

Revista Médica del IMSS

Volumen **43**
Volume

Número **2**
Number

Marzo-Abril **2005**
March-April

Artículo:

Farmacovigilancia III. La experiencia internacional

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Mexicano del Seguro Social

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Farmacovigilancia III. La experiencia internacional

RESUMEN

El presente trabajo es el tercero de una serie dedicada a la farmacovigilancia, que en esta ocasión se enfoca a la experiencia internacional de las reacciones adversas. Se destacan los países con mayor número acumulado de reportes, y se muestra cómo ese orden cambia cuando se ajusta el número de reportes por país por millón de habitantes/año. A continuación se muestra en orden decreciente el número de reportes de 20 clases terapéuticas de medicamentos, incorporando en cada una de ellas las explicaciones más plausibles de su mayor frecuencia y, finalmente, se señala el número de reportes acumulados con base en sus manifestaciones clínicas.

SUMMARY

This article, the third of the series called pharmacovigilance, deals with international experience with adverse drug reactions. It highlights the countries with the greatest cumulative number of reports and how their position changes with the use of the country-adjusted number of reports by million of inhabitants/year. It includes, in decreasing order, the number of reports of twenty therapeutic drug classes. Included in each one are the most plausible explanations for their frequency and, finally, the cumulative number of reports for clinical manifestations of adverse drug reactions.

Introducción

En este tercer artículo de la serie dedicada a la farmacovigilancia,^{1,2} se muestran los principales logros del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos en lo concerniente a los fármacos más frecuentemente implicados en las reacciones adversas, su incidencia y los órganos mayormente afectados. Lo anterior con la finalidad de difundir los resultados y poder contrastarlos con la experiencia obtenida en el Instituto, que se presentará en el próximo artículo.

Resultados del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos

En el primer artículo de esta serie,¹ se mencionó que en la fase inicial del Programa Internacional de los Medicamentos, en 1968, participaron diez países, en tanto que para marzo de 2003 éstos ya su-

maban 67, los que aportaron un total de 2,791,906 reportes de casos. Estados Unidos de Norteamérica encabeza la lista de los diez países con el mayor número de reportes (90 %), ocupando el segundo lugar Inglaterra y el tercero, Alemania (cuadro I).³ Sin embargo, cuando se toma en consideración el número de reportes por millón de habitantes/año, la situación cambia ya que Nueva Zelanda resultó ser el país con un desarrollo óptimo del programa, seguido por Australia, en tanto que Estados Unidos de Norteamérica e Inglaterra pasaron a ocupar el tercero y quinto lugar, respectivamente, y Alemania dejó de figurar dentro de los países que mayores aportaciones hicieron al programa (cuadro II).³

Cabe destacar el hecho de que ocho de los diez países que iniciaron su participación al comienzo del programa aún se encuentran dentro de los diez primeros.³ La Organización Mundial de la Salud estima que actualmente recibe 200 mil reportes por año, lo que representa más de 200 por millón de habitantes, sin embargo, se considera como un buen nivel de reportes, 100

Leticia

Rodríguez Betancourt,¹
José Luis García Vigil,²
Carmen Giral Barnés,³
David
Hernández Santillán,⁴
Luis Jasso Gutiérrez⁵

¹Responsable del Centro de Información de Medicamentos

²Jefe del Área

de Evaluación Científica
y Apoyo Tecnológico

³Directora de la Facultad
de Farmacia

⁴Coordinador del Programa
Institucional de

Farmacovigilancia

⁵Jefe de la División

Autores 1 y 3,
Universidad Autónoma
del Estado de Morelos
(IMSS-UDEM)

Autores 2, 4 y 5,
División Institucional de
Cuadros Básicos de Insumos
para la Salud,
Instituto Mexicano
del Seguro Social

Comunicación con:

Leticia Rodríguez Betancourt.

Tel: 5286 6985.

Fax: 5355 8523.

