



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**REACCIONES ADVERSAS POR
ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS β -
LACTÁMICOS DE USO COMÚN**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTAN:

Martínez Cortés Manuel Antonio

Meza Fernández Juan Carlos

DIRECTORA:

Becerril Martínez María del Carmen

ASESORA:

Dra. Sánchez Rodríguez Martha Asunción



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

	págs.
Introducción	4
I. Marco teórico	5
1. Farmacovigilancia	5
1.1 Antecedentes y desarrollo en México	6
1.2 Necesidad social y económica de la Farmacovigilancia	7
1.3 Farmacoepidemiología. Bases epidemiológicas en la investigación de la Farmacovigilancia.	10
1.4 Estudios de utilización de medicamentos (EUM).	11
1.5 Metodología de estudio e investigación en Farmacovigilancia.	12
2. Reacciones Adversas.	16
2.1 Factores que modifican el riesgo de reacciones adversas a medicamentos (RAM).	21
2.2 Metodología de estudio de las RAM.	23
2.3 Epidemiología de las RAM.	32
2.4 Calidad de la información de los reportes de reacciones adversas.	35
2.5 Clasificación de las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a la probabilidad.	36
2.6 Clasificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM's) de acuerdo a su intensidad.	37
3. Empleo de antibióticos en México.	38
3.1 Prescripción de antibióticos en México.	38
4. Antibióticos β-lactámicos y sus reacciones adversas.	39

4.1	Reacciones adversas de las penicilinas.	41
4.2	Reacciones adversas de las cefalosporinas.	43
4.3	Reacciones adversas de los carbapenems.	44
II.	Planteamiento del problema.	45
III.	Objetivos.	46
IV.	Hipótesis.	46
V.	Material y métodos.	47
•	Diseño experimental y población de estudio.	47
•	Selección de la población de estudio	47
•	Variables	47
•	Procedimiento	49
•	Análisis estadístico	50
VI.	Resultados	51
VII.	Discusión de resultados	61
VIII.	Conclusiones	67
IX.	Referencias	68
X.	Anexo 1. Formato para el informe se sospechas de reacciones adversas a medicamentos.	72

INTRODUCCIÓN

Todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos no deseados, en el mejor de los casos estos efectos se detectan durante los estudios preclínicos; otros efectos, sólo se hacen aparentes cuando el medicamento se administra a un gran número de pacientes, es por esto que la detección oportuna y la evaluación de las reacciones adversas de los medicamentos es cada vez más importante. El desastre de la talidomida a principios de la década de los sesenta, dio un giro radical a la investigación farmacéutica, debido a que nacieron cerca de 12,000 niños con malformaciones congénitas de madres que habían ingerido el fármaco. A partir de este momento, nace la farmacovigilancia como disciplina orientada a la evaluación del uso y los efectos de los medicamentos una vez comercializados, con interés especial en sus reacciones adversas. La contribución de la farmacovigilancia a la salud pública en estos 40 años de existencia ha sido considerable, aunque algunos fracasos han puesto de manifiesto la necesidad de introducir nuevos métodos de investigación que complementen a los ya existentes.

De lo anterior se puede deducir que garantizar la eficacia-seguridad de un medicamento es una tarea que debe observarse desde los primeros ensayos clínicos realizados con dicho medicamento en su período de investigación farmacológica hasta el periodo en que el medicamento esté en uso en la fase de postcomercialización.

A partir del 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) en nuestro país forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), siendo el órgano rector en materia de farmacovigilancia en la República Mexicana y cuya finalidad es, desde luego, recibir informes, por parte de los profesionales de la salud, laboratorios productores, centros institucionales, centros estatales y pacientes; sobre las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, para evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información.

I. MARCO TEÓRICO

1. FARMACOVIGILANCIA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la farmacovigilancia como “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos”¹. En la normatividad mexicana es definida como “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 nueva información de reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes”.²

Según las leyes actuales, debe demostrarse la eficacia y seguridad de todos los medicamentos nuevos para llegar a ser comercializados. Ningún fármaco es absolutamente seguro y siempre existe el riesgo de una reacción adversa, pero si los beneficios son mayores que los riesgos, las autoridades sanitarias podrán aprobar su uso³.

La farmacovigilancia es una tarea absolutamente necesaria, ya que los medicamentos para salir al mercado requieren de haber cumplido con los ensayos clínicos de las fases II y III. Generalmente, estos ensayos no permiten detectar una serie de reacciones adversas que pueden producirse una vez que el medicamento está comercializado y es utilizado por una gran parte de la población.⁴

Los objetivos de la farmacovigilancia son:⁵

1. Estudiar la frecuencia relativa de las reacciones adversas.
2. Identificar los medicamentos que con mayor frecuencia causan reacciones adversas.
3. Determinar las características de las reacciones adversas.
4. Determinar las características principales de los pacientes que presentan reacciones adveras.

5. Determinar la relación causal entre el medicamento y la sospecha de reacción adversa.
6. Identificar los factores que pueden predisponer a una reacción adversa.

1.1 Antecedentes y desarrollo en México

México inició el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos en 1989, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNV). En 1999 el Instituto Mexicano del Seguro Social se incorporó al Programa de Monitoreo de los Medicamentos, para lo cual estableció la unidad de Farmacovigilancia dependiente del Centro Nacional de Farmacovigilancia coordinado por la Secretaría de Salud.⁶

A partir del 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual recibe informes de detección de sospecha de reacciones adversas a los medicamentos (RAM), vacunas y dispositivos médicos. La notificación es ahora obligatoria en todo el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, titulares del registro sanitario y comercialización de medicamentos y productos herbolarios, así como para las unidades investigación clínica que realizan estudios de medicamentos.

El propósito del Centro Nacional de Farmacovigilancia es coordinar e integrar las actividades que llevan a cabo los Centros Estatales, Institucionales y la Industria químico-farmacéutica así como los profesionales de la salud y los pacientes. El Centro de Farmacovigilancia, una vez evaluados todos los reportes, informa como país miembro al centro colaborador de la OMS con sede en Uppsala, Suecia.

Dentro de los objetivos principales del Programa de Farmacovigilancia se encuentran: 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 del 2005; actualizar el portal de Farmacovigilancia para hacer más ágil la información, así como ampliar el número de Centros y Unidades de Farmacovigilancia para mejorar la notificación de las mismas. Se pretende a su vez que los laboratorios farmacéuticos proporcionen a la autoridad sanitaria información del comportamiento de sus productos cada 6 meses los primeros 2 años, después, cada año hasta los 5 años de postcomercialización, y así sucesivamente por este periodo.

Las metas establecidas no se han cumplido completamente a la fecha por una serie de problemas como son: la poca difusión de la norma (*NOM-220-SSA1-2002*), el desconocimiento de la forma de notificación, falta de información y motivación de los médicos y otros profesionales de la salud, temor del médico a las repercusiones legales, entre otras⁷.

1.2 Necesidad social y económica de la farmacovigilancia

Necesidad social

Los medicamentos constituyen un elemento con características especiales en el contexto global de la medicina, siendo las razones principales; en primer lugar, los medicamentos son utilizados como herramienta casi en todas las disciplinas médicas, en los distintos niveles del sistema de atención a la salud y en diferentes situaciones sanitarias. Como resultado final de un proceso de diagnóstico y decisión, la prescripción refleja la actitud y las esperanzas de un médico y su paciente en relación con el curso de una enfermedad, ya que la prescripción es un compromiso entre dos partes, los medicamentos son el punto de contacto más directo entre las estructuras sanitarias y sus usuarios y constituyen para el usuario el contacto con el sistema de atención a la salud y finalmente, ya que simbolizan el deseo y la capacidad de modificar el curso natural de la mayoría de las enfermedades, los medicamentos se han convertido en un rasgo cultural cuyas implicaciones van más allá de la actividad terapéutica específica; así, pueden ser considerados como indicadores del resultado que se espera que obtengan las ciencias biomédicas sobre la enfermedad.⁷

En segundo lugar, se debe considerar que los fármacos son utilizados en la práctica médica y que su uso puede llevar a ciertos problemas: los medicamentos se han convertido en una pieza tan familiar de la práctica médica actual que, más que cualquier otra medida médica (quizás a excepción de las pruebas diagnósticas), corren el riesgo de ser utilizados en condiciones no controladas, y en consecuencia de manera incorrecta (demasiado, demasiado poco, por razones injustificadas como placebos o como sustitutos de un ataque real sobre problemas complejos y molestos); se ha formado un campo de presión alrededor de los medicamentos como herramienta terapéutica, que ha tenido su origen en la industria farmacéutica; esta presión ha afectado a los responsables de la prescripción y a los usuarios, y ha dado lugar a que el sector farmacéutico se encuentre en una disyuntiva permanente entre cubrir una necesidad sanitaria real y asegurar una expansión constante del mercado.

El estudio del modo cómo los medicamentos son pensados, desarrollados, promocionados y después utilizados puede ayudar a caracterizar el mismo sistema sanitario. El objeto básico del estudio del uso de los medicamentos es conocer su interacción con el proceso global de la atención a la salud, en el que las enfermedades son diagnosticadas, seleccionadas para ser tratadas y modificadas en su curso natural. Así, los medicamentos forman parte del modo cómo, culturalmente, la salud es asumida en una sociedad. En consecuencia, los fármacos no sólo deben ser definidos como herramientas terapéuticas, sino también como puntos de encuentro en los que coinciden los diversos factores y actores que conducen a su uso o a su evasión. De ahí que los medicamentos constituyan señales o indicadores de la prevalencia de problemas médicos y de la manera cómo la comunidad científica y médica interactúa con los usuarios en la selección de soluciones a través de la intervención farmacológica.

Está claro que la tendencia creciente a asegurar la valoración controlada de los medicamentos, no sólo cuando son introducidos en el mercado (al menos en los últimos años), sino también en su uso a largo plazo, no es una casualidad.

Comparados con la mayoría de las técnicas médicas, los medicamentos se han convertido sin duda en objeto de una vigilancia especial.⁷

Dispensación de medicamentos

Un porcentaje muy elevado de la dispensación de prescripciones médicas en nuestro país, tiene lugar en ámbito extrahospitalario (farmacias comunitarias localizadas fuera de hospitales). Las múltiples farmacias extrahospitalarias encontradas alrededor del país son el principal contacto de algunos sectores de la población con el sistema de salud. Este contacto en pocas ocasiones esta mediado por un profesional competente. La mayoría de las veces, la dispensación de medicamentos es realizada por personal con limitada o nula capacitación, lo que facilita la práctica de la automedicación.

Necesidad económica. Investigación y desarrollo de nuevos fármacos

La industria farmacéutica no afronta sola el costo de la investigación, ya que el sistema es mixto, con participación pública y privada. Las compañías aducen que la mayor contribución proviene de sus arcas, pero expertos independientes estiman que entre los gobiernos y los consumidores financian el 84% de la investigación en salud, mientras que sólo el 12% correspondería a los laboratorios farmacéuticos, y un 4% a organizaciones sin fin de lucro. En cuanto al costo, según la versión de la industria, cada nuevo fármaco que ponen en el mercado requiere más de 800 millones de dólares en investigación. Sin embargo, un estudio que recopiló datos de 117 proyectos de investigación concluyó que el costo rondaría entre los 75 y 80 millones de dólares.^{8,9}

No obstante, las inversiones necesarias para el lanzamiento de un nuevo fármaco han experimentado un fuerte incremento debido al mayor número de ensayos clínicos necesarios antes de su comercialización. Este aumento es consecuencia de una legislación más estricta, que procura mejorar la seguridad de los pacientes, pero también del hecho de que los nuevos fármacos se parecen cada vez más a los antiguos, lo que obliga a realizar más pruebas para poder demostrar las pequeñas diferencias con el fármaco antiguo.

1.3 Farmacoepidemiología. Bases epidemiológicas en la investigación de la farmacovigilancia.

El conocimiento de las consecuencias sociales del uso de los medicamentos, es sin duda tan antiguo como éstos. El enfoque epidemiológico para estudiar algunas de esas consecuencias, refiere el recurso a un método del que se dispone desde hace poco en nuestro país que es la Farmacoepidemiología.¹⁰

Esta disciplina, es una herramienta que ha empleado múltiples ciencias, trata no solo de evaluar los efectos de los medicamentos, sino también su impacto económico y los beneficios sobre la salud y la calidad de vida de las poblaciones humanas. Así mismo, tienen una repercusión significativa y multifacética en los servicios de farmacia clínica, ya que proporciona información sobre los efectos de los medicamentos, además de fundamentar el proceso de toma de decisiones basada en la relación beneficio/riesgo.

Los datos generados por los estudios farmacoepidemiológicos, pueden contribuir a mejorar la prescripción y la selección de los medicamentos en el proceso de suministro de los mismos, en varias formas. Inicialmente, los datos farmacoepidemiológicos, promueven el uso racional de medicamentos, ya que proporcionan información no disponible a partir de los ensayos clínicos controlados y datos sobre patrones de uso a largo plazo, así como de sus efectos, eficacia y toxicidad, lo cual es información valiosa y necesaria, en el momento de la prescripción.

La OMS en la conferencia de expertos sobre el Uso Racional de Medicamentos (URM) que tuvo lugar en Nairobi, Kenia en 1985, estableció que para que haya un URM, es necesario que se prescriba el medicamento apropiado, que se disponga de las condiciones debidas y que se tomen en las dosis indicadas en los intervalos establecidos y durante el tiempo prescrito. El medicamento prescrito debe ser eficaz, de calidad y de seguridad aceptable.¹⁰

Los requisitos fundamentales para que exista un URM son los siguientes:

- a. Un diagnóstico preciso.
- b. Conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad.
- c. Conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos en individuos sanos y enfermos.
- d. Aplicación de los conocimientos de los medicamentos en beneficio de la mejora del paciente.
- e. Expectativas razonables de las relaciones anteriores, de tal modo que se puedan anticipar los efectos de los medicamentos.
- f. Un plan que revele la eficacia y toxicidad y que establezca el curso de la terapia continúa. y
- g. Que tenga un costo razonable para el paciente.

La farmacoepidemiología tienen dos grandes áreas de estudio: 1) los estudios de utilización de medicamentos (EUM) y 2) la farmacovigilancia, siendo los primeros una herramienta básica, que permite conocer las casusas relacionadas a algunos problemas generalmente asociados con el uso inadecuado de los medicamentos, que pueden servir para determinar las estrategias para determinar el uso racional de medicamentos.

