulares, como el

					aumento de la concentración de calcio intracelular en las células musculares lisas, corticosuprarrenales y diversos tipos de conducciones neuronales
33	Tramadol 100 mg Cefalotina 1 g Omeprazol 40 mg	Somnolencia	Tramadol	Somnolencia ↓ secreción GI Estreñimiento Retención urinaria Taquicardia Bradicardia Urticaria, prurito Visión borrosa Miosis Depresión respiratoria Hipotensión	Agonista de receptores μ e inhibidor débil de la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina
47	Glibenclamida 5 mg Metformina 500 mg	Ansiedad	Glibenclamida Metformina	Metformina: distensión abdominal Nausea y vomito Diarrea osmótica Disgeusia Con otros hipoglucemiantes puede favorecer hipoglucemia Glibenclamida: Hipoglucemia (2-5%) Hipersensibilidad cutánea Reacciones anafilácticas (rara)	Metformina: Disminuye los niveles de glucosa en plasma por acciones extra pancreáticas. Reduce la gluconeogénesis hepática y en menor grado la glucogenólisis potencia el efecto de la insulina en los tejidos periféricos y disminuye la absorción de la glucosa en el intestino. Glibenclamida: inhibe el canal K_{ATP} provocando despolarización de la célula β y la entrada de calcio. Interactúa directamente con el canal de K^+ dependiente de ATP y activa su cierre
33	Nalbufina 0.050 mg Ketorolaco 30 mg Ketoprofeno 100 mg Cefalotina 1 g Omeprazol 40 mg	Somnolencia	Nalbufina	Somnolencia (36%) Sudación viscosa (9%) Náusea y vómito (6%) Mareo y vértigo (5%) Boca seca (4%)	Agonista de receptores κ y antagonista de receptores μ . Es un agonista que muestra afinidad de unión pero

	Metoclopramida 100 mg Insulina			Cefalea (3%) Estreñimiento Retención urinaria Urticaria, prurito Visión borrosa Depresión respiratoria Hipotensión	actividad intrínseca disminuida en el receptor μ . Agonista de receptores κ y antagonista de receptores μ .
38	Nalbufina 5 mg Ketoprofeno 100 mg Cefalotina 1 g Metamizol	Astenia	Nalbufina	Somnolencia (36%) Sudación viscosa (9%) Náusea y vómito (6%) Mareo y vértigo (5%) Boca seca (4%) Cefalea (3%) Estreñimiento Retención urinaria Urticaria, prurito Visión borrosa Depresión respiratoria Hipotensión	Agonista de receptores κ y antagonista de receptores μ . Es un agonista que muestra afinidad de unión pero actividad intrínseca disminuida en el receptor μ . Agonista de receptores κ y antagonista de receptores μ .
46	Lisinopril 5 mg Enoxaparina 60 mg Gentamicina 80 mg Ketorolaco 30 mg Paracetamol 1 g Clindamicina 600 mg	Hipotensión	Lisinopril	Angioedema Tos (5-20%) Hipotensión Neutropenia Hiperpotasemia Nausea Cefalea Mareos	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina que impide la formación de angiotensina II a partir de angiotensina I. Disminuye la resistencia vascular periférica y reduce la retención de sodio y agua.
33	Metoclopramida 10 mg Ketorolaco 30 mg Omeprazol 40 mg Enoxaparina 40 mg	Adormecimiento de miembros inferiores	Metoclopramida	Metoclopramida: Sedación leve (20%) Reacciones extrapiramidales, distonías faciales y cervicales Parkinsonismo, (Ancianos con tratamientos prolongados) Discinesia Hiperprolactinemia con amenorrea, ginecomastía galactorrea,	Se relaciona con la actuación sobre receptores serotoninérgicos presentes en los plexos mesentéricos de la pared gastrointestinal.
46	Tramadol 25 mg Ketorolaco 10 mg Trimebutina 0.050 mg Cefalotina 1 g Amlodipino 5 mg	Somnolencia y letargo	Tramadol	Somnolencia \downarrow secreción GI Estreñimiento Retención urinaria Taquicardia	Agonista de receptores μ e inhibidor débil de la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina

	Atenolol 50 mg			Bradicardia Urticaria, prurito Visión borrosa Miosis Depresión respiratoria Hipotensión	
48	Enalapril 20 mg Furosemida 20 mg	Mareo, nausea y ataxia	Enalapril	Angioedema Tos (5-20%) Hipotensión Neutropenia Hiperpotasemia Nausea Cefalea Mareos	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina que impide la formación de angiotensina II a partir de angiotensina I. Disminuye la resistencia vascular periférica y reduce la retención de sodio y agua.
48	Clindamicina 600 mg	Prurito, rash, edema palpebral	Clindamicina	Diarrea (20-30%) Náusea Enterocolitis (1:10000) Rash alérgico y urticaria (10%) Alteración de la función hepática (con o sin ictericia) Neutropenia.	Inhibe la síntesis proteica bacteriana a nivel del ribosoma 50S. Además se cree que facilita la opsonización, fagocitosis y destrucción de la bacteria intracelular.
76	Ciprofloxacina 400 mg Metoclopramida 10 mg Ranitidina 50 mg	Flebitis	Ciprofloxacina	Náusea Vomito Diarrea Cefalea Mareo Insomnio Exantema Anomalías de las pruebas de función hepática. Puede causar artropatía	Inactiva la ADN girasa y la topoisomerasa IV interfiriendo con la replicación de ADN, segregación de cromosomas bacterianos, transcripción y otros procesos celulares dañando el ADN
42	Lisinopril 10 mg	Mareo, nausea	Lisinopril	Angioedema Tos (5-20%) Hipotensión Neutropenia Hiperpotasemia Nausea Cefalea Mareos	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina que impide la formación de angiotensina II a partir de angiotensina I. Disminuye la resistencia vascular periférica y reduce la retención de

					sodio y agua.
26	Ceftriaxona Ketorolaco 10 mg	Rash	Ceftriaxona	Reacciones de hipersensibilidad: (5-10%): exantema maculo papular, exantema urticariforme, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Steven-Johnson y anafilaxia. Alteraciones GI (2-5%): disbacteriosis y diarrea Disfunción plaquetaria Alteraciones de la coagulación.	Inhiben la síntesis del peptidoglucano de la pared bacteriana
48	Nalbufina 5 mg Gentamicina 80 mg Clindamicina 600 mg Pravastatina 10 mg	Somnolencia, letargo	Nalbufina	Somnolencia (36%) Sudación viscosa (9%) Náusea y vómito (6%) Mareo y vértigo (5%) Boca seca (4%) Cefalea (3%) Estreñimiento Retención urinaria Urticaria, prurito Visión borrosa Depresión respiratoria Hipotensión	Agonista de receptores κ y antagonista de receptores μ . Es un agonista que muestra afinidad de unión pero actividad intrínseca disminuida en el receptor μ . Agonista de receptores κ y antagonista de receptores μ .

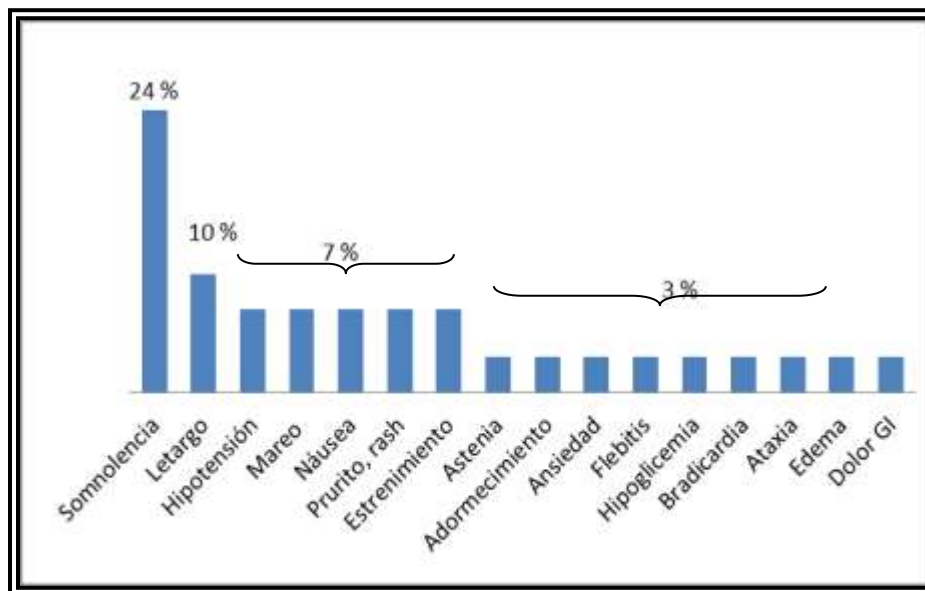


Figura 4 Porcentaje del tipo de reacciones adversas a medicamentos que se presentaron en las pacientes estudiadas del servicio de ginecología.

6. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el presente trabajo se realiza un estudio de farmacovigilancia en pacientes internadas que conlleva el riesgo de presentar una reacción adversa debida al propio fármaco o al paciente que lo está recibiendo, debido a que los enfermos hospitalizados pueden experimentar una reacción adversa a medicamentos (RAM) durante su ingreso o estancia en el hospital lo cual es una causa importante de morbilidad, lo que pudiera aumentar la estancia en el hospital.

Durante este periodo se entrevistaron a un total de 193 mujeres, se incluyeron a todas las pacientes que en ese momento estaban internadas sin importar edad, diagnóstico o tratamiento farmacológico. El estudio se basó en el interrogatorio dirigido, en la observación de la respuesta al medicamento y valoración del médico ante la sospecha de reacción adversa. Se evaluó si la paciente presentó o no una posible RAM después de la ingesta de su medicamento.

La edad mínima y máxima que se registraron en las pacientes estudiadas fueron 14 años y 76 años respectivamente. El promedio de edad fue de 37.9 años. La población que predominó se encontró entre los 30 y los 40 años, lo cual es de esperarse para el tipo de servicio de ginecología del Instituto al que acuden las pacientes por razones fisiopatológicas agudas y/o crónicas, con problemas hormonales. De acuerdo al sexo femenino es de esperar que las pacientes en edad reproductiva presenten en cierto momento de esta etapa un proceso patológico que requiera su internamiento y manejo terapéutico con uno o más fármacos que puede ocasionar una reacción adversa. Se ha descrito que en relación al sexo, la mujer presenta mayor frecuencia de RAM. (Davies et al., 2009; Jason 1998)

En relación a los diagnósticos registrados durante la visita médica los principales diagnósticos fueron relacionados a enfermedades propios de la mujer: Miomatosis uterina (MUGE) con un 31%, la infertilidad tanto primaria como secundaria con un 14%, la endometriosis 4% y tumor mamario 3% entre otras con menor frecuencia que es de esperar por el tipo de pacientes que acuden al servicio. Otros padecimientos fueron enfermedades crónicas, el más común fue la hipertensión arterial sistémica (10%) y

diabetes mellitus tipo II (5%) que se observó en pacientes mayores de 50 años, esto se debe a que dentro del grupo de pacientes que están en este servicio son mujeres en climaterio.

Por otro lado la mayoría de las pacientes que entraron al estudio de farmacovigilancia están comprometidas con diversas patologías por lo que tienen más de un diagnóstico, además de una terapia farmacológica múltiple. Sólo 31% de las pacientes estudiadas se le prescribió un sólo medicamento, 23% tuvo dos medicamentos, el resto recibió más de tres medicamentos. El número máximo de terapia farmacológica simultánea fue de diez medicamentos, que se observó en una paciente. Esto se debe a que el problema ginecológico por el cual acuden las pacientes a este servicio de ginecología está sumado a la enfermedad crónica que padece y algunas veces se requiere de la indicación de más de un medicamento por parte del médico.

Entre los grupos farmacológicos más comunes que se prescribieron a las pacientes estudiadas fueron antimicrobianos con un 31% del total, le siguen los analgésicos con un 26%, los gastrointestinales 17%, los antihipertensivos con unos 9%, antidiabéticos 4% y otros en menor proporción pero que tuvieron relevancia por haber contribuido en una posible RAM. Estos datos encontrados coinciden con otros autores donde los antimicrobianos y analgésicos son los que comúnmente se prescriben. (Davies 2009; Morgado et al., 2007; Ocampo et al., 2008)

Los antimicrobianos que se utilizaron con mayor frecuencia son la cefalotina con 51% seguido de la cefalexina con un 5%, estos se administran como profilaxis para la intervención quirúrgica de acuerdo a las Normas de la Institución y a lo que se recomienda por algunos autores (Gennaro 2003). Otros antimicrobianos que se administraron fueron la clindamicina (15%) y la gentamicina (11%) se administraron a las pacientes que cursaron con un proceso infeccioso.