Dirección electrónica:
luis.jasso@imss.gob.mx

Palabras clave

- ✓ farmacovigilancia
- ✓ reacciones adversas de los medicamentos
- ✓ reacciones de hipersensibilidad
- ✓ erupciones cutáneas

Key words

- ✓ pharmacovigilance
- ✓ adverse drug reactions
- ✓ drug hypersensitivity
- ✓ drug eruptions

por millón de habitantes. Utilizando esta última cifra y aplicada a México, se estimaría que deberíamos tener anualmente 10 mil sospechas de reacciones adversas. En lo referente a los reportes por los médicos, existe consenso en que deben ser 150 por cada 1000 médicos.⁴ Con base en lo anteriormente expuesto y considerando que en la base de datos de la Secretaría de Salud, se tiene un total acumulado durante el periodo de 1997 a 2003, de 9670 reportes⁵ puede inferirse que en nuestro país aún no se alcanzan las metas establecidas por la Organización Mundial de la Salud, lo que obedece principalmente al reciente establecimiento del programa.³

Unidos de Norteamérica, el décimo quinto lugar como causa de muerte.

Los factores que contribuyen a la elevada incidencia guardan relación con la facilidad de su adquisición, en virtud de que no se requiere la receta médica para su venta. Otra causa es el mayor consumo por los ancianos por problemas de osteoartritis y artritis reumatoide,⁶ en quienes la edad avanzada, aún sin patología de fondo, muestra alteraciones en la distribución del flujo sanguíneo, como es el caso del hígado y del riñón, sitios donde básicamente se lleva a cabo la eliminación de los medicamentos. Como consecuencia de lo anterior, el efecto inhibidor de la biosíntesis de la prostaglandina E1 se incrementa.⁷

Otros medicamentos incluidos en la lista mencionada en el cuadro III son los antidepresivos (segundo lugar) y los antipsicóticos (quinto lugar), ambos caracterizados por un amplio espectro de actividad, lo que implícitamente conlleva la posibilidad de desarrollar efectos colaterales tales como la sedación, convulsiones y efectos autonómicos, además de que en el caso de los antipsicóticos se adicionan los efectos extrapiramidales (incidencia 38.9%).⁸

Las posibles causas que pueden explicar por qué los antidepresivos ocupan el segundo lugar en el número de reportes, se atribuyen a un incremento progresivo en las tasas de incidencia y prevalencia de problemas de depresión en la población general, situación acentuada a partir de la Segunda Guerra Mundial.⁹ Por otra parte, también puede atribuirse por un desplazamiento cada vez mayor de la aparición de la depresión en individuos de menor edad, que en Estados Unidos de Norteamérica se señala con una prevalencia de 17 % en el transcurso de la vida.¹⁰

Como se observa en el cuadro III, las vacunas bacterianas y virales ocupan el tercer y cuarto lugar respectivamente, lo que obedece al hecho de que se asocian con el desarrollo frecuente de reacciones adversas, la mayoría leves a moderadas, entre éstas: fiebre, reacciones en el sitio de aplicación y enrojecimiento de la piel (vasodilatación). Sin embargo, al considerar su amplia utilización, se hace evidente que la frecuencia de los reportes es baja.¹¹

Los antibióticos betalactámicos que ocupan el sexto lugar, presentan una frecuencia de reacciones adversas cuando se utilizan por 10 o más días, de 51 % para la penicilina G cristalina, 25 % para la piperacilina, 39 % para la ampicilina, y 11 %

Cuadro I
Países integrantes del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos (Organización Mundial de la Salud) con mayor número de reportes hasta marzo del 2002

País	Número de reportes	Año en que inician su participación	Miembro de la comunidad europea
Estados Unidos	1 314 525	1968	
Inglaterra	391 868	1968	Sí
Alemania	160 648	1968	Sí
Australia	146 116	1968	
Canadá	136 192	1968	
Francia	113 713	1986	Sí
Suecia	77 058	1968	Sí
España	71 993	1984	Sí
Holanda	48 472	1968	Sí
Dinamarca	44 196	1968	Sí