1.4 Estudios de utilización de medicamentos (EUM)

Los EUM tienen por objeto examinar en qué grado se puede transferir a la práctica habitual los conocimientos adquiridos en los ensayos clínicos. También son una forma de auditoría terapéutica, cuyo fin es identificar áreas de intervención informativa, educativa o de otro tipo, para mejorar la calidad de la terapéutica en la práctica clínica. Podemos definir los EUM como aquellos estudios epidemiológicos descriptivos con los que se pretende determinar cuáles son los patrones, perfiles y otras características de la oferta, la prescripción, la dispensación, el consumo, el cumplimiento terapéutico y cualquier otra faceta relacionada con los medicamentos en una población determinada, con el objetivo de conseguir, mediante el análisis de los mismos, su uso racional. La OMS los

define como el estudio de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con acento especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes. Típicamente, los EUM pueden abarcar todas o algunas de las siguientes etapas: ¹¹

1. Descripción de la utilización de medicamentos: proporciona datos de cuál es la situación respecto a la prescripción, consumo, etc.
2. Análisis cualitativo de los datos obtenidos, para identificar posibles problemas de incongruencia en términos de utilización insuficiente o excesiva en una determinada indicación o en una población de características dadas, en comparación con sus alternativas en función de la relación riesgo/beneficio y costo/efectividad, en relación al esquema terapéutico considerado ideal o de referencia.
3. Identificación de áreas de intervención en función del análisis anterior.
4. Evaluación del impacto de las intervenciones sobre los problemas identificados. ¹¹

1.5 Metodología de estudio e investigación en Farmacovigilancia

Existe una variedad de métodos utilizados para recolectar información sobre reacciones adversas a medicamentos. Entre los más utilizados se incluyen los expuestos a continuación:

Comunicación o notificación voluntaria

Este método se basa en la cooperación voluntaria de médicos y otros profesionales de la salud, quienes, ante la sospecha de una reacción adversa sufrida por un paciente, comunican esta observación. Se requiere el establecimiento de centros estatales o nacionales de Farmacovigilancia, en los cuales existen profesionales especializados en farmacoepidemiología y en seguimiento y evaluaciones de reacciones adversas. Estos centros deben estimular a los profesionales de la salud para que comuniquen cualquier evento

clínico sospechoso de ser una reacción adversa. Para ello deben de disponer de formularios que permitan describir las características de la reacción adversa observada.⁷

Las reacciones adversas comunicadas son evaluadas por profesionales del Centro de Farmacovigilancia, procurando establecer la causalidad o asociación entre el evento observado y el o los fármacos sospechosos. La evaluación del perfil de seguridad puede dar origen a medidas administrativas tales como limitar la prescripción de un fármaco en determinadas circunstancias, o bien sugerir el retiro de un medicamento del mercado. Estas acciones son llevadas a cabo por la institución que autoriza el registro y comercialización de los medicamentos en el país respectivo.⁵ (Figura 1)

Entre las ventajas de este sistema se incluyen que: permite recolectar información sobre medicamentos usados por pacientes ambulatorios y hospitalizados; puede detectar reacciones adversas de lento desarrollo o poco frecuentes, y presenta un bajo costo de implementación y manutención.

Algunas de las desventajas son: la subdetección de efectos adversos y la imposibilidad de calcular la incidencia de reacciones adversas, debido a que no es factible conocer el número total de usuarios de un determinado medicamento.⁵

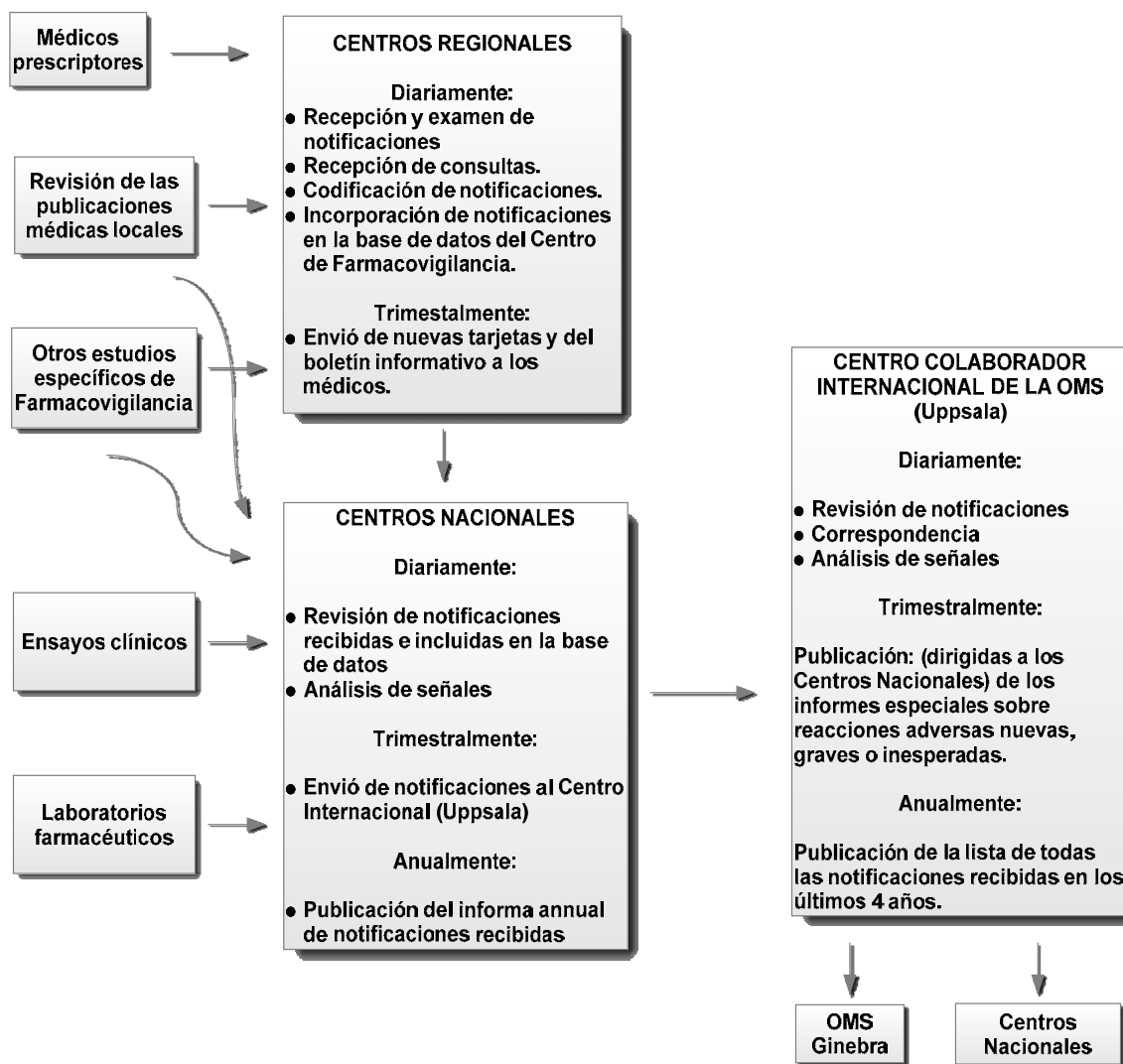


Figura 1. Proceso de notificación de reacciones adversas a los medicamentos (RAM).

Farmacovigilancia intensiva

La farmacovigilancia intensiva puede dividirse en dos tipos, según la recolección de los datos: si se hace con pacientes atendidos en el pasado, se denomina farmacovigilancia retrospectiva; si se hace con pacientes atendidos en el presente, se conoce como farmacovigilancia prospectiva.⁵

- a. *Farmacovigilancia intensiva retrospectiva*: recolecta la información presente en las fichas clínicas de un grupo de pacientes; pero, como estos fueron atendidos en el pasado, puede haber datos incompletos, lo que dificulta la búsqueda de RAM. Por lo tanto, es un método de recolección de información poco utilizado.
- b. *Farmacovigilancia intensiva prospectiva*: se realiza mediante un seguimiento, que en el caso de los individuos hospitalizados es diario y por todo el tiempo que dure la hospitalización. Los individuos que recolectan la información deben ser profesionales de la salud con adiestramiento previo en monitoreo de RAM. Los datos recolectados deben incluir edad, género, patologías concomitantes, exámenes de laboratorio, medicamentos administrados (con dosis diarias y totales), tiempo de administración, razón de indicación, eventos adversos detectados (con signos y síntomas), modo de aparición, tratamiento, gravedad y resultado.

Este método tienen las ventajas de que permite establecer incidencias de las RAM; posibilita determinar factores que predisponen al desarrollo de los efectos adversos, además de permitir precisar el uso de medicamentos y, en algunos casos su eficiencia.

Entre las desventajas se puede citar que solo permite estudiar efectos adversos presentados por una población pequeña de pacientes, generalmente hospitalizados; es difícil detectar RAM de lento desarrollo o poco frecuentes, y su costo es elevado, ya que requiere de un gran número de profesionales que recolecten la información, y, debido al número de datos y variables involucrados.

Los datos recolectados deben ser revisados por profesionales expertos en farmacovigilancia o farmacoepidemiología, para evaluar la información y verificar que no falten datos, y así proceder a determinar la causalidad y posteriormente identificar algunos factores asociados.⁵

2. REACCIONES ADVERSAS

Se definen como cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica ². De acuerdo a Rawlins y Thompson las reacciones adversas de medicamentos (RAM) se clasifican en tipo I ó A y tipo II o B.⁴

Reacciones tipo A (*augmented*): También conocidas como reacciones tipo I o dosis dependiente, presentan efectos aumentados o exagerados de un fármaco. Se relacionan con la acción farmacológica del medicamento y tienen una incidencia relativamente alta (cerca del 80% de todas las RAM). Las siguientes reacciones son de este tipo. ¹²

1. **Sobredosis o toxicidad:** La RAM se asocia con la acción terapéutica primaria del medicamento, por ejemplo hemorragia por uso de anticoagulantes. El daño proveniente de prescripción y/o administración de dosis demasiado altas de un fármaco no constituye una RAM; las únicas sobredosis en esta categoría son producidas por factores farmacocinéticos.
2. **Efecto colateral:** La RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en un sitio diferente del blanco primario de acción, por ejemplo el sangrado digestivo que puede producirse con el uso de aspirina.
3. **Efecto secundario:** La RAM se relaciona con una acción farmacológica diferente de la acción terapéutica primaria del fármaco. Por ejemplo, la irritación gástrica producida por los AINES.
4. **Interacción de fármacos:** Se hace referencia a la modificación del efecto del fármaco por otro administrado antes, durante o después del primero. Estas modificaciones pueden ser farmacocinéticas, farmacodinámicas o farmacéuticas (interacción física y/o química de los fármacos al estar presentes en el mismo preparado). Aparte de las interacciones fármaco-fármaco, también ocurren interacciones fármaco-enfermedad o fármaco-

alimentos. No todas las interacciones son indeseables, de hecho muchas resultan terapéuticamente útiles.

Reacciones tipo B (*bizarres*): También conocidas como reacciones tipo II o dosis no dependientes se consideran “bizarras” por no asociarse con la farmacología habitual del fármaco, apareciendo sólo en ciertos individuos. Hay múltiples causas para tal susceptibilidad, lo que hace que estas RAM sean poco predecibles. Son relativamente raras y dependen poco de la dosis. Dada su poca frecuencia, estas reacciones pueden no detectarse en los estudios iniciales de un fármaco, pues incluyen un número limitado de individuos: Se requerirían 30 mil pacientes tratados para descubrir, con una significancia estadística de 0,05 una RAM cuya incidencia sea de 1/10 mil.

Es frecuente que algunas RAM se descubran sólo al comercializar el fármaco, implicando la necesidad de la farmacovigilancia. Las reacciones tipo B incluyen las siguientes:

1. **Intolerancia:** Presencia de un umbral particularmente bajo de reacción ante un fármaco, que puede tener una base genética o representar el extremo de la distribución poblacional de efectos en una curva cuantal dosis-respuesta. Conceptualmente, la intolerancia no difiere de la hipersensibilidad, siendo clave la ausencia primaria de manifestaciones inmunológicas. Aunque la intolerancia sugiere un efecto aumentado por mecanismos farmacodinámicos, su falta de relación con la dosis se contradice con la farmacodinamia del fármaco a dosis habituales.
2. **Reacción idiosincrática:** Reacciones no características, inexplicables por la farmacología conocida del fármaco. El efecto farmacológico es cualitativamente diferente (excluyendo los casos mediados inmunológicamente). Estas RAM suelen tener base genética. No hay diferencia clara entre las reacciones idiosincrásicas y la intolerancia, aunque se asume que en la segunda los efectos pueden ocurrir potencialmente en cualquier individuo, mientras que las reacciones

“idiosincrásicas” por ser cualitativamente diferentes ocurren sólo en individuos particulares. Aunque se clasifica aparte, la hipersensibilidad puede clasificarse como una reacción idiosincrásica, pues también es impredecible, ocurre en un bajo porcentaje de la población y no depende de la dosis.

3. Hipersensibilidad: Reacciones de origen inmunológico, por ejemplo, la anafilaxia por uso de penicilina. La “sensibilidad cruzada” es un fenómeno por el que una RAM se presenta no sólo ante cierto fármaco, sino también con otros químicamente relacionados. Aunque teóricamente podría determinarse la propensión genética de un individuo, desde el punto de vista práctico tal cosa sería imposible toda vez que cada individuo podría tener el potencial de producir millones de anticuerpos diferentes. Aunque no es posible su ocurrencia con la primera administración, la hipersensibilidad suele requerir de cierto tiempo de sensibilización (latencia) a un fármaco, como se desprende de sus cuatro mecanismo básicos:

- a. Tipo I (reacciones alérgicas inmediatas): La hipersensibilidad tipo I es una reacción alérgica provocada por re-exposición a un tipo específico de antígeno referido como un alérgeno. La exposición puede haber sido por ingestión, inyección o contacto directo. La diferencia entre una respuesta inmune y una hipersensibilidad tipo I es que las células plasmáticas secretan IgE. Esta clase de anticuerpos se unen sobre la superficie de los mastocitos tisulares y basófilos circulantes. Estas células, al cubrirse con IgE son sensibilizadas al momento de la aparición inicial del alérgeno. Con subsecuentes exposiciones resulta una desgranulación y secreciones de mediadores farmacológicamente activos tales como la histamina, leucotrienos y prostaglandinas. Los principales efectos de estos mediadores son la vasodilatación y la contracción del músculo liso. Este tipo de reacción puede ser localizada o sistémica.