Otro grupo de medicamentos importantes que son empleados con frecuencia son los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Entre los cuales el ketorolaco es el medicamento analgésico de elección (75%), al igual que el ketoprofeno (15%), su uso

está fundamentado por la eficacia terapéutica reportada en pacientes con procedimientos uro-ginecológicos. (Sevarino, 1994; Pérez, 2002).

De un total de 193 pacientes estudiadas durante la visita médica al servicio de ginecología y después de la recolección de los datos, del análisis de la hoja clínica, de la exploración realizada por el médico y al interrogatorio sobre la presencia de algún síntoma posterior a la ingesta de su medicamento, únicamente 23 mujeres presentaron alguna reacción adversa a medicamento.

La reacción adversa es el resultado de una interacción entre el medicamento y el organismo y una serie de factores extrínsecos adicionales. Incluyen los factores propios del fármaco, los ambientales (alimentación, tabaco, hora de administración) y los ligados al propio enfermo (procesos fisiológicos, edad, estado patológico).

Ciertos receptores con determinados fármacos, pueden ser responsables, entre otros, del incremento de la susceptibilidad a padecer RAM, también en el adulto que padece más de una enfermedad suele contribuir y además los órganos encargados de eliminar los fármacos su función está disminuida, esto aunado a la prescripción de más de un fármaco, aumenta el riesgo de padecer una reacción adversa. (Katzung 2010).

En nuestro estudio se encontró que el rango de edad de las pacientes que presentaron RAM fue de 40 y 50 años. Algunos autores refieren que la mayoría de las RAM ocurren en edades avanzadas debido a que este tipo de pacientes, sus órganos y sistemas están más comprometidas con diversas patologías y por consiguiente se prescriben un número mayor de medicamentos en forma simultánea, además el metabolismo cambia conforme aumenta la edad y los órganos encargados de eliminar los medicamentos está disminuida su función (Lorenzo, 2004; Beijer y Blaey 2002)

La mayoría de las pacientes que manifestaron una RAM fue a consecuencia de la administración de un solo medicamento (87%), el restante manifestó reacción adversa por interacción farmacológica. Una paciente mostró reacción adversa a dos antidiabéticos (metformina y glibenclamida); otra paciente manifestó RAM a dos fármacos diferentes (metoclopramida y ketorolaco). Solo una paciente presentó RAM a

tres antidiabéticos (metformina y dos insulinas: regular y rápida). La interacción farmacológica forma parte implícita de la presencia de reacción adversa a medicamentos por lo que es recomendable antes de indicar, por parte del médico, otro medicamento tener en consideración que esta pudiera presentarse. En el caso de la administración de dos insulinas (rápida y normal) y metformina es de esperar que la hipoglucemia sucediera, ya que estos medicamentos tienen el mismo efecto farmacológico. A futuro la buena prescripción se espera que el médico evalué al paciente antes de administrar los fármacos

De acuerdo al tipo de reacción adversa las que se detectaron en su mayoría fueron del tipo A (86.9%). Estas son las más frecuentes ya que son dosis dependientes pero en general no revisten gravedad. Se deben a un exceso del nivel de concentración, como claro ejemplo está la reacción de hipoglucemia por algún antidiabético. Lo cual se pudo observar con dos pacientes, que lo presentaron ante la combinación de metformina-glibenclamida y metformina-insulina respectivamente (Lorenzo 2004). Así mismo ocurrió con antihipertensivos: el lisinopril, captopril e irbesartán que ocasionaron hipotensión y bradicardia en tres pacientes internadas.