El primer lugar de las reacciones adversas por clases de medicamentos puede observarse en el cuadro III; lo ocupan los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos. Esas reacciones adversas se manifiestan como dispepsias, úlceras y sangrado. Las ulceraciones y el sangrado son dependientes de la dosis. La dispepsia durante el tratamiento se estima que se presenta en 10 a 20 % de los casos y se calcula que es la causa de alrededor de 50 mil a 100 mil hospitalizaciones en exceso cada año relacionadas con su uso. Por otra parte, se calcula que se presentan cerca de 16 mil muertes cada año asociadas con su utilización, de tal forma que ocupan al menos en Estados

para la cloxacilina. Cabe señalar que estas reacciones incluyen cualquier evento clínico o identificado por el laboratorio, que motivó la suspensión del tratamiento con el antibiótico implicado.⁸ Por la presencia del grupo peniciloil en la molécula de los betalactámicos se condicionan reacciones de hipersensibilidad que pueden expresarse en la piel o como choque anafiláctico, razón por la cual son fácilmente identificados y reportados.¹²

Otros betalactámicos (excluyendo a las penicilinas) raramente se asocian con reacciones de hipersensibilidad, sin embargo, presentan efectos indeseables como la diarrea.¹³

La utilización de los fármacos antitrombóticos (cuadro III) para la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular también presenta una elevada frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales y cutáneas, por ejemplo, la ticlopidina se ha asociado con desarrollo de hepatotoxicidad (21.1 %) y neutropenia (2.4 %); y el clopidogrel con púrpura (5.3 %), epistaxis (2.9 %), edema (4.1 %), hipertensión (4.3 %), cefalea (7.6 %), mareo (6.2 %), depresión (3.6 %) y fatiga (3.3 %). Cabe destacar que ambos medicamentos han mostrado incrementos en la frecuencia de púrpura trombótica-trombocitopénica.¹⁴ En la combinación dipyridamol-aspirina, el principal efecto adverso es la cefalea, así como el sangrado del tracto gastrointestinal, epistaxis y hematuria, aunque su frecuencia es semejante a la exhibida con la administración de aspirina a dosis bajas.⁸

Debido a la diversidad e incidencia de las reacciones adversas que producen, los antiepilepticos se ubican en el octavo lugar (cuadro III), ya que se estima que un tercio de los pacientes expuestos a los mismos desarrollan efectos indeseables, entre los cuales se cuentan a las erupciones cutáneas, trastornos neurológicos, oculares, gastrointestinales, hematológicos, endocrinos y multisistémicos, algunos dependientes de la dosis.¹⁵ Cabe señalar que la incidencia entre los niños y los adultos es diferente y se atribuye a un incremento en los primeros en el metabolismo a nivel microsomal, con la consiguiente formación de especies reactivas,¹⁶ lo que a su vez también guarda relación con la capacidad que poseen de interaccionar adversamente con fármacos que utilicen este mismo sistema.¹⁷

Los fármacos empleados en el tratamiento de la úlcera péptica, ubicados en el noveno lugar (cuadro III), incluyen a los antiácidos, cuya utilización para esta finalidad ha disminuido ante

la aparición de agentes más efectivos y con un sabor más agradable. Su empleo a dosis bajas y durante períodos cortos da lugar a efectos adversos leves, sin embargo, el uso de dosis elevadas durante tiempo prolongado, puede generar reacciones adversas más severas, especialmente cuando existen padecimientos subyacentes como insuficiencia renal crónica. Además, todos los antiácidos al incrementar el pH gástrico pueden alterar la disolución de algunas formas farmacéuticas o la hidrólisis de algunos fármacos e incluso alterar su excreción por cambiar el pH urinario.¹⁸