Los síntomas varían de una irritación leve a la muerte súbita por anafilaxia.

b. Tipo II (reacciones dependientes de complemento y células efectoras): Los anticuerpos producidos por el sistema inmune se unen a antígenos en la superficie de las células. Los antígenos así reconocidos pueden ser de naturaleza intrínseca (son parte innata de la célula) o extrínseca (absorbidas a la célula durante la exposición a un antígeno extraño). Estas células son reconocidas por macrófagos que actúan como células presentadoras de antígeno, lo que causa que las células B respondan produciendo anticuerpos en contra del antígeno. Un ejemplo es la reacción a la penicilina, en el que el fármaco se une a los eritrocitos causando que estos sean reconocidos como extraños para el cuerpo. Ello hará proliferar las células B junto con la secreción de anticuerpos en contra del medicamento. Los anticuerpos de tipo IgG e IgM se unen a estos antígenos formando complejos que activan la vía clásica del complemento, iniciando una secuencia que terminará con la eliminación de las células que presentan los antígenos extraños, causando lisis y muerte celular. Otro tipo de hipersensibilidad de tipo II es la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. En este caso, las células que exhiben los antígenos extraños son marcados con anticuerpos (IgG o IgM), las cuales son reconocidas por células asesinas naturales y macrófagos los cuales terminan liquidando a la célula marcada.

c. Tipo III (reacciones mediadas por IgG e IgM): Se forman en la sangre complejos inmunes solubles, es decir, agregados de anticuerpos IgG e IgM, que son depositados en varios tejidos, básicamente la piel, riñón y articulaciones donde disparan una respuesta inmune. Hay dos etapas relacionadas al desarrollo de complejos inmunes, primero el complejo se forma cuando los anticuerpos IgG e IgM se unen al antígeno, luego, los complejos se

tornan de mayor tamaño que pueden ser eliminados del cuerpo. Es en la primera etapa de esta formación que no es posible eliminar estos complejos antígeno-anticuerpo del organismo, por lo que son esparcidos y depositados en los tejidos mencionados, la reacción toma desde varias horas hasta días para desarrollarse.

- d. Tipo IV (alergia mediada por células): Es frecuentemente llamada tardía, ya que a la reacción le toma 2 o 3 días para desarrollarse. A diferencia de los otros tipos no es mediada por anticuerpos sino por células inmunes. Los linfocitos T CD8 y CD4 cooperadores reconocen los antígenos con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y II. En este caso, los macrófagos son las células presentadoras de antígenos que secretan interleucina 12 (IL-12), la cual estimula la proliferación de linfocitos T. Las células CD8 destruyen las células diana al entrar en contacto con ellas mientras que los macrófagos producen enzimas hidrolíticas.
- e. Pseudoalergia: Este tipo de reacciones simula una reacción alérgica pero no implica un mecanismo inmunitario. El diagnóstico final suele depender de los niveles de inmunoglobulina E, que aumenta sólo en reacciones de tipo inmunológica.

La clasificación de Rawlins y Thompson no da cabida a algunos efectos nocivos derivados del uso de fármacos, por lo que se ha propuesto adicionar tres grupos.

Reacciones de tipo C (continuas): Dosis y tiempo dependientes. Son reacciones continuas relacionadas con el uso prolongado de un fármaco. Entre estas, se pueden clasificar la dependencia a ansiolíticos, generalmente son predecibles.

Reacciones tipo D (*delayed*): Se presentan como reacciones retardadas con efectos nocivos que sólo se manifiestan a muy largo plazo. Estas reacciones incluyen la teratogénesis y la carcinogénesis.

Reacciones tipo E (end of use): Asociadas al cese de uso; suceden como reaparición de una manifestación clínica que ya había desaparecido o atenuado por el tratamiento. Estas reacciones dependen del ajuste fisiológico del organismo a la administración del fármaco. Un ejemplo de estas reacciones puede darse al tratar la insuficiencia adrenal con esteroides.

De acuerdo a lo anterior, es posible deducir que las reacciones tipo A y B tienen diferentes características y forma de tratamiento (cuadro 1).

Cuadro 1. Características de las reacciones adversas según la clasificación de Rawlins y Thompson.

Características	Tipo A o I	Tipo B o II
Mecanismo	conocido	Desconocido
Predecible	si	No
Dosis dependiente	si	No
Incidencia	alta	Baja
Mortalidad	alta	Baja
Tratamiento	Reducir dosis	Retirar el medicamento

2.1 Factores que modifican el riesgo de RAM ¹²

Una problemática de particular interés es la identificación de los factores asociados o que predisponen a la aparición las reacciones adversas. Los estudios realizados han logrado identificar algunos de estos factores.

- a. Edad: los extremos de la edad, es decir, individuos mayores de 60 años y los recién nacidos, presentan mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas. En ambos grupos, puede deberse a cambios en la distribución y eliminación de algunos fármacos o a variaciones en la sensibilidad de los receptores.
- b. Género: Aunque existen pocos estudios que identifiquen a éste como un factor que predispone a sufrir reacciones adversas, se ha logrado

demostrar que la mujer tiene mayor probabilidad de experimentar reacciones adversas inducidas por fármacos.

- c.** Polifarmacia: Los pacientes que reciben un gran número de medicamentos en forma simultánea pueden desarrollar con mayor facilidad reacciones adversas; esto se debe a que se incrementa la posibilidad de interacciones entre los medicamentos.
- d.** Patología asociada: La existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos.
- e.** Antecedentes de alergia, funciones hepáticas y/o renales alteradas: Los pacientes que presentan enfermedades alérgicas tiene mayor probabilidad de presentar reacciones de tipo alérgico. Del mismo modo, individuos que presentan alteraciones en la función hepática y/o renal tienen mayor posibilidad de sufrir reacciones adversas por los medicamentos que se metabolizan o eliminan por estas vías.

Son múltiples los factores que pueden modificar el riesgo el RAM, aumentándolo o disminuyéndolo. De manera general, estos son dependientes del paciente y/o del fármaco. Aunque deben ser conocidos, muchos de estos factores no son modificables, por lo que su presencia debe asociarse a mayor grado de vigilancia del personal de salud. En condiciones normales, puede haber variación individual de efectos, con participación de aspectos farmacocinéticas y farmacodinámicos. (Cuadro 2)

Entre las características que permiten suponer posibles modificaciones de este tipo se encuentra la edad, la patología y el género. Entre los factores relacionados con el fármaco se encuentran sus propiedades fisicoquímicas (peso molecular, estructura química), la vía de administración (mayor riesgo con administración parenteral) y los esquemas relacionados con el esquema terapéutico usado (dosis, duración e intervalo de tratamiento). El uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de RAM.

Cuadro 2. Ejemplos de características individuales que pueden influenciar la farmacocinética de los fármacos.

Parámetro	Característica
Absorción	Motilidad gastrointestinal alterada por enfermedad (diarrea, constipación), por fármacos (procinéticos, anticolinérgicos). Adsorción intestinal de fármacos (quelantes, antiácidos)
Distribución	Concentración alterada de proteínas plasmáticas, uremia, edema
Metabolismo	Disfunción hepática, interacción de fármacos
Excreción	Disfunción renal, uso de fármacos que alteren el pH urinario

2.2 Metodología de estudio de las RAM

Evaluación de la causalidad de las reacciones adversas

Uno de los objetivos de la farmacovigilancia es establecer si existe una asociación causal (relación causa-efecto) entre la reacción adversa y el medicamento sospechoso. Establecer una asociación no es tarea fácil, ya que se debe considerar que: 1) no todas las reacciones adversas son específicas, 2) generalmente el paciente no recibe monoterapia y en la mayor parte de los casos se administran varios fármacos en forma simultánea, lo que dificulta el análisis.

Por ello, al evaluar la relación causal entre el medicamento y una reacción adversa, se requiere la concurrencia de ciertas acciones y factores indispensables y una evaluación correcta. Estos son los siguientes: ⁵

1. Confirmar la administración del medicamento antes de la reacción adversa.

2. Conocer las dosis diarias y totales usadas del medicamento sospechoso.
3. Describir la reacción adversa: signos y síntomas; estudios de laboratorio anormales.
4. Conocer los tiempos transcurridos hasta la aparición de la sospecha de reacción adversa.
5. Conocer la evolución a partir de la suspensión del fármaco sospechoso, es decir, si la reacción adversa disminuyó o desapareció después de discontinuar el medicamento implicado.
6. Estudiar otras posibles causas de reacciones adversas, entre ellas otros fármacos, y enfermedades concomitantes que puedan cursar con la misma sintomatología.
7. Tener antecedentes sobre exposiciones previas al mismo fármaco.

En la actualidad existen diversos métodos para evaluar la causalidad de las reacciones adversas, los que se conocen como diagnóstico médico implícito (IMD), ayuda diagnóstica estandarizada (SDA) y, recientemente, el método denominado instrumento diagnóstico bayesiano para reacciones adversas (BARDI).

El diagnóstico médico implícito (IMD) se conoce también con el nombre de introspección global; en él, el evaluador del evento adverso, una vez interiorizado en las características y manifestaciones de la reacción adversa, así como el curso de las mismas experimentadas por el paciente, debe decidir en cuál de las categorías preestablecidas por este método (probada, probable, posible, dudosa) puede incluir el evento analizado. Antes de comenzar el estudio, se requiere decidir las características a considerar para que una reacción adversa sea catalogada en las categorías establecidas, y quienes evalúen deben ceñirse estrictamente a ellas. Este método tiene variadas desventajas: presenta una alta variabilidad inter e intraevaluadores, con un grado de concordancia de 50% o

menos, cuando existen distintos evaluadores, para un mismo evento; tienen una validez cuestionable; necesita evaluadores adiestrados e informados de igual manera, y, además categoriza *a priori*. Entre las ventajas se puede decir que es un método sencillo, ocupa poco tiempo y satisface a los evaluadores.

En los intentos por superar las desventajas del método anterior y mejorar la evaluación de la causalidad, se introdujo el método denominado ayuda diagnóstica estandarizada (SDA), en el que se incluyen algunos algoritmos y tablas de decisión. Éstos consisten en una serie de preguntas ordenadas ya sea en ejes o en orden secuencial, a las cuales se debe responder “Sí”, “No”, o “No se sabe”. Esto da origen a un puntaje, el que sumado permite obtener un puntaje total, según el cual se clasifica el evento analizado en las categorías de causalidad. Entre los algoritmos más conocidos está el de Karch y Lasagna, el de Kramer y colaboradores y el de Naranjo y colaboradores (método de Karch y Lasagna modificado).⁵

A. Algoritmo de Karch y Lasagna (1977)

Estos autores, elaboraron un método sistemático para evaluar la solidez en la relación causal, entre el fármaco y el efecto. Dicho método permite analizar cada conclusión sobre una RAM de manera reproducible.

La causalidad se basa, generalmente, en la relación temporal de la administración de un fármaco y la aparición o desaparición de un determinado evento o episodio, junto con el conocimiento de las propiedades farmacológicas del fármaco en cuestión. El algoritmo de Karch y Lasagna establece la relación causal entre el medicamento sospechoso y el acontecimiento adverso, en 4 categorías de causalidad –definitiva, probable, posible, condicional– valorando 5 criterios (Cuadro 3):¹³

1. Cronología entre el comienzo del tratamiento y la aparición del efecto indeseable.
2. Criterio bibliográfico (efecto conocido o no).

3. Evolución tras la retirada del medicamento.
4. Efecto de la readministración.
5. Existencia de causa alternativa o explicación no iatrogénica.

Cuadro 3. Valoración de la relación causal de RAM según Karch y Lasagna.

Criterio	Valoración de la relación causal			
	definida	probable	posible	condicional
- Secuencia temporal razonable	si	si	si	Si
- Respuesta al fármaco conocida	si	si	Si	No
- Explicación alternativa para la reacción	no	no	si	No
-Mejoría de la reacción adversa al retirar el medicamento	si	si	si ó no	si ó no
-Reaparición de la reacción al readministrar el medicamento	si	¿?	¿?	¿?

B. Algoritmo de Kramer y col. (1979)

Consiste en un árbol lógico de 56 preguntas, y en función de la contestación se pasa de una rama a otra. Las preguntas se puntúan como -1, 0, +1. Consta de 6 ejes cada uno de los cuales evalúa: ¹⁴

1. Experiencia previa con el fármaco.
2. Alternativas etiológicas.
3. Cronología de la reacción.
4. Sobredosificación o niveles tóxicos.
5. Suspensión.
 - a. Dificultad de valoración

- b. No realizada
 - c. Mejoría
6. Readministración.

La puntuación final de la encuesta, varía entre +7, -7, considerándose cuatro grados de causalidad: ¹²

- Definitiva: +6, +7
- Probable: +4, +5
- Posible: +3, +2, +1, 0
- Dudosa: puntuación menor de 0

C. Algoritmo de Naranjo y col. (1981)

Es una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna. Este algoritmo es un método sencillo y uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de RAM. Consta de 10 preguntas que pueden responderse con sí, no o se desconoce/no aplica; respuestas según las cuales, se asignan puntajes (Cuadro 4) que finalmente, al sumarse, dan un resultado que corresponde con el grado de causalidad de la siguiente forma: ¹⁴

- Improbable: 0 puntos
- Posible: 1-4 puntos
- Probable: 5-8 puntos
- Definitivo: 9 o más puntos
- Puntaje máximo: 13 puntos.

Cuadro 4. Valoración de la relación causal según Naranjo y col.

Criterio	Valoración		
	Si	No	Se desconoce
1. ¿Hay informes previos concluyentes sobre la RAM?	+1	0	0
2. ¿El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿La RAM mejoró al suspender o al administrar un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿La RAM reapareció al volver a administrar el medicamento?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas que puedan producir esta reacción?	-1	+2	0
6. ¿Ocurrió la RAM después de administrar placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el fármaco en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8. ¿La RAM fue más severa con mayor dosis o menos severa al	+1	0	0

disminuir la dosis?

9. ¿Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado?	+1	0	0
--	----	---	---

10. ¿La RAM fue confirmada mediante alguna evidencia Objetiva?	+1	0	0
--	----	---	---

Este algoritmo contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la relación de causalidad, tomando en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento, el desenlace de la reacción después de retirar el fármaco, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración del medicamento sospechoso y la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del fármaco.¹⁵

También contempla la posibilidad de información adicional con exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas.

En este sentido, los aspectos a tomar en cuenta son:

A. Los eventos notificados pueden ser:

1. Conocidos a través de literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso.
2. El evento puede ser conocido a partir de observaciones anecdóticas, publicaciones en revistas médicas. Si no está descrito en las fuentes consultadas, se puede consultar a otros centros de Farmacovigilancia nacionales o internacionales y/o al Centro Internacional de la OMS.
3. Puede no ser conocido.
4. El evento no es conocido y existe suficiente información farmacológica en contra de la relación fármaco-reacción adversa.