Las reacciones adversas a medicamentos también pueden estar ligadas a una propiedad farmacológica del fármaco, pero no a la base de su aplicación terapéutica. Por ejemplo la somnolencia y el letargo que presentaron las pacientes después de la administración de analgésicos opioides como el tramadol y la nalbufina. Estos efectos se presentan en forma concomitante a la acción terapéutica de los opioides. Los opioides inducen el sueño con mayor frecuencia en las personas sanas de mayor edad que en las jóvenes. Pero comúnmente el paciente puede despertarse fácilmente (Katzung, 2010)

Las reacciones de tipo B, son menos frecuentes que las anteriores y no dependen de la dosis. En esta clasificación se incluyen las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. A diferencia de las anteriores son imprevisibles y la farmacovigilancia es de una enorme importancia para su conocimiento. En el grupo farmacológico que se observó este tipo de reacción, los antimicrobianos fueron los responsables; la clindamicina produjo rash,

prurito y edema palpadral en una paciente y la ceftriaxona ocasionó rash en la otra paciente. (Lorenzo, 2004).

También se puede presentar un efecto adverso a un medicamento por la vía de administración; una paciente manifestó flebitis en miembro superior al administrar por vía intravenosa ciprofloxacino, esto se considerarse como reacción de hipersensibilidad al medicamento. Estos efectos como la irritación local pueden producir dolor intenso después de la inyección intramuscular y la tromboflebitis después de la inyección intravenosa. (Katzung, 2010; Quintero 2001).

Otras reacciones adversas observadas en las pacientes estudiadas fue la ansiedad provocada por glibenclamida y metformina; estreñimiento causada por la administración de sales de hierro en dos pacientes; edema de miembros inferiores por la administración de ketorolaco; adormecimiento de miembros inferiores después de ingerir metoclopramida y ketorolaco; dolor gástrico por dexametazona.

Los efectos más frecuentes de la metoclopramida se relaciona a la afectación del sistema nervioso central como distonía, acatisia, manifestaciones parkisonianas por bloqueo de los receptores centrales de dopamina, se presenta en forma aguda en un 25% de los pacientes que reciben dosis elevadas y 5% de los que reciben tratamiento por largo plazo (Katzung, 2010). Sin embargo la reacción adversa de una paciente de adormecimiento de miembros inferiores no se reporta en la literatura.

El estreñimiento es la causa más común del hierro administrado por vía oral; sin embargo la ansiedad provocada por glibenclamida y, metformina es poco usual al igual que el edema producido por ketorolaco. (Lorenzo, 2004; Gennaro 2003)

En cuanto a la intensidad de la reacción adversa la mayoría de las RAM fueron leves (78.2%) porque presentaron síntomas tolerados y que no necesitaron suspender el tratamiento ni tampoco se tiene la evidencia del incremento de la hospitalización o incluso que la RAM producida se haya agravado en alguna de las pacientes. Por ejemplo en el caso de tramadol y nalbufina que causara somnolencia y letargo fue un

tratamiento corto únicamente para calmar el dolor de las pacientes durante la curación de la herida quirúrgica.

Por otro lado sólo en dos casos se requirió cambiar de medicamento por la manifestación de la RAM, en una paciente la ceftriaxona que provocó rash se cambió por clindamicina y en otra paciente el captopril que le originó hipotensión (en dos ocasiones) se cambió a enalapril.

La hipoglicemia puede ser grave sobre todo en los adultos mayores que tienen alto riesgo de presentarla por la administración de hipoglicemiantes. Esto se debe a factores asociados con los cambios fisiológicos relacionados con la función hepática y renal, así como las diversas enfermedades y a la combinación de dichos medicamento. En dos pacientes se presentó hipoglucemia como reacción adversa, en estos casos se suspendió el medicamento hasta obtener niveles de glucosa normal como parte de la norma de manejo de pacientes de la institución.

Los medicamentos traen consigo reacciones adversas que son esperadas de acuerdo a la forma en la que interactúan en el organismo. De las 193 pacientes sólo 23 de ellas manifestaron reacción adversa a medicamento, la más frecuente fue somnolencia con un 24 % siendo responsable los analgésicos opioides (tramadol y nalbufina). Este grupo farmacológico es utilizado para alivio del dolor leve a moderado siendo este efectos uno de los que se manifiestan con regularidad.