**Leticia Rodríguez
Betancourt et al.
Farmacovigilancia III**

Cuadro II
Países integrantes del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos con mayor número de reportes/millón de habitantes/año (en promedio, 1996-2000)

País	Número reportes/millón habitantes/año	Año de incorporación al programa
Nueva Zelanda	740.7	1968
Australia	479.7	1968
Estados Unidos de Norteamérica	416.1	1968
Suecia	312.0	1968
Inglaterra	310.8	1968
Holanda	305.7	1968
Irlanda	274.1	1968
Dinamarca	220.8	1968
Suiza	170.4	1991
Francia	163.8	1986

Otros medicamentos incluidos en esta categoría son los antagonistas de los receptores H₂, ampliamente utilizados por su efectividad y por su seguridad, ya que muestran un patrón de efectos adversos leves (cefalea, mareo y constipación),⁸ lo que determinó que en países como Estados Unidos de Norteamérica y Japón recientemente se hayan reclasificado como OTC, es decir, medicamentos que no requieren para su venta de la presentación de la receta médica, situación que se convierte en un factor de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas, especialmente en los individuos de la tercera edad, muy susceptibles a desarrollar efectos neurológicos indeseables.¹⁹ Así mismo, las características antes mencionadas propician en el paciente hospitalizado la sobreutilización de los mismos. Desde la perspectiva de la farmacovigilancia, su

amplia utilización ha permitido la detección de reacciones adversas raras como la nefritis intersticial aguda y la hepatotoxicidad.²⁰

También dentro de este grupo de medicamentos se encuentran los inhibidores de la bomba de protones, los cuales son fármacos seguros y efectivos. Sus efectos indeseables a corto y largo plazo incluyen la cefalea, diarrea, constipación, náusea y prurito. Las interacciones farmacológicas de importancia en la clínica, consecuentes al incremento del pH o debido a alteraciones en los procesos metabólicos, son escasas. Sin embargo, es importante destacar que el efecto inhibidor de la bomba de protones dura 24 horas, lo que implica que la única forma de evitar las interacciones relacionadas con la modificación del pH consiste en no administrar de manera concomitante a estos agentes con fármacos cuya actividad sea susceptible de alterarse por este factor.²¹

En Estados Unidos de Norteamérica, el control de la hiperlipidemia durante los últimos diez

años ha permitido disminuir la tasa de mortalidad por enfermedades de las arterias coronarias en 35 a 45 %, lo que se logró mediante la aplicación de medidas dietéticas y el empleo de medicamentos tales como la colestiramina, colestipol, niacina, gemfibrozil y las estatinas, los cuales en ocasiones se asocian con la finalidad de minimizar los efectos adversos y maximizar la respuesta.²²

Todos estos medicamentos pueden inducir reacciones adversas que involucran al tracto gastrointestinal: constipación, diarrea, flatulencia. Adicionalmente, la niacina produce enrojecimiento de la cara, prurito y hepatitis que se asocia a la presentación farmacéutica de liberación sostenida. Actualmente se prefiere el empleo del gemfibrozil con relación al clofibrato, ya que este último mostró efectos adversos graves (arritmias, cálculos y cáncer gástrico), además de carecer de eficacia para disminuir la mortalidad cardiovascular.

Las estatinas pueden producir cefalea, miopatía y elevar los niveles séricos de las transaminasas hepáticas e incluso cuando se administran concomitantemente con ciclosporina, gemfibrozil, eritromicina, antimicóticos de tipo azol y niacina, el riesgo de rabdomiolisis y miopatía se incrementa.⁸