B. Efecto del retiro del fármaco conocido:

1. El efecto indeseable mejora con el retiro del fármaco independientemente del tratamiento instituido y/o hubo una única administración. El periodo de recuperación es compatible con la farmacología del medicamento y con el del proceso fisiopatológico.
2. La reacción no mejora el retiro del fármaco, excluyendo de este grupo las reacciones mortales.
3. No se ha retirado el fármaco sospechoso y el cuadro presente tampoco mejora.
4. No se ha retirado el fármaco y el cuadro mejora (se excluye de éste grupo la aparición de tolerancia).
5. En la notificación no hay información respecto al retiro del fármaco.
6. El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseado es de características irreversibles. Aquí es importante incluir las malformaciones congénitas relacionadas con la administración de fármacos durante el embarazo.
7. A pesar de no retirar el fármaco el cuadro mejora debido al desarrollo de tolerancia.

C. Efecto de la readministración del fármaco sospechoso:

La readministración del medicamento de forma accidental o provocada en condiciones controladas, es una prueba de gran valor diagnóstico, aunque muchas veces puede no ser ética. La reexposición puede ser:

1. Positiva, la reacción aparece nuevamente ante la readministración del fármaco sospechoso.
2. Negativa, cuando no reaparece la RAM.

3. No hubo reexposición o la notificación no contienen información sobre a readministración del medicamento.
4. El efecto indeseable presenta características irreversibles (muerte, malformaciones congénitas o reacciones que dejan secuelas permanentes).

D. Existencia de una causa alternativa:

1. La explicación alternativa es más importante que la relación causal con el fármaco.
2. Hay una posible explicación alternativa, pero es menos importante que la reacción fármaco-reacción adversa.
3. No hay suficiente información en la tarjeta para poder evaluar la explicación alternativa.

Este sistema permite resumir toda la información necesaria para valorar la relación de causalidad entre el fármaco y la reacción adversa.¹⁵

El método de Naranjo presenta una alta concordancia entre el juicio de expertos en RAM, (del 79% al 84%). Es un método rápido, sencillo y eficaz; sin embargo, no lo es tanto en circunstancias donde se evalúa una gran cantidad de información acerca de la reacción.¹⁴

En la actualidad el Centro Internacional de Uppsala, desarrolló un método basado en el teorema de Bayes denominado, *Bayesian adverse reaction diagnostic instrument (BARDI)*, el cual evalúa mediante probabilidades condicionales, cuán implicado, en términos de probabilidad, está el medicamento sospechoso en el evento adverso.

Este método, basado en el teorema de Bayes, intenta establecer una probabilidad de que la reacción adversa esté relacionada con un fármaco, evaluando toda la información existente sobre:

- Riesgo de aparición de la reacción en la población general.
- Riesgos ajustados a las características del caso (antecedentes del paciente, secuencia temporal, etc.)

Según el teorema de Bayes, se deben sopesar las posibilidades de que un fármaco haya causado la reacción, frente a la posibilidad de una causa alternativa para este tipo de efecto adverso antes de que se presente el evento que se está analizando, a esto se le denomina “posibilidades anteriores” o *a priori*. Las “posibilidades anteriores” se multiplican por el “índice de probabilidades”, que es un equilibrio entre los factores que hayan influido sobre el efecto adverso, antes de la presentación del evento y la posibilidad de una causa alternativa, es decir, una enfermedad. Este es un proceso muy largo y que requiere en ocasiones búsquedas bibliográficas de estudios y encuestas anteriores. Generalmente se aplica este método para los casos en los que existe controversia, o bien que son de una importancia relevante.¹⁴

Este método presenta las siguientes ventajas: no categoriza *a priori*, es altamente didáctico, identifica reacciones adversas no descritas anteriormente.

Entre las desventajas se puede mencionar que consume mucho tiempo, requiere gran cantidad de información, la cual en una gran proporción de los casos no está disponible, y no valida las reacciones adversas. Es uno de los métodos más adecuados, pero difícil de utilizar por la necesidad de conocer todos los riesgos posibles relacionados con la reacción adversa que se desea evaluar.

Sin embargo, pese a las desventajas, el BARDI es el método que más perspectivas tiene en los estudios futuros tendientes a investigar la problemática del establecimiento de la causalidad de las reacciones adversas.

2.3 Epidemiología de las RAM

Dado que muchos casos de RAM pueden no ser reconocidos y que una gran parte las mismas (especialmente, las menos graves) no son reportadas, el verdadero impacto de las RAM suele subestimarse. Dependiendo del tipo de estudio y de la población investigada, la incidencia de RAM oscila entre 1 y 30 %. Se cree que pueden causar hasta 2-3 % de las consultas generales, 3-7% de las hospitalizaciones y al menos 0.3 % de las muertes hospitalarias.¹⁶

Como causa de muerte general, las RAM se ubican entre el cuarto y el sexto lugar, sólo superadas por las cardiopatías, las neoplasias, los accidentes cerebrovasculares y quizás por las enfermedades pulmonares.

Tomando en consideración que alrededor del 10-20% de los pacientes hospitalizados pueden presentar al menos una RAM, y que los más frecuentemente hospitalizados son los adultos mayores, se puede deducir que la letalidad general de las RAM en la población anciana es del 1.5 al 3%.¹⁶

En los pacientes ancianos, debido a que la prescripción de fármacos reviste características propias, puede ser más frecuente la aparición de las RAM. Según datos de la OMS, entre el 65-90% de los ancianos consume algún fármaco de forma habitual. Por otro lado, estudios de farmacovigilancia en hospitales han establecido una relación lineal entre la edad y la frecuencia de las RAM, apareciendo en un 25% los mayores de 80 años frente a un 3% de los sujetos entre los 20 y 30 años. Las RAM constituyen la forma más frecuente de enfermedad iatrogénica en adultos mayores, y esto es debido, por un lado, a factores farmacológicos como la farmacocinética y farmacodinamia asociada al envejecimiento y, por otro, a factores no farmacológicos que hacen referencia a la coexistencia de múltiples enfermedades, complejos esquemas terapéuticos, automedicación, etc. Especial importancia puede tener la polifarmacia, que, según la OMS, es consumir más de tres medicamentos simultáneamente, cabe mencionar que los mayores de 65 años consumen de 2 a 3 veces más medicamentos que el promedio de la población general; además, se considera

que hasta tres fármacos pueden manejarse correctamente y que el riesgo de toxicidad aumenta proporcionalmente al número de fármacos utilizados.¹⁶

Por otro lado, las RAM empeoran la calidad de vida de los pacientes, disminuyen la confianza del paciente en su médico y aumentan el costo de la asistencia médica; además, pueden simular múltiples enfermedades, originando pruebas innecesarias y retrasando el tratamiento. Presentan una clínica muy inespecífica y pueden simular cualquier enfermedad.

El costo de las RAM desde el punto de vista económico es muy importante, reportándose un aumento promedio de estancia hospitalaria de dos días por cada RAM, con aumento de gastos hospitalarios superior a 2 mil dólares, con una media de unos 8 mil dólares por cama por año y se calcula que se gastan 136 millones de dólares en el manejo de RAM solamente en los Estados Unidos.¹⁶

En nuestro país, en el año 2003, el Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), recibió 890 reportes de reacciones adversas a los medicamentos, vacunas e insumos para la salud, que incluyeron 220 principios activos. De un total de 890 reacciones adversas, el primer lugar correspondió a las causadas por medicamentos empleados para tratar enfermedades infecciosas parasitarias (38.2% de los casos), seguido de los antineoplásicos (17.7%) y los analgésicos (16.6%). En menor proporción se ubicaron los grupos terapéuticos de cardiología, gastroenterología, neumología-otorrinolaringología, así como las vacunas, toxoides e inmunoglobulinas. En función del principio activo, se observó que de las 890 reacciones adversas reportadas, los fármacos con trimetoprim-sulfametoxazol correspondieron al 12% de los casos, seguida de la penicilina con 4.3% y la ciclofosfamida con 3.8%; en porcentajes menores se encontraron la ciprofloxacina, metamizol, ampicilina, fluorouracilo y metronidazol, por señalar algunos.⁶

Los medicamentos utilizados para tratar enfermedades infecciosas y parasitarias ocasionaron 340 de las 890 reacciones adversas reportadas, con un total de 31 principios activos. En orden de frecuencia, las reacciones adversas

fueron ocasionadas por trimetoprim-sulfametoxazol (31.4%), penicilina procaínica (11.4%) y ciprofloxacina (9.4%), y en porcentajes menores por ampicilina, metronidazol, eritromicina, amikacina, ketoconazol, cefotaxima y dicloxacilina.

Las principales manifestaciones clínicas de las reacciones adversas reportadas fueron: el prurito con 243, la erupción eritematosa con 194 y la erupción maculopapular con 154, seguidos de otras manifestaciones dérmicas menos frecuentes. Cabe señalar que en su conjunto las manifestaciones dérmicas fueron las más frecuentes en función del órgano afectado. ⁶

Las náuseas, el vómito y el dolor abdominal se presentaron en 152, 99 y 40 reportes, respectivamente, mientras que las correspondientes al sistema nervioso fueron cefalea con 68, parestesias con 51 y mareo con 34.

Los porcentajes de intensidad de la manifestación clínica (severidad) de las reacciones adversas en el periodo señalado, evaluadas por el Centro Nacional de Farmacovigilancia, fueron: leves, 68.7%; moderadas, 26.4%; graves, 3.9%; letales, 0.8%. En la mayoría la valoración de la causalidad se reportó como probable (46%), seguida de las consideradas como posibles (38.3%), dudosas (7.8%), clasificables (4.9%) y ciertas (2.7%).

2.4 Calidad de la información de los reportes de reacciones adversas ²

De acuerdo a la NOM-220-SSA1-2002, debe verificarse la calidad de la información de los reportes de reacciones adversas que son enviados al Centro Nacional de Farmacovigilancia, estipulándose las siguientes categorías:

1. Grado 0: cuando se desconoce la fecha en que se presentó la sospecha de reacción adversa o las fechas del tratamiento.
2. Grado 1: cuando se especifican las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa y del tratamiento.
3. Grado 2: cuando además de los datos del Grado 1, se reporta el medicamento involucrado, su indicación, posología y el desenlace.

4. Grado 3: cuando además de los datos anteriores contiene aquellos relacionados con la reaparición de la manifestación clínica consecuenta a la readministración del medicamento (readministración positiva).

2.5 Clasificación de las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a la probabilidad: ²

También tomando en cuenta la normatividad mexicana, las RAM deben clasificarse de acuerdo a su probabilidad:

1. 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.
2. Probable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última 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. No es necesario readministrar el medicamento.
3. Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también

puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes ó 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.

4. Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última 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.
5. 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.
6. 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.

2.6 Clasificación de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM's) de acuerdo a su intensidad:

Las RAM también son clasificadas de acuerdo a su intensidad, para la evaluación del posible tratamiento. De acuerdo a ello, se reconocen tres categorías: ⁴

1. Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

2. Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.
3. Graves (serio). Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:
 - Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
 - Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
 - Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
 - Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
 - Letales. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

3. EMPLEO DE ANTIBIÓTICOS EN MÉXICO

Los antimicrobianos se encuentran entre los medicamentos que más se venden y se consumen en México. Representan un mercado anual de 960 millones de dólares y el segundo lugar en ventas anuales (14.3%) en farmacias en el país, una proporción mayor cuando se compara con otros países desarrollados o en transición con mercados farmacéuticos grandes.¹⁷

3.1 Prescripción de antibióticos en México¹⁷

La prescripción inadecuada de antibióticos en relación con infecciones respiratorias agudas (IRAS) e infecciones gastrointestinales/diarreicas agudas (EDAS), en el sector público, es el tema más ampliamente documentado sobre uso de medicamentos en México.

Algunos de los factores que se han relacionado con la prescripción inadecuada en México son las deficiencias en la educación médica de pre y posgrado; la falta de información independiente sobre medicamentos; la influencia de la información proporcionada por la industria farmacéutica; la percepción de las expectativas de los pacientes en cuanto a recibir medicamentos y, la prevalencia de patrones de tratamiento incorrectos, pero institucionalizados.

En México, la automedicación representa una forma frecuente de atender los problemas de salud, y donde no se exige la prescripción médica para la venta de antibióticos, el papel que las farmacias privadas desempeñan en el consumo de estos productos es central. Estudios realizados en ese tipo de farmacias, durante la década de 1990, demostraron que los antibióticos eran los medicamentos más vendidos con y sin prescripción médica, en particular para tratar IRAS y EDAS. Un estudio concluyó que cerca de 90% de las compras de antibióticos para EDAS, sin prescripción, en farmacias, eran inadecuadas respecto al tipo, dosis y duración del tratamiento.

4. ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS Y SUS REACCIONES ADVERSAS

Bajo esta denominación se agrupa un número continuamente creciente de antibióticos, el cual está compuesto por penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y monobactámicos (Figura 2). Estos medicamentos son los de mayor importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, lo cual se debe a los siguientes factores: a) su potente acción bactericida; b) su amplio espectro; c) la existencia de derivados que resisten la inactivación enzimática por parte de las bacterias; d) la presencia de características farmacocinéticas favorables.¹⁸

Los antibióticos β -lactámicos son usados frecuentemente y comparten una estructura (Figura 3) y un mecanismo de acción común, es decir, la inhibición de la síntesis de la pared de peptidoglicano de la bacteria.¹⁹

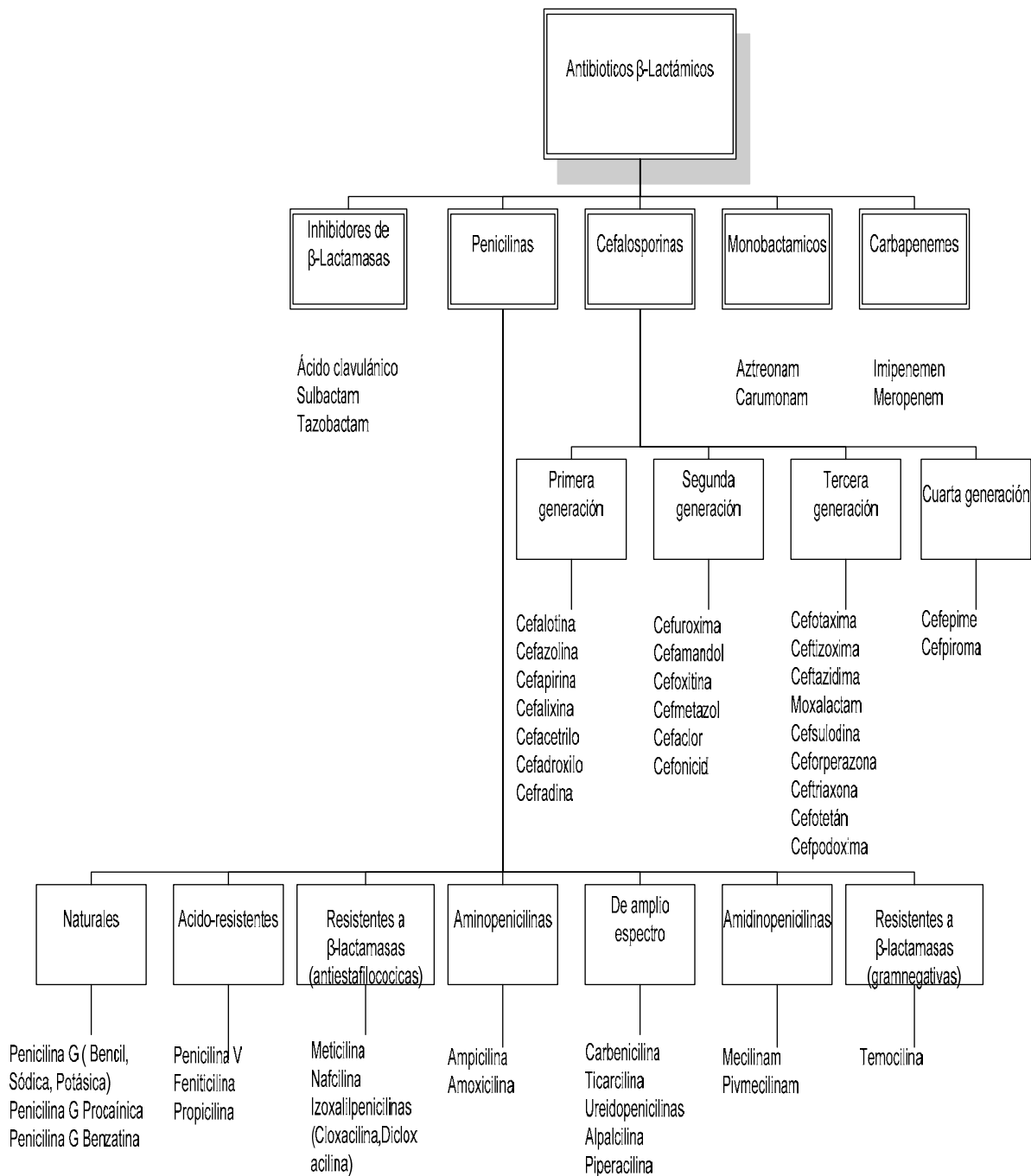


Figura 2. Clasificación de antibióticos β-lactámicos

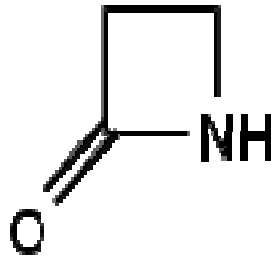


Figura 3. Estructura química del anillo β -lactámico

4.1 Reacciones adversas de las penicilinas

Las respuestas de hipersensibilidad son las reacciones adversas más comunes que surgen con estos antibióticos, y éstas quizás sean el punto de partida más frecuente de alergia a medicamentos. Las manifestaciones de alergia a las penicilinas incluyen erupción maculopapular, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia. La incidencia global de dichas reacciones a las penicilinas varía de 0,7 a 10 % en diferentes estudios.

Las penicilinas y sus productos de degradación actúan como haptenos después de una reacción covalente con proteínas. El producto intermediario antigénico más importante es la fracción peniciloil que se forma al abrirse el anillo β -lactámico y se considera como el determinante mayor de la alergia a las penicilinas. Existen determinantes menores de la alergia a las penicilinas que incluyen a la molécula intacta y al peniciloato. Los productos anteriores se forman *in vivo* y también están en las soluciones de penicilina preparadas. Los estudios clínicos inmunitarios sugieren que las reacciones alérgicas inmediatas son mediadas por anticuerpos IgE. Algunas reacciones eritematosas se deben a complejos antígeno-anticuerpo tóxicos de anticuerpos IgM.^{20, 21}

Además de las reacciones alérgicas, las penicilinas pueden provocar otro tipo de reacciones:

- Alteraciones gastrointestinales: Otro efecto secundario habitual es la disbacteriosis, que consiste en la colonización por parte de bacterias endógenas resistentes u hongos, que se puede manifestar en forma de

trastornos digestivos, sobre todo diarreas, debidas probablemente a sobreinfección por bacterias resistentes (incluido *Clostridium difficile*) y que son más frecuentes con los preparados de amplio espectro o de eliminación biliar importante. Los trastornos gastrointestinales están en relación directa con la amplitud del espectro antibiótico, con la dosis y con la concentración del antibiótico en las mucosas y en la piel. ²⁰

- Alteraciones hematológicas: Se ha reportado anemia, neutropenia y alteraciones de la función de las plaquetas; estas últimas se han descrito más a menudo con las penicilinas con actividad antipseudomonas (carbenicilina y ticarcilina), pero también pueden ser producidas por las demás penicilinas. ¹⁸
- Hipocalcemia: Sobre todo con los compuestos con mayor contenido en sodio (carbenicilina y ticarcilina). Con las nuevas penicilinas con actividad antipseudomonas, el riesgo de disminución de potasio y sobrecarga de líquidos es menor, puesto que su contenido en sodio es más bajo; sin embargo, no se ha confirmado la importancia clínica de esta diferencia. Se ha informado también de encefalopatía que cursa clínicamente con mioclonías y convulsiones clónicas o tónico-clónicas de extremidades que pueden acompañarse de somnolencia, estupor y coma; se ha visto sobre todo con penicilina G, pero también se ha descrito con otras penicilinas y algunas cefalosporinas cuando alcanzan concentraciones elevadas en líquido cefalorraquídeo (LCR); es, por lo tanto, más probable si existe insuficiencia renal. ²⁰
- Fiebre: Los antibióticos, especialmente los β -lactámicos, constituyen una de las causas más frecuentes de fiebre inducida por fármacos. Se estima que representa entre 2 a 5% de todas las reacciones adversas a medicamentos. Según algunos autores los fármacos constituyen la causa de la fiebre en 1 a 3% de los pacientes con diagnóstico de fiebre. La fiebre por antibióticos presenta características bien definidas. Ocurre en un paciente en el que se han excluido otras causas de fiebre, coincide con la administración de la

fármaco causante, carece de efectos perjudiciales relevantes para el paciente, no deja secuelas y se resuelve fácilmente con la suspensión de la fármaco sin foco de origen evidente y en 5 a 10% de los pacientes hospitalizados por causas médicas.²²

4.2 Reacciones adversas de las cefalosporinas

La reacción adversa más común de las cefalosporinas es la hipersensibilidad. Al parecer las reacciones son idénticas a las generadas por las penicilinas y ello depende de la estructura β -lactámica compartida por ambos grupos de antibióticos. Ante esta semejanza estructural las personas que son alérgicas a una clase de medicamentos pueden presentar reacción cruzada con un miembro de otra clase. Los estudios inmunitarios han mostrado la reactividad mencionada incluso en 20% de los sujetos alérgicos a penicilina, pero los estudios clínicos señalan una respuesta mucho menor (en promedio 1%) de las reacciones comentadas.²⁰

También se han reportado como reacciones adversas:

- Nefrotoxicidad: Necrosis tubular producida por cefaloridina con dosis mayores de 4 g/día; puede ser provocada, aunque menos frecuentemente y con dosis más altas, por cefalotina, pero las restantes cefalosporinas prácticamente carecen de nefrotoxicidad, hay que tener en cuenta la posible potenciación de esta reacción adversa cuando se asocian a aminoglucósidos.²³
- Fenómenos hemorrágicos: Relacionados con la producción de hipoprotrombinemia, trombocitopenia y alteraciones en la función plaquetaria; este efecto es más frecuente y grave con cefoperazona, moxalactam y cefamandol, especialmente si se administran a pacientes debilitados o desnutridos porque la presencia de un grupo metiltetrazolil en la cadena lateral altera la coagulación por un mecanismo similar al de los anticoagulantes orales. Puede evitarse parcialmente mediante la administración simultánea de vitamina K, aunque algunos autores,

considerando las importantes alteraciones de las plaquetas originadas, que participan en la producción de hemorragias de forma activa, recomiendan el control rutinario del tiempo de hemorragia en pacientes tratados con estos antibióticos y la suspensión del tratamiento cuando el tiempo de hemorragia esté prolongado.¹⁸

Además, las cefalosporinas pueden producir sobreinfecciones, aumento de las transaminasas, eosinofílica, prueba de Coombs positivo (en ocasiones asociado a anemia hemolítica), habiéndose descrito algún caso de encefalopatía semejante a la producida por penicilinas.¹⁸

4.3 Reacciones adversas de los Carbapenems

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad que pueden ser cruzadas con penicilinas o cefalosporinas. Tras la administración intravenosa rápida de imipenem aparecen náuseas o vómitos en el 1% de los pacientes aproximadamente. El imipenem puede producir con mayor frecuencia que otros β -lactámicos, convulsiones; esta reacción adversa es más común tras la administración de dosis elevadas en pacientes con insuficiencia renal, pero sobre todo en pacientes con patología cerebro vascular previa, epilepsia o cualquier otra enfermedad del sistema nervioso central.¹⁸

Finalmente, como se ha descrito, las reacciones adversas a los β -lactámicos son severas y no poco frecuentes. El reporte de estas reacciones al Centro Nacional de Farmacovigilancia es cotidiano, sin embargo, no se ha sistematizado la información, por lo que es interés el obtener los datos epidemiológicos que muestren la realidad de las reacciones adversas de estos medicamentos en nuestro país.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, los antibióticos se encuentran entre los medicamentos que más se consumen. La prescripción injustificada, su dispensación inadecuada, y la laxitud en la regulación sobre la venta de medicamentos que permite su automedicación, son algunos de los factores que se han relacionado con este alto consumo. Si a este problema le agregamos que en el país no existe una adecuada notificación, evaluación ó seguimiento de sospecha de reacciones adversas por parte de los profesionales de la salud para dar cumplimiento al establecimiento de un sistema de farmacovigilancia como lo indica la NOM-220-SSA1-2002, esto se vuelve un problema de salud pública.

Los antimicrobianos se encuentran entre los medicamentos que más se comercializan y consumen en México, representan el segundo lugar en ventas anuales en farmacias privadas del país (14.3%), y el 40% de las reacciones adversas reportadas en una institución de salud se atribuyen al consumo de antibióticos.¹⁷

Por lo anterior y tomando en cuenta que los antibióticos β -lactámicos son los más usados en México es necesario conocer en un aspecto más amplio las reacciones adversas que se pueden presentar por este grupo de antibióticos, obteniendo los datos epidemiológicos que reflejen la situación del país, analizando la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).

III. OBJETIVOS

1. Conocer los antibióticos β -lactámicos que están relacionados con el mayor número de reacciones adversas reportadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
2. Identificar y cuantificar cuales sospechas de reacciones adversas son las más frecuentes.
3. Calcular los porcentajes de la calidad de información en los reportes de reacciones adversas, así como su gravedad y probabilidad.
4. Establecer si hay alguna diferencia por edad y género con relación a la frecuencia de las reacciones adversas a antibióticos β -lactámicos.

IV. HIPÓTESIS

El uso de antibióticos del grupo de las penicilinas como primera elección para el tratamiento de infecciones, causa en mayor proporción reacciones adversas del tipo leve a moderada en comparación con los demás antibióticos β -lactámicos prescritos o automedicados en México en un periodo comprendido entre Enero del 2007 y Junio del 2009. Además, las reacciones alérgicas cutáneas serán las más frecuentemente provocadas por este grupo de antibióticos, siendo principalmente afectados los individuos en los extremos de la vida y de género femenino.

Debido a la obligatoriedad del reporte de las RAM por la NOM-220-SSA1-2002, la mayoría de los reportes de toda la República Mexicana que llegan al Centro Nacional de Farmacovigilancia serán categorizados como grado 2.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

- **Diseño experimental y población de estudio.**

Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, retrolectivo, transversal y comparativo ²⁴, con los reportes de sospecha de reacciones adversas provocadas por antibióticos β -lactámicos en México, enviados al Centro Nacional de Farmacovigilancia durante el periodo de enero del 2007 y junio del 2009.

- **Selección de la población de estudio:**

- **Criterios de inclusión**

- Notificaciones que involucren un antibiótico β -lactámico.
- Notificaciones con fecha del 01 de enero del 2007 al 30 de junio del 2009.
- Notificaciones con calidad de información de grado 1, 2 y 3.
- Notificaciones que una vez evaluadas hayan sido clasificadas como RAM.

- **Criterios de exclusión**

- Notificaciones que no especifiquen el antibiótico sospechoso.
- Notificaciones con calidad de información de grado 0.

- **Criterios de eliminación**

- Notificaciones que no especifiquen la sospecha de reacción adversa.

- **Variables**

Se incluyeron como variables:

- A. Antibiótico
- B. Edad
- C. Género
- D. Diagnóstico
- E. Calidad de la información
- F. gravedad de la reacción adversa
- G. Tipo de reacción adversa

Cuadro 6. Definición operacional de las variables de estudio.

Variable	Definición	Nivel de medición	Categorías		
Antibiótico	Fármacos producidos por un microorganismo, que inhiben el desarrollo o provocan la muerte de otros microorganismos	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporinas • Carbapenems • Penicilinas 		
Edad	Edad contemplada en los reportes de RAM	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Neonatal • Lactante • Preescolar 	<ul style="list-style-type: none"> • Escolar • Adolescente • Adulto joven 	<ul style="list-style-type: none"> • Adulto maduro • Adulto mayor
Género	Características fenotípicas del individuo	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Hombre • Mujer 		
Diagnóstico	Definir un proceso patológico diferenciándolo de otros.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Infección de vías urinarias • Faringitis • Faringoamigdalitis • Infección de vías respiratorias • Profilaxis 	<ul style="list-style-type: none"> • Desconocido • Neumonía • Infección gastrointestinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Automedicación • Gripe • Infección no especificada
Calidad de la información	Exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación de sospecha de reacción adversa	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Grado 1 • Grado 2 • Grado 3 		
Gravedad de la reacción adversa	Severidad de las manifestaciones clínicas de la reacción adversa	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Leve • Moderada 	<ul style="list-style-type: none"> • Grave • Letal 	
Tipo de reacción adversa	probabilidad de atribuir a un medicamento la reacción adversa observada	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Dudosa • Posible 	<ul style="list-style-type: none"> • Probable • Cierta • Inclasificable 	

- **Procedimiento**

Se revisaron las bases de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia y se seleccionaron los datos de reportes de reacciones adversas de antibióticos β -lactámicos en el periodo de estudio. La información de la base de datos es obtenida de los formatos diseñados para este fin por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) (Anexo 1).