En los hipoglucemiantes, una de la reacción adversa más común que se reporta en la literatura es hipoglucemia. De las 23 pacientes sólo 3% lo presentó teniendo prescritos este tipo de fármacos debido a que se potencia el efecto farmacológico de los medicamentos. Sin embargo una pacientes que tenía ingería metformina y glibenclamida refirió presentar ansiedad después de la ingesta de los medicamentos lo cual no se encuentra reportado en la literatura como un síntoma que pudiera presentarse después de su administración.

El efecto farmacológico de los fármacos hipotensores es reducir la presión arterial por lo tanto es de esperarse un efecto hipotensor, pero cuando los niveles se encuentran muy

bajos se convierte en un evento no deseado dando como resultado una reacción adversa. Esto se observó en 7% de las pacientes estudiadas que presentó reacción adversa a captopril, lisinopril e irbesartán.

El grupo de medicamentos que se administra con frecuencia en los pacientes hospitalizados son los antimicrobianos. El prurito y rash se presentó en 7% de las pacientes así mismo la flebitis en la zona de aplicación en un 3% de la población estudiada que tuvo reacción adversa, estos síntomas se aprecian con frecuencia en estos medicamentos.

Un AINE que se emplea comúnmente es el ketorolaco. La principal reacción adversa es gastropatías, sin embargo, la paciente refirió sentir edema de miembros inferiores después de la aplicación del medicamento, lo cual no es un síntoma muy frecuente reportado en la literatura. Otros medicamentos que no refiere una reacción adversa reportada con frecuencia es el dolor gástrico por la dexametazona y adormecimiento de miembros inferiores causado por metoclopramida. Estos estudios ayudan a la búsqueda de nuevas reacciones adversas que no son tan evidentes pero pudieran tener relevancia clínica aumentando el reporte de síntomas que originan los medicamentos.

En las pacientes que estudiamos sólo en tres casos se observó una RAM debido a la interacción de dos o más medicamentos y por sumación del efecto farmacológico, que fue el caso de la pacientes que presentó hipoglicemia por la administración de insulina rápida y normal junto con metformina. La hipoglicemia que origino la metformina y glibenclamida, así como la hipotensión causada por captopril y furosemida. En estos casos se recomendó por parte del médico el uso de un número de menor de medicamentos y en el caso de las insulinas disminuir las dosis. En todas las pacientes estudiadas la reacción se resolvió sin repercusión sobre la salud y estancia hospitalaria.

En el paciente hospitalizado es más frecuente acudir a la polifarmacia que en el paciente ambulatorio, se estima que el paciente hospitalizado recibe en promedio ocho fármacos de forma simultánea, siendo más probable la aparición de interacciones farmacológicas. Los efectos de una interacción dependerán de la dosis, de los fármacos interactuantes y de la susceptibilidad individual.