Uno de los avances de la medicina en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica así como de la insuficiencia cardiaca crónica, es el empleo de los agentes que inhiben a la enzima que convierte a la angiotensina I en angiotensina II, cuya incidencia de reacciones adversas se ha estimado aproximadamente en el orden de 28 % y la mitad de éstas se presentan en la piel.²³ Entre los efectos indeseables extracutáneos más frecuentes se cuenta la tos, cuyo tiempo de reacción (latencia) oscila entre las 24 horas y los 10 meses, la hipotensión de primera dosis (1 % o mayor), la hipercaliemia (1 %) y la falla renal aguda (0.1 a 1 %), cuyo tiempo de reacción oscila entre 24 horas y dos años.⁸

Los anticonceptivos de uso sistémico, desde su introducción al mercado hace ya más de cuarenta años y hasta la fecha, siguen siendo uno de los métodos más utilizados para controlar la natalidad, ya sean administrados oral o parenteralmente, y es la decimotercera clase de los medicamentos más reportados (cuadro III).

Los anticonceptivos orales se asocian con reacciones adversas de naturaleza:

1. *Estrogénica*: náusea, vómito, aumento de peso corporal, edema, cefalea, irregularidades mens-

Cuadro III
Clases de fármacos más reportados en la base de datos
de la Organización Mundial de la Salud hasta marzo del 2002

Grupos de fármacos	Número de reportes
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos	209 922
Antidepresivos	204 956
Vacunas bacterianas	163 230
Vacunas virales	162 589
Antipsicóticos	102 138
Penicilinas (antibacterianos betalactámicos)	93 439
Agentes antitrombóticos	93 183
Antiepilépticos	79 121
Fármacos para el tratamiento de la úlcera péptica	74 607
Fármacos para el tratamiento hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia	72 083
Otros antibacterianos betalactámicos (excluyendo penicilinas)	72 059
Inhibidores de la ECA	70 514
Anticonceptivos hormonales de uso sistémico	64 064
Aolgésicos y antipiréticos	58 851
Preparados antiobesidad (excluyendo productos dietéticos)	58 747
Medios de contraste radiológico iodados	58 561
Otros productos ginecológicos	54 076
Opioides	53 135
Agentes bloqueadores betaadrenérgicos	52 831
Preparados antiacné de uso tópico	52 611

triales, hipertensión arterial, eventos cardiovasculares, cloasma y telangiectasias.

2. *Progestacional*: cefalea, hipertensión y dolor de las mamas.
3. *Androgénica*: piel grasosa, acné, incremento del apetito y del peso corporal, depresión y fatiga, prurito y erupciones cutáneas. Incremento en las concentraciones de las lipoproteínas de baja densidad y disminución de las lipoproteínas de alta densidad.

Además, se han asociado con el desarrollo de cáncer cervicouterino que al parecer guarda relación con la duración de su empleo, y de cáncer de mama, cuya incidencia ha disminuido durante los últimos años, lo que se atribuye al reconocimiento de los factores de predisposición y a la disminución de la dosis empleada de estrógenos.²⁴

La combinación de medroxiprogesterona y cipionato de estradiol también cuenta entre las reacciones adversas más frecuentemente reportadas a la cefalea, el acné, y el incremento del peso corporal, además de mostrar diferencias entre las usuarias en lo referente al tiempo que dura la anovulación en forma posterior a la supresión de su administración.²⁵

En vista de que el estudio realizado por el *Writing Group for the Women's Health Initiative* demostró que el uso de los estrógenos conjugados combinados con el acetato de medroxiprogesterona incrementan el riesgo de cáncer invasivo de mama, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y ante la imposibilidad de contar con este tipo de datos para todas las combinaciones de estrógenos y progestinas, se ha recomendado de manera general evitar el empleo de dicha combinación.²⁶

Actualmente se han desarrollado nuevas formas farmacéuticas, como los sistemas de liberación transdérmica (parches) y el anillo vaginal, que han logrado evitar algunos de los efectos adversos (alteraciones en las lipoproteínas de baja y alta densidad), si bien han agregado otras como son las reacciones en el sitio de aplicación, vaginitis, disminución de la libido y leucorrea.²⁵