Una vez separadas las bases de interés, se procedió a codificar los datos y organizarlos, ya que existían reportes que tenían diferente nombre para la misma reacción adversa. Inicialmente, se encontraron 97 tipos de RAM provocadas por los β -lactámicos, de los cuáles se seleccionaron sólo las 14 más frecuentes, además de 3 combinaciones para llevar a cabo el análisis.

Los datos incluidos en la base de datos fueron:

1. Año del reporte
2. Edad del paciente
3. Sustancia
4. Diagnóstico
5. Reacción adversa
6. Intensidad de la reacción adversa
7. Probabilidad de la reacción adversa
8. Calidad de la información

La variable sustancia se recodificó como grupo de antibióticos para analizarla por bloque: 1 = cefalosporinas, 2 = penicilinas y 3 = carbapenems.

Las reacciones adversas reportadas se dicotomizaron (0 = no se presenta, 1 = si se presenta). Se incluyeron 3 combinadas: eritema/prurito, exantema/prurito y rash/prurito.

La edad se agrupó de acuerdo a los criterios establecidos por la Secretaría de Salud:

- 1 = neonatal (0 - 28 días)
- 2 = lactante (29 días - 1 año 11 meses)
- 3 = preescolar (2 - 4 años)
- 4 = escolar (5 - 9 años)
- 5 = adolescente (10 - 19 años)
- 6 = adulto joven (20 - 39 años)
- 7 = adulto maduro (40 - 59 años)
- 8 = adulto mayor (60 años en adelante)

El resto de las variables se codificó como se especificó en la operacionalización de las variables.

- **Análisis estadístico**

Inicialmente, se construyeron tres bases de datos, una por año, que posteriormente se unieron para llevar a cabo el análisis. Las bases de datos fueron capturadas en el programa SPSS V. 17.0, el cual también fue utilizado para llevar a cabo el análisis estadístico.

Se obtuvieron frecuencias y porcentajes como medidas descriptivas y se calculó la prueba χ^2 para la comparación de proporciones.

Se llevó a cabo un análisis estratificado por año y grupo de antibióticos considerando las diferentes variables involucradas: edad, género, gravedad de la sospecha de reacción adversa, probabilidad y calidad de la información. Se consideró que la diferencia es estadísticamente significativa cuando el valor de $p < 0,05$.

VI. RESULTADOS

- ***Perfil del comportamiento de reacciones adversas***

La base de datos original contenía 1946 registros, de los cuáles fueron eliminados 584 por no cumplir con los criterios de inclusión. La base de datos final contiene los reportes que incluyen pacientes con dos o más RAM provocadas por un antibiótico en más del 50% de los casos.

Se encontró que las penicilinas tienen la mayor proporción de RAM reportadas en los tres años y que los carbapenems son el grupo de antibióticos β -lactámicos con menos reportes de RAM. Así mismo, se observó que la reacción adversa más frecuente en el año 2007 fue el rash y en 2008 y 2009 fue el prurito, el cual fue el segundo en prevalencia en 2007. La combinación de ambos síntomas es la RAM más reportada en los tres años (cuadro 7).

Comparando las reacciones adversas por año y grupo de antibióticos, se observa que en el 2008 hay un reporte incrementado de eritema y exantema atribuido a cefalosporinas, comportamiento no observado en los otros dos años analizados (cuadro 8).

Cuadro 7. Perfil del comportamiento de reacciones adversas en cada grupo de antibióticos por año.

Rx adversa	2007			2008			Junio 2009		
	Cefa	Penicil	Carba	Cefa	Penicil	Carba	Cefa	Penicil	Carba
Cefalea	15(13%)	22(6%)	0	11(6%)	15(8%)	0	7(8%)	7(3%)	0
Eritema	8(7%)	29(8%) ^{††}	5(33%) [‡]	21(13%)	17(9%)	2(40%)	3(3%)	27(11%) [†]	2(26%)
Exantema	1(1%)	12(3%)	0	26(16%)	36(19%)	1(20%)	21(24%)	62(24%)	0
Edema	10(9%)	37(10%)	1(7%)	14(8%)	17(9%)	0	11(12%)	35(13%)	0
Mareo	8(7%)	17(5%)	0	11(6%)	10(5%)	0	3(3%)	10(4%)	0
Parestesia	5(4%)	14(4%)	0	5(3%)	7(4%)	0	6(7%)	6(2%)	1(12%)
Taquicardia	5(4%)	7(2%)	0	8(5%)	10(5%)	0	2(2%)	8(3%)	0
Rash	27(24%)	96(26%) ^{**}	4(27%)	6(4%)	14(7%)	0	0	13(5%) [*]	2(26%) ^{††}
Shock anafiláctico	2(3%)	3(1%)	0	6(4%)	2(1%)	0	2(2%)	2(1%)	0
Prurito	5(4%)	27(7%)	0	10(6%)	11(6%)	1(20%)	6(7%)	14(5%)	1(12%)
Náuseas	13(11%)	15(4%) ^{**}	0	25(15%)	13(7%) ^{**}	0	13(15%)	10(4%) ^{††}	1(12%)
Eritema/prurito	2(3%)	27(7%) ^{**}	2(13%)	11(6%)	6(3%)	0	1(1%)	25(10%) ^{**}	0
Rash/prurito	12(10%)	51(14%)	2(13%)	3(2%)	9(5%)	0	9(10%)	4(2%) [†]	1(12%)
Exantema/prurito	1(1%)	15(4%)	1(7%)	11(6%)	21(12%)	1(20%)	5(6%)	34(13%) [*]	0
Total	114 (23%)	372 (74%)	15 (3%)	168 (47%)	188 (52%)	5 (1%)	89(25%)	257(73%)	8(2%)
Total de RAM por año		501			361			354	

Cefa: cefalosporinas, Penicil: penicilinas, Carba: carbapenems. Prueba χ^2 , penicilina vs. cefalosporinas *p< 0.05, [†]p< 0.001, **p< 0.01; cefalosporinas vs. carbapenems [‡]p< 0.01; penicilina vs. carbapenems ^{††}p< 0.01.

Cuadro 8. Comparación del perfil de comportamiento de reacciones adversas de cada grupo de antibiótico por año.

Rx adversa	2007			2008			Junio 2009		
	Cefa	Penicil	Carba	Cefa	Penicil	Carba	Cefa	Penicil	Carba
Cefalea	15(40%)	22(60%)	0	11(42%)	15(58%)	0	7(50%)	7(50%)	0
Eritema	8(19%)	29(69%) ^{††}	5(12%) [‡]	21(53%)	17(43%)	2(4%)	3(9%)	27(84%) [†]	2(7%)
Exantema	1(8%)	12(92%)	0	26(41%)	36(57%)	1(2%)	21(25%)	62(75%)	0
Edema	10(21%)	37(77%)	1(2%)	14(45%)	17(55%)	0	11(31%)	35(69%)	0
Mareo	8(32%)	17(68%)	0	11(52%)	10(48%)	0	3(23%)	10(77%)	0
Parestesia	5(26%)	14(74%)	0	5(42%)	7(58%)	0	6(46%)	6(46%)	1(8%)
Taquicardia	5(42%)	7(58%)	0	8(44%)	10(56%)	0	2(20%)	8(80%)	0
Rash	27(21%)	96(76%) ^{**}	4(3%)	6(30%)	14(70%)	0	0	13(87%) [*]	2(13%) ^{††}
Shock anafiláctico	2(40%)	3(60%)	0	6(75%)	2(25%)	0	2(50%)	2(50%)	0
Prurito	5(16%)	27(84%)	0	10(45%)	11(50%)	1(5%)	6(29%)	14(67%)	1(4%)
Náuseas	13(46%)	15(54%) ^{**}	0	25(89%)	13(11%) ^{**}	0	13(54%)	10(42%) ^{††}	1(4%)
Eritema/prurito	2(6%)	27(88%) ^{**}	2(6%)	11(64%)	6(36%)	0	1(4%)	25(96%) ^{**}	0
Rash/prurito	12(18%)	51(78%)	2(4%)	3(25%)	9(75%)	0	9(64%)	4(29%) [†]	1(7%)
Exantema/prurito	1(6%)	15(88%)	1(6%)	11(33%)	21(64%)	1(1%)	5(13%)	34(87%) [*]	0

Cefa: cefalosporinas, Penicil: penicilinas, Carba: carbapenems, cefalosporinas 2007 vs. 2008 * $p < 0.05$, [‡] $p < 0.0001$; 2008 vs. 2009 [†] $p < 0.01$, 2007 vs. 2009

- **Calidad y tipo de información**

Se encontró que en los tres años analizados, la mayoría de los reportes (75%) son de calidad grado 2 para todos los grupos de antibióticos, los reportes con calidad grado 3 corresponden a sólo 12 reportes (1%) (Figura 4).

En cuanto a la gravedad de las RAM, se observó que la mayoría son de tipo leve (65%) y sólo el 2% de los reportes fueron graves y 1% letales (Figura 5)

Con relación a la probabilidad de las RAM, la mayor parte es de tipo posible (53%) y en menor grado probable (39%). Muy pocos reportes pueden ser considerados ciertos (Figura 6).

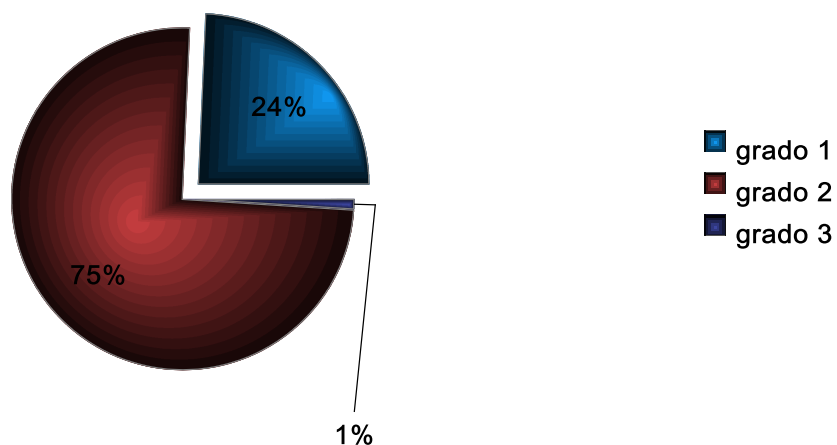


Figura 4. Frecuencia de la calidad de información de las reacciones adversas de antibióticos β -lactámicos.

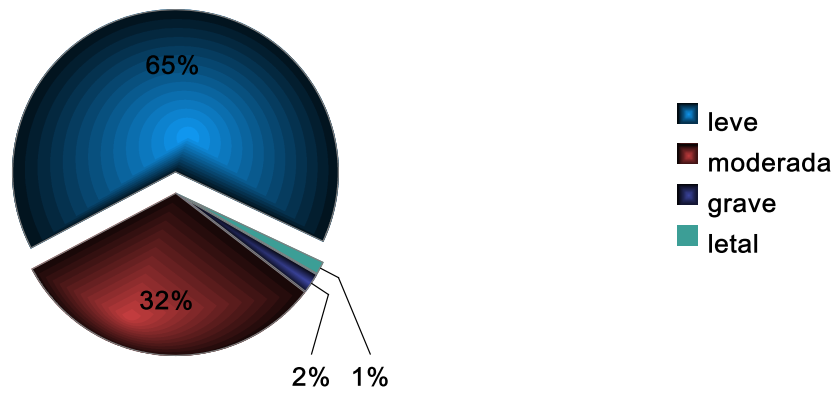


Figura 5. Frecuencia de la gravedad de reacciones adversas de antibióticos β -lactámicos.

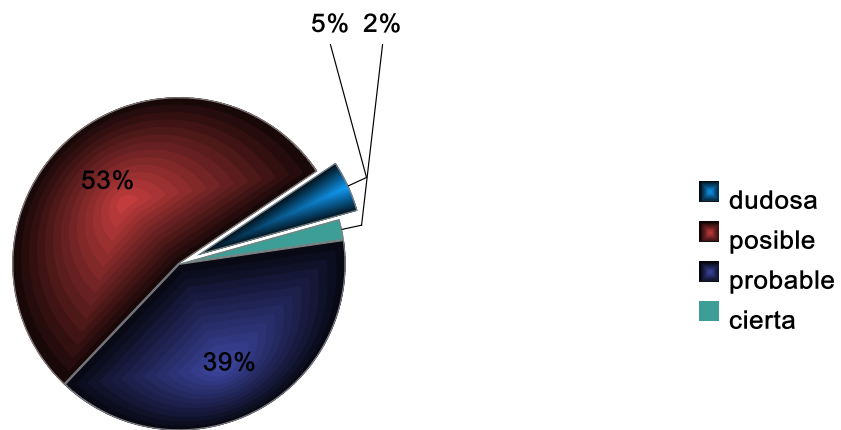


Figura 6. Frecuencia de la probabilidad de las reacciones adversas de antibióticos β -lactámicos.

- **Edad y género**

Se halló que la mayoría de los reportes de RAM corresponden al género femenino ya que representan el 66% del total de reportes. (Figura 7)

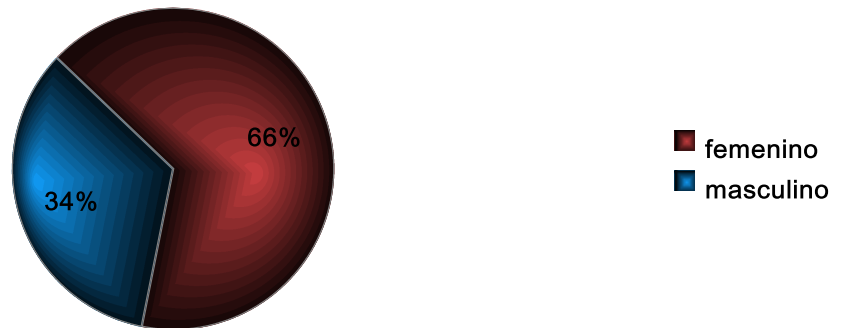


Figura 7. Frecuencia de género de las reacciones adversas de antibióticos β -lactámicos.