7. CONCLUSIONES

- ✓ La farmacovigilancia es esencial en la práctica clínica ya que nos permite establecer el uso racional de medicamentos. En este estudio obtuvimos datos que podrían ayudar al adecuado uso de medicamentos.
- ✓ En relación con la edad las pacientes que más acudieron al servicio de ginecología del INPer se encuentran entre los rangos de 30 a 50 años.
- ✓ El rango de edad de las pacientes internadas estudiadas que presentaron una reacción adversa están entre 40 y 50 años.
- ✓ Las reacciones adversas que se observaron en las pacientes fueron provocadas por opioides 34.7%, hipotensores 21.7%, antimicrobianos 13.0%, hipoglucemiantes 8.7% debido a que estos grupos de medicamentos son los más usados en las unidades hospitalarias.
- ✓ En relación a la causalidad de las reacciones adversas 91% fueron probables, 5% probadas y 4% posibles. En cuanto a la severidad 78.2% fueron leves y 21.7% moderadas.
- ✓ Se detectaron reacciones adversas a medicamentos de importancia clínica. Por lo anterior es de suma importancia la detección de reacciones adversas poscomercialización y la notificación espontánea es la mejor herramienta que los profesionales de la salud deben utilizar para reportar las reacciones adversas a medicamentos a los centros especializados ya que permite caracterizar a la población conociendo las posibles causas de las reacciones adversas.
- ✓ Las instituciones hospitalarias son las idóneas para la detección de reacciones adversas a medicamentos debido al número de pacientes y fármacos que ahí se manejan, la información que se obtiene es de gran importancia.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Pedro Lorenzo Fernández y cols., Velázquez. Farmacología Básica y Clínica, 17a edición, Editorial Medica Panamericana, España 2004.
2. Scott A. Waldman y Andre Terzic, Farmacología y Terapéutica, Principios para la Práctica, Manual Moderno, Hong-Kong. 2010.
3. Bertram G. Katzung, Farmacología Básica y Clínica, Mc Graw-Hill, China 2010. 407,
4. Henry Hitner y Bárbara T. Nagle. Introducción a la Farmacología, 5ª edición, McGraw Hill, México. 2007 Págs. 379-380
5. Sergio S. Trejo Flores. Fundamentos de Farmacología. Editorial Trillas, México 2010.
6. Rodolfo Rodríguez Carranza y cols. Guía de Farmacología y Terapéutica, Mc Graw Hill, 2ª . edición, México. 2009. Págs. 368-369.
7. Joaquín Herrera Carranza. Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutico Editorial Elsevier. Madrid. 2003
8. NOM-220-SSA1-2002: Norma Oficial Mexicana “Instalación y Operación de la Farmacovigilancia en México”. (Tercera edición 2013).
9. RodriguezPilotzi Monserrat Maricruz, Desarrollo del programa de Farmacovigilancia en el INNN. Tesis UNAM, Facultad de Química 2013
10. Flores Casas Marcela, Farmacovigilancia. Revisión bibliográfica y actualización. Tesis UNAM, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán 2010.
11. Sevarino B. Ferne, Sinatra S. Raymond, Paige Darcy & Silverman G. David. Intravenous ketorolac as adjunct to patient controlled analgesia (PCA) for management of post gynecologic surgical pain, J. of clinical anesthesia. 6, (1), 1994 Págs. 23-27.

12. Pérez-Urizar José, Granados S. Vinicio, Castañeda H. Gilberto, Hong Enrique, González Carlos, Martínez José y Flores M. Francisco. Analgesic efficacy and bioavailability of ketorolac in postoperative pain. A probability analysis. Archives of medical research. 31, 2, 2002. Págs 191-196.
13. H.J.M. Beijer & C.J. de Blaey. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR) a meta-analysis of observational studies. Pharm world Sci, 24, (2). 2002. Págs. 46-54
14. Emma C. Davies, Christopher F. Green, Stephen Taylor & cols. Adverse Drug Reactions in Hospital in Patients: A prospective Analysis of 3695 patient Episodes, Plos One, 4, (2). 2009. Págs. 1-7
15. Lazarou Jason, Pomeranz Bruce H. Corey Paul Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A meta-analysis of Prospective studies. 279. (15). 1998. Págs. 1200-1205.
16. Cecilia Morgado C., Ximena González F., Pablo Chávez C. Programa de Farmacovigilancia en Chile, Cuad. Med. Soc., 47, (4). 2007. Págs. 258-263.
17. José M. Ocampo, José A. Chacón, José F. Gómez, Carmen Curcio, Francisco J. Tamayo. Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias. Colomb Méd., 39, (2), 2008. Págs. 135-146.
18. Alfonso A. Gennaro. Remington Farmacia. 20ª. Tomo II, Edición, Edit. Medica Panamericana, Colombia, 2003. Págs. 1817, 1495
19. Gustavo A. Quintero, J. A. Quintero y Carlos H. Lerma. Infecciones en Cirugía, Editorial Medica Panamericana, Argentina, 2001. Págs. 88
20. Alan H. Decherney y Martin L. Pernoll. Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétrico. 7ª. edición Manual Moderno. México 1999.
21. J. Roberto Ahued, Ginecología y Obstetricia. 2ª. edición, Manual moderno, México, 2003.

22. Manuel Álvarez-Uriu y Pedro Rivera Rovira. Diccionario Médico científico y divulgativo, Editorial MAPÜ, España, 2005. Págs. 77, 110, 231, 330, 394, 757, 691, 696, 819, 854, 1021, 1128, 1181, 1397, 225, 94, 393, 504, 508, 416, 679, 584, 782, 864, 881, 81.