Respecto a la edad, la mayor frecuencia de reportes de RAM se dio en el adulto joven con 35% del total de los reportes. (Figura 8)

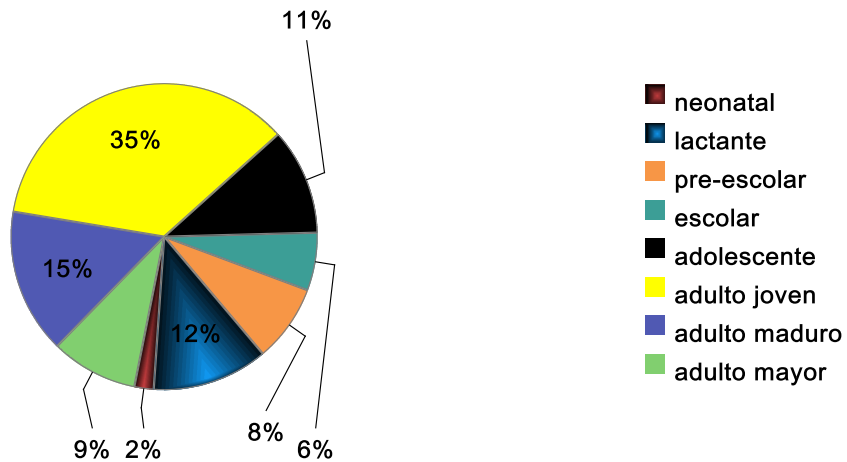


Figura 8. Frecuencia de edad en la población de estudio

- **Antibióticos, diagnóstico y vías de administración**

El grupo de antibióticos β -lactámicos más reportados son las penicilinas con el 64% (Figura 9).

De los tres grupos analizados, se encontraron 30 antibióticos diferentes con RAM, de los que destaca la ampicilina con el 27% de los reportes y el imipenem que se encuentra en el grupo de los carbapenems con sólo el 1%. (Figura 10).

Los diagnósticos más frecuentes por los que se administraron antibióticos β -lactámicos son la infección no especificada, desconocido y profilaxis (Cuadro 9).

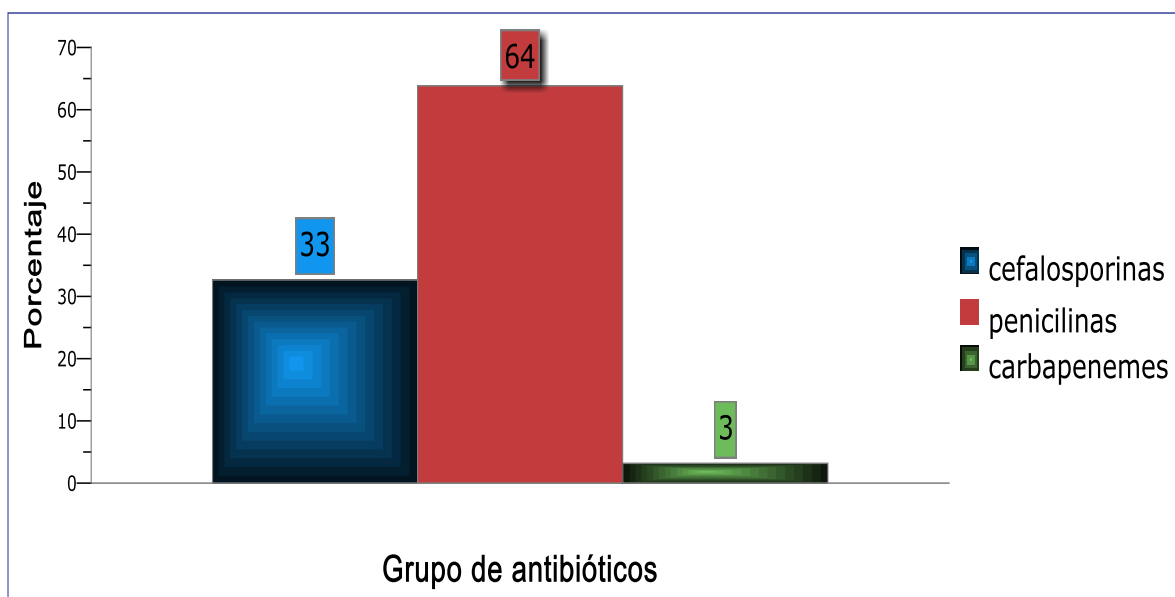


Figura 9. Frecuencia de los grupos de antibióticos en las reacciones adversas.

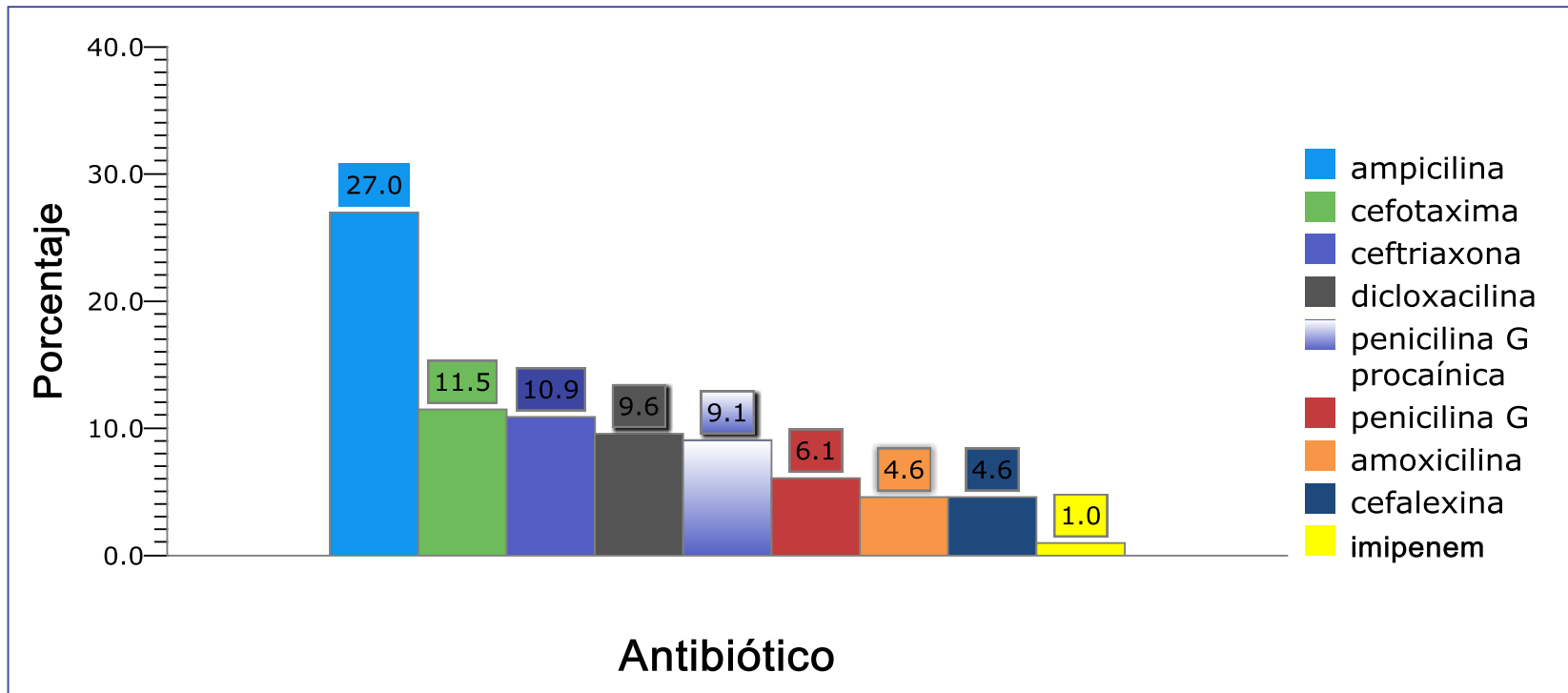


Figura 10. Frecuencia de antibióticos con mayor porcentaje reacciones adversas.

Cuadro 9. Frecuencia de reacciones adversas por diagnóstico en cada grupo de antibióticos por año.

Diagnóstico	2007			2008			Junio 2009		
	Cefa	Penicil	Carba	Cefa	Penicil	Carba	Cefa	Penicil	Carba
Infección de vías urinarias	7(5%)	12(3%)	0	17(8%)	14(6%)	0	16(16%)	16(6%)	0
Faringitis	4(3%)	45(12%)	0	3(1%)	32(13%)	0	3(3%)	51(20%)	0
Faringoamigdalitis	4(3%)	40(11%)	0	5(2%)	22(9%)	0	5(5%)	32(13%)	0
Infección de vías respiratorias	9(6%)	37(10%)	1(4%)	3(1%)	21(9%)	0	1(1%)	21(8%)	0
Profilaxis	9(6%)	11(3%)	1(4%)	46(22%)	30(12%)	0	21(21%)	18(7%)	0
Infección no especificada	46(32%)	59(16%)	2(9%)	41(20%)	34(14%)	4(36%)	11(11%)	13(5%)	3(43%)
desconocido	21(15%)	42(11%)	1(4%)	40(19%)	36(15%)	1(9%)	20(20%)	28(11%)	3(43%)
neumonía	10(7%)	6(2%)	5(22%)	10(5%)	6(3%)	1(9%)	6(6%)	2(1%)	0
Infección gastrointestinal	1(1%)	6(2%)	1(4%)	4(2%)	6(3%)	0	3(3%)	3(1%)	0
Automedicación	0	5(1%)	0	0	1(1%)	0	0	4(2%)	0
gripe	0	33(9%)	0	5(3%)	6(3%)	0	2(2%)	28(11%)	0
Total	111	296	11	174	208	6	88	216	6

Cefa: cefalosporinas, Penicil: penicilinas, Carba: carbapenems

Se encontró que la vía intravenosa es la que más se asocia con RAM con el 44% de los reportes, seguida de la vía oral con el 37%. (Figura 11)

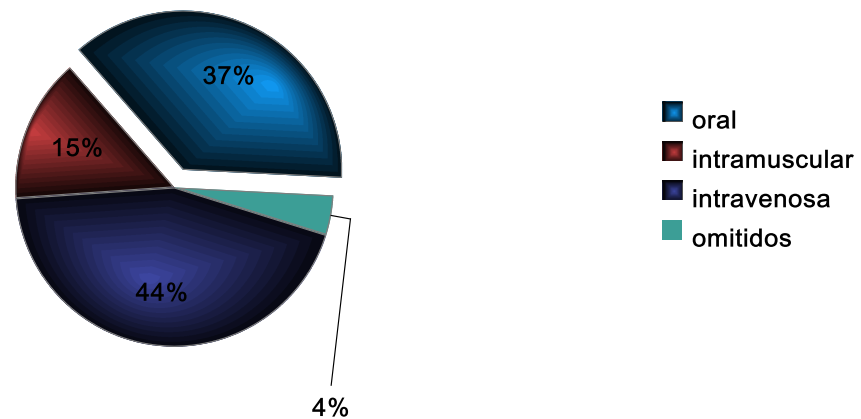


Figura 11. Frecuencia de vía de administración en las de reacciones adversas de antibióticos β -lactámicos.

VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

- ***Perfil del comportamiento de reacciones adversas***

Se encontraron 97 diferentes reacciones adversas de un total de 1362 reportes. De estas 97 reacciones se seleccionaron 14 para su análisis incluyendo 3 combinadas como: eritema/prurito, exantema/prurito y rash/prurito. Las reacciones adversas con mayor porcentaje fueron las de tipo alérgico, en donde el rash obtuvo el 27% de las reacciones causadas por cefalosporinas, 26% por parte de las penicilinas y 27% a causa de los carbapenems en el 2007. En el 2008, el exantema obtuvo el 16% por parte de cefalosporinas, y el 19% a causa de penicilinas, así mismo eritema y exantema obtuvieron el 40% y 20%, respectivamente, de las reacciones causadas por carbapenems. El 2009 refleja la misma tendencia a las reacciones alérgicas, ya que el exantema obtuvo el 24% y por parte de cefalosporinas y penicilinas, mientras que el rash tiene el 26% de los reportes por parte de los carbapenems. Los resultados de este análisis reflejan lo reportado en la literatura, donde las reacciones alérgicas tienen una mayor frecuencia debido al metabolismo de los antibióticos β -lactámicos, que tiende a generar reacciones de hipersensibilidad.²⁰

- ***Calidad y tipo de información***

Respecto a la calidad de la información, se observa que la mayor parte de los reportes de reacciones adversas cumplen con la información para clasificarse grado 2. Esto nos dice que la legislación de México está avanzando paulatinamente en la tarea de farmacovigilancia tomando en cuenta parámetros importantes para la evaluación de las reacciones adversas. Sin embargo existe un porcentaje importante de reportes con calidad de información grado 1, en lo cual se tiene que trabajar por que limitan los reportes en información como dosis y duración del tratamiento y dificultan un análisis estadístico más detallado. Cabe destacar que reportes de reacciones adversas con calidad de información grado 3 son muy limitados debido al riesgo que se corre al readministrar el medicamento aun cuando son antibióticos de primera elección. En este sentido, un análisis

realizado en el Centro Nacional de Farmacovigilancia menciona que en el 2005 el 56% de los reportes fueron referidos por la industria farmacéutica y el 25% por instituciones de salud. Esta información deja ver la poca participación de los profesionales de la salud en la tarea de farmacovigilancia.²⁵

Algunos de los problemas que se relacionan con el alto consumo de antibióticos son la automedicación y la dispensación inapropiada en farmacias, y entre un 70% y 80% de las recomendaciones que los empleados de farmacias dan a sus clientes con cuadros de infecciones respiratorias y diarreicas agudas, incluyen antibióticos prescritos de forma inadecuada en tipo, dosis y tiempo de tratamiento, sin tomar en consideración la naturaleza del padecimiento. Como consecuencia de esto, el 40% de reportes de reacciones adversas se atribuye al consumo de antibióticos.²⁶ Pese a este alto porcentaje, favorablemente, la gravedad de reacciones adversas es principalmente de tipo leve y en menor grado moderado, y tal vez ésta es una de las causas de la automedicación y el uso irracional de antibióticos.

En este estudio, se observó que la mayor parte de las reacciones adversas tienen una relación de causalidad de tipo posible y en menor grado, probable. A las primeras no se le puede atribuir la reacción adversa al medicamento ya que también se puede relacionar con la patología, y la información disponible no es suficiente respecto a la suspensión del medicamento. A las reacciones adversas de tipo probable se les puede asociar en mayor grado con el medicamento sospechoso.² Estos resultados indican que los antibióticos β -lactámicos muestran que hay una alta prevalencia de RAM asociadas a estos medicamentos, de ahí la importancia de llevar a cabo de manera eficaz el uso racional de medicamentos.