9. ANEXOS

Anexo 1

FORMATO OFICIAL SSA 03-021 "SOSPECHA DE REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS"



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO O ADJUNTO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

LLENARSE EN LETRA DE MOLDE LEGIBLE, O A MAQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DE LA SSA

No DE NOTIFICACION (de acuerdo a origen)	No DE NOTIFICACION (general)	No DE NOTIFICACION (laboratorio)	FECHA:
--	------------------------------	----------------------------------	--------

- 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						

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

Inicio de la reacción			Descripción del(os) evento(s) adverso(s) (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)	Consecuencia del Evento	
Día	Mes	Año		<input type="checkbox"/> Recuperado sin secuela <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Muerte - debido a la reacción adversa <input type="checkbox"/> Muerte - el fármaco pudo haber contribuido <input type="checkbox"/> Muerte -- no relacionada al medicamento. <input type="checkbox"/> No se sabe	

- INFORMACION DEL 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"/> Sí <input type="checkbox"/> No		¿Se cambió la Farmacoterapia? <input type="checkbox"/> Sí ¿A cuál? <input type="checkbox"/> No	
¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe		¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe	
¿Se disminuyó la dosis? <input type="checkbox"/> Sí ¿A Cuánto? <input type="checkbox"/> No		Si no se retiró el medicamento, ¿Persistió la reacción? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe	

- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACION	FECHAS						MOTIVO DE PRESCRIPCION
			INICIO			TERMINO			
			DIA	MES	AÑO	DIA	MES	AÑO	

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SIRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANA (SACTE) A LOS TELEFONOS: 5-480-2000 EN EL D.F., Y AREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-001-4800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-944-3272 O AL TELEFONO 5-653-7000 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO, EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL.



FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE

SSA-03-021

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA: Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio.

PROCEDENCIA DE LA INFORMACION

UNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO PRODUCTOR

NOTIFICADOR INICIAL

Nombre y dirección del laboratorio productor

Nombre y dirección del Profesional

TELÉFONO:

Fecha de recepción en el laboratorio

a _____ Mes _____

o _____

¿Informado en el periodo

estipulado?

SI No

TELÉFONO:

¿Informó esta reacción al laboratorio productor?

SI No

Origen y tipo del informe

Inicial Seguimiento Estudio

Profesional de la salud Paciente

Hospital Asistencia extrahospitalaria

Tipo de informe: Inicial Seguimiento

Origen: Hospital Asistencia extrahospitalaria

NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.

INSTRUCTIVO DE LLENADO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS

(LA INFORMACION QUE USTED PROPORCIONE ES ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL)

ESTE INFORME DEBE SER ENVIADO A SUBSECRETARÍA DE FARMACOPOLIA, FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS

GAUSS NUMERO 4, 7º PISO COL. CASA BLANCA, MEXICO D.F., CP. 11590, TEL. Y FAX. 203-43-78 E-mail: rplsum@rpsnet.com.mx

INFORMACION DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO

INICIALES DEL PACIENTE. Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente.

FECHA DE NACIMIENTO. Indicar año, mes y día en que nació el paciente.

EDAD. En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarse 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.

DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA:

INICIO DE LA REACCION. Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento.

DESCRIPCION DE LA REACCION, RESULTADOS DE LABORATORIO Y EXPLORACION. 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 tratarse de malformaciones congénitas, precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detecta falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe comunicarse como una reacción adversa.

CONSECUENCIAS DEL EVENTO. Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.

INFORMACION DEL O LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

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 administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la

prescripción.
CONSIDERACIONES DEL EVENTO. Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

a) Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

a) Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION.

a) Para laboratorios productores

Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

b) Notificador Inicial

Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

NOTA: Tiempo de envío: 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.

Informe espontáneo serio, a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.

Informe espontáneo evento no serio, a más tardar 15 días hábiles posteriores a la notificación.

CONSIDERACIONES GENERALES

ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCION EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND.

ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: 08-IV-1999

ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD DE DESREGULACION ECONOMICA: 08-IV-1999

ESTE TRÁMITE NO REQUIERE DE DOCUMENTOS ANEXOS.

Anexo 2**ALGORITMO DE NARANJO**

Pregunta	Sí	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
Puntuación total			

Las categorías correspondientes a la puntuación total es la siguiente:

La RAM es: segura >9; probable 5-8; posible 1-4; imposible 0