- **Edad y género**

En lo que se refiere al género, los resultados obtenidos coinciden con lo reportado en la literatura, donde las mujeres tienen mayor número de reportes de reacciones adversas que los hombres. En un estudio con 1,759 personas que tenían historia de alergia a la penicilina, sólo el 10% se confirmó mediante pruebas cutáneas. El estudio mostró que este tipo de alergia era mucho más frecuente entre la población femenina, ya que del total de 64 pacientes que dieron positivo en las pruebas realizadas, había 53 mujeres por sólo 11 varones.²⁷

Por otra parte, las mujeres acuden a los servicios de salud con más frecuencia que los hombres, y en consecuencia, consumen fármacos en mayor proporción que los hombres, ya sea por que tienden ser más preventivas con su salud, o por una mayor prescripción inducida por las propias mujeres, éstas pudieran ser algunas de las razones por las que, en las mujeres existe un mayor número de reportes de sospechas de RAM que en los hombres.²⁸

Lo anterior coincide con una noticia publicada en el diario Milenio el pasado mes de marzo, en donde se menciona que las mujeres acuden a consulta con mayor frecuencia que los hombres en una proporción de 2 mujeres por cada hombre, y se explica que éstos acuden a revisiones médicas debido a problemas graves de salud tales como infartos o descompensaciones diabéticas.²⁹

Con relación a la edad, en la literatura se menciona que los extremos de la vida favorecen la aparición de reacciones adversas, sin embargo, nosotros observamos que la mayor frecuencia de RAM se da en jóvenes y personas de mediana edad, lo que se relaciona directamente con la capacidad de respuesta del sistema inmune. A este respecto, en una investigación realizada con el fin de conocer cómo son presentados los péptidos inmunogénicos que de los fármacos se derivan, se aislaron células T provenientes de personas sensibles a estos medicamentos, las cuales fueron estimuladas con penicilina, oxacilina, ampicilina y antígenos solubles (tuberculina y toxoide tetánico), antígenos virales (virus de

Epstein-Barr) e influenza tipo A. Los resultados de este estudio demostraron una estimulación de subpoblaciones de células T que recuerda más a una reacción frente a antígenos virales que a antígenos solubles, lo cual sugiere que los péptidos antigénicos son presentados a las células T como lo son las proteínas virales. Esto tiene gran importancia, ya que corrobora la semejanza en el cuadro clínico que producen las reacciones adversas de estos antibióticos y las enfermedades virales. Un ejemplo lo constituye el hecho de que las reacciones dermatológicas que aparecen con el uso de esos antibióticos son similares a los síntomas en piel con que cursan las enfermedades virales.³⁰ Esta situación no se presenta en los extremos de la vida, ya que en la lactancia y niñez el sistema inmune aún no está completamente desarrollado y en la senectud, ya va en decadencia.

- ***Antibióticos, diagnósticos y vías de administración***

Con relación a la frecuencia de reportes de los antibióticos β -lactámicos, confirmamos que las penicilinas siguen siendo los antibióticos que generan la mayoría de las RAM. Esto es factible dado que continúan siendo los antibióticos de primera elección para muchos tipos de infecciones, aún con la aparición de nuevas moléculas con actividad antimicrobiana.³⁰ De este grupo, la ampicilina fue la más prevalente, en este sentido, una noticia publicada en el diario el Universal, según datos de la asociación Nacional de Farmacias de México (ANAFARMEX), menciona que la ampicilina es el antibiótico más solicitado sin necesidad de presentar receta médica.³¹

En cuanto a los diagnósticos más frecuentes por los que se administraron antibióticos β -lactámicos, se nota que aún se siguen manejando estos medicamentos para tratar infecciones virales como la gripe. Es por esto que recientemente se ha publicado en el Diario Oficial de la Federación una restricción para la venta de antibióticos sin receta médica, aunque esto se encuentra estipulado en el artículo 226 de la Ley General de Salud. Uno de los argumentos es que en muchos de los casos de influenza por virus H₁N₁ se complicaron debido a un diagnóstico médico tardío, causado en parte porque una gran proporción de

los pacientes acudieron primeramente a las farmacias buscando resolver sus síntomas y allí recibieron antibióticos sin receta médica, los cuales son inútiles para infecciones virales como la influenza.²⁶

Así mismo, existe un número considerable de reportes de sospecha de reacción adversa donde los diagnósticos se desconocen o la infección a tratar no es especificada. Esto se debe a tres razones principales: 1) desconocimiento y falta de confianza por parte del médico, al no tener la seguridad diagnóstica prefiere usar algún antibiótico para no perder la confianza del paciente; 2) presión del mercado, dada por la inseguridad y el desconocimiento, la situación actual obliga, a veces, a medicar demás, para no perder al paciente; y 3) presión del paciente, ya que en estos tiempos el paciente tiene un mayor acceso a la información y exige, muchas veces, ser tratado con los medicamentos que él ve y/o lee.³²

La vía de administración también es un punto importante a considerar en cuando a una RAM. En este sentido, encontramos que la vía intravenosa tiene mayores reportes, comparada con otras vías de administración, lo cual es debido a la gran rapidez con que se alcanzan concentraciones altas en el torrente sanguíneo.²⁰

Por otro lado, los resultados obtenidos en relación a la automedicación no reflejan lo esperado, ya que los porcentajes corresponden sólo al 1% del total de reacciones adversas en nuestro estudio. Esto se debe a que en la población general no existe una cultura de notificación de sospecha de RAM y/o el desconocimiento de esta posibilidad por parte del paciente, además de que no se cuenta con una difusión adecuada, aunado a la falta de personal capacitado para dar un correcto y efectivo servicio de farmacovigilancia al paciente; por lo tanto, para cubrir el objetivo de la farmacovigilancia es necesario crear conciencia de la gran importancia del tema tanto en profesionales de la salud como en los pacientes.

- ***Regulación sanitaria***

Finalmente, la situación existente en materia de regulación sanitaria en países como el nuestro, crea numerosos obstáculos administrativos y técnicos concretos para llevar a cabo una farmacovigilancia adecuada. La carencia de profesionales especializados en esta materia, farmacoepidemiólogos y farmacéuticos clínicos, y las dificultades para el seguimiento de los estudios farmacoepidemiológicos sobre el consumo de medicamentos, son algunos de los problemas que se presentan en el desarrollo de estas actividades. Como se ha descrito recientemente en el acuerdo para la venta de antibióticos con receta médica, los antibióticos se encuentran entre los medicamentos que más se consumen, representando el segundo lugar en ventas de farmacias a nivel nacional. Algunos de los problemas que se relacionan con este alto consumo son: la autoprescripción de antibióticos y su dispensación inapropiada en farmacias debido a la falta de profesionales capacitados.²⁶

Bajo este panorama surge la necesidad de implementar estrategias que promuevan una vigilancia permanente del mercado farmacéutico a fin de poder establecer la realidad en nuestro país y más aún cuando existe una fuerte tendencia a la automedicación de antibióticos y otros grupos de medicamentos, a pesar de que en la Ley General de Salud se señala que estos medicamentos sólo se deben de vender bajo prescripción médica.

VIII. CONCLUSIONES

- El grupo de las penicilinas es el que tiene el mayor número de reportes de reacciones adversas y el antibiótico con más reportes de sospechas es la ampicilina.
- La mayor frecuencia de RAM se encontró en jóvenes y personas de mediana edad, siendo el género más afectado el femenino.
- La gravedad de reacciones adversas es principalmente de tipo leve y las reacciones más frecuentes fueron las de tipo alérgico: rash, prurito, eritema, exantema y sus combinaciones.
- La mayor parte de las reacciones adversas son de calidad de información grado 2, las cuales principalmente son posibles y en menor grado, probables

IX. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos [monografía en internet]. Ginebra Suiza: OMS 2004; [acceso 06 Oct. 2009]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf
2. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, México, Distrito Federal, a los veintisiete días del mes de Julio de dos mil cuatro.
3. Marovac J. Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco. Rev Med Chile. 2001; 129: 99-106.
4. Becerril M, Díaz A, Bondani A. Introducción a la farmacovigilancia. Centro Nacional de Farmacovigilancia, México, 2003.
5. Arancibia A, Cid E, Domecq C, Paulos C, Pezzani M, Pinilla E et al. Fundamentos de Farmacia Clínica. Biblioteca digital Universidad de Chile [en línea]. 1993 [acceso 14 Mayo 2010]. Disponible en: http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/arancibiaa01/
6. Hernández D, Rodríguez L, Jasso L. Farmacovigilancia IV. La experiencia institucional. Rev Med IMSS. 2005; 43 (3): 257-66.
7. Laporte J, Carné X, Porta M. La evaluación de los medicamentos tras su comercialización. 2ª ed. Barcelona: Salvat; 1983.
8. Grupo de Farmacovigilancia INVIMA. Boletín de farmacovigilancia. Programas de farmacovigilancia en América Latina. Boletín electrónico [En línea], Sep.- Nov. 2006 [acceso 12 Mayo 2009]; 14. Disponible en: <http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root//BOLETIN%2014.pdf>

9. Grupo de Farmacovigilancia INVIMA. Boletín de farmacovigilancia. Salud, Pública y Farmacovigilancia, boletín electrónico [En línea], Dic. 2006- Feb. 2007 [acceso 12 Mayo 2009]; 15. Disponible en: <http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root//BOLETIN%2015.pdf>
10. Gómez L. Farmacoepidemiología como una herramienta importante del uso racional de los medicamentos. Rev Mex Cienc Farm. 2007; 38(1): 42-8.
11. Altamiras J, Bautista J, Puigventós F. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. Libro electrónico [En línea], [acceso 16 Mayo 2010]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap29.pdf>
12. Baños-Diez J, Farré-Albaladejo M. Principios de farmacología clínica: bases científicas de la utilización de medicamentos. Barcelona: Masson; 2002.
13. Jiménez-Torres V. Calidad farmacoterapéutica. Valencia: Universidad de Valencia; 2006.
14. Laredo-Velasco L. Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos vasculares en el medio hospitalario. [Tesis doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, [En línea] 1994 [Acceso 16 Mayo 2009]. Disponible en: <http://www.ucm.es/BUCM/tesis/19911996/D/0/AD0038701.pdf>
15. Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. Boletín electrónico [En línea] [acceso 14 Mayo 2010]. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/13_farmacovigi.pdf
16. Pascuzzo C. Farmacología básica. [libro en internet] 2008 [acceso 14 Mayo 2010]. Disponible en: <http://www.google.com.mx/search?hl=es&&sa=X&ei=msQNTJquNaG-Ms-TjfAK&ved=0CBsQBSgA&q=carmine+pascuzzo+lima&spell=1>

17. Dreser A, Wirtz V, Corbett K, Echániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Pública Mex.* 2008; 50 (suppl 4): 480-7.
18. Flores J. *Farmacología humana*. 4ª Ed. España: Masson. 2003.
19. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27 (2): 116-29.
20. Brunton L, Lazo J, Parker K. *Goodman & Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11ª Ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2006.
21. Blanca M, Canto G, Fernández J, García C, Juste J, López C. *et al.* Reacciones adversas a fármacos con base inmunológica. Una visión a largo plazo. *Alergol Inmunol Clín.* 1997; 12(5): 283-6.
22. Abdala D, Giachetto G. Fiebre por antibióticos. *Arch Pediatr Urug.* 2002; 73(4): 226-9.
23. Lisha J, Padmini D, Shoba G. Adverser drug reaction in Nephrology ward inpatients of a tertiary care hospital. *Indian J Med Sci.* 2007; 61(10). Disponible en: https://eprints.kfupm.edu.sa/123044/1/123044_1.pdf
24. Mendoza V, Romo R, Sánchez M, Hernández S. *Introducción a la Metodología*. México: FES Zaragoza; 2004.
25. Becerril C, Vergara B, Medecigo Y, Salina M. 3º Boletín informativo. Centro Nacional de Farmacovigilancia.
26. Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos. *Diario Oficial de la Federación*, 17 de mayo de 2010.

- 27.** Intramed [página principal en internet]. Estados Unidos: Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología; 2004 [acceso 16 Mayo 2010]. Alergia a la penicilina más frecuente en mujeres. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=32296>
- 28.** Carbonell A, García A, López P, Yera I, Blanco N. Patrón de reacciones adversas a medicamentos referidas por la población mayor de 15 años. Rev Cubana Med Gen Integr. [revista en Internet]. 2009 [acceso 16 Mayo 2010]; 25(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v25n1/mgi04109.pdf>
- 29.** Arredondo E. Las mujeres se preocupan más por su salud. Milenio. [en línea]. Jueves 11 de marzo de 2010; tendencias.
- 30.** Alpízar Y. La penicilina y sus derivados como agentes desencadenantes de la respuesta Inmune. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2000; 16(2): 99-104.
- 31.** Ramos G, Martínez N. Antibióticos sólo con receta, desde abril. El Universal [en línea]. Jueves 25 de marzo de 2010, nación.
- 32.** Maguiña C, Augusto C, Montiel M. Uso adecuado y racional de los antibióticos. Acta Med Per [revista en Internet]. 2006 [acceso 12 Junio 2010]; 23 (1). Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v23n1/a04v23n1.pdf>

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

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

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

(a) en caso de que el informante sea el Laboratorio productor

(b) en caso de que el informante sea un Profesional.

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCIÓN TELEFÓNICA A LA CIUDADANÍA (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-112-0584 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2393, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.

INSTRUCTIVO DE LLENADO

1.- AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.

2.- DATOS DEL PACIENTE

INICIALES DEL PACIENTE	Indicar las iniciales correspondientes al paciente (Iniciar con apellido paterno, materno y nombre)
FECHA DE NACIMIENTO	Indicar año, mes y día.
EDAD	En años. Si los afectados son niños menores de dos años debe expresarla en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
SEXO	Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
ESTATURA	Indicar la estatura del paciente en cm.
PESO	Indicar el peso del paciente en Kg.

3.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA

INICIO DE LA REACCIÓN	Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento.
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN	Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivó la medicación y posteriormente los signos y

ADVERSA

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 detectara falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe comunicarse como una reacción adversa. Se deberá incluir lo(s) medicamento(s) utilizados para tratar la reacción adversa

CONSECUENCIAS DEL EVENTO

Marcar con una "X" el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.

4.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria, (en pediatría indicar la dosis por Kg. de peso). Señale la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción. Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento.

5.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Indicar en el motivo de la prescripción.

6.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA

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

7.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN

Nombre y dirección del Informante (laboratorio productor o Profesional).

En caso de que el informante sea el laboratorio productor indicar los datos de este. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un período no mayor a 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario. En caso de que el informante sea un profesional, indicar datos de este, 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.
Aviso espontáneo serio, a más tardar 15 días hábiles posteriores a la detección.
Aviso espontáneo de sospecha no serio, a más tardar 30 días hábiles posteriores a la detección.