El tratamiento de la obesidad por requerir de la participación activa del paciente para disminuir la ingesta de alimentos, ha propiciado que los individuos afectados empleen como anoréxicos no solamente a los medicamentos aprobados, sino también un sinnúmero de productos inefectivos o

incluso dotados de gran potencial tóxico, cuyas reacciones adversas han sido registradas en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (información proporcionada por la doctora Marie Lindquist*). Considerando que el mecanismo de acción de la mayoría de los mismos es la estimulación del sistema nervioso central, a través de incrementar las concentraciones de norepinefrina, serotonina y dopamina, se explica que las reacciones adversas se presenten en el tracto gastrointestinal y en los sistemas nervioso y cardiovascular, siendo estas: hipertensión, taquicardia, constipación, palpitaciones, insomnio y cefalea.

La fenilpropanolamina, la fenfluramina y la dexfenfluramina fueron retiradas de algunos mercados por haber incrementado de manera importante el riesgo de desarrollar en el primer caso hemorragia subaracnoidea y en el segundo y tercero hipertensión pulmonar primaria y anomalidades de las válvulas cardíacas.

A diferencia de los fármacos antes mencionados para la obesidad, los efectos adversos del orlistat se asocian con su capacidad de inhibir a las lipasas gastrointestinales. De aquí que entre estos últimos se cuenten al dolor abdominal, la defecación incrementada, la urgencia fecal e incontinencia fecal, heces grasosas, flatulencia, náusea, vómito y disminución de la absorción de las vitaminas liposolubles, particularmente la vitamina E.²⁷

Los medios de contraste radiológico, décimo sexto lugar de la lista (cuadro III), generalmente son derivados iodados del ácido benzoico, cuya toxicidad está relacionada con la:

- a) *Estructura química*: da lugar a la liberación de sustancias vasoactivas, activación de la cascada del complemento y del sistema fibrinolítico, bloqueo de la agregación plaquetaria, neurotoxicidad directa, disminución de la contractibilidad del miocardio y de la conducción.
- b) *Presencia de iones*: se debe a los efectos directos de los medios de contraste aniónicos o a su catión conjugado, sobre las membranas celulares o la función celular.
- c) *Osmolaridad*: dolor en el sitio de aplicación, alteración de la barrera hematoencefálica, estimulación de los centros vagal y del vómito, disminución de la contractilidad miocárdica, reducción del umbral de fibrilación del miocardio, vasoconstricción renal, rigidez de la pared del eritrocito, incremento de la presión arterial

Leticia Rodríguez
Betancourt et al.
Farmacovigilancia III

*Doctora
Marie Lindquist,
Jefa del Manejo
de los Datos
e Investigación del
Uppsala Monitoring Centre

pulmonar, disminución de la resistencia vascular periférica con la consiguiente vasodilatación.

Las manifestaciones clínicas correlacionadas con los efectos antes mencionados son reacciones anafilactoides que se presentan de manera inmediata, tales como enrojecimiento de la cara, sensación de calor, prurito, rinorrea, diaforesis, urticaria, vómito persistente, cefalea, edema facial, broncoespasmo o disnea, palpitaciones, arritmias, hipotensión, edema laringeo, edema pulmonar, convulsiones y muerte. También cabe la posibilidad de que los efectos indeseables aparezcan después de una hora o varios días después de haber administrado el medio de contraste (frecuencia 2.1-3.1 %), entre ellas están la cefalea, comezón, erupciones cutáneas y un síndrome semejante a la influenza. Es importante mencionar que una de las opciones de que se dispone para reducir el riesgo de las reacciones adversas consiste en el empleo de los medios de contraste de baja osmolaridad, aunque el costo por estudio prácticamente se duplica.²⁸

Los opioides, ubicados en el décimo octavo lugar (cuadro III), por su acción depresora del sistema nervioso central se han asociado con cefalea, náusea, vómito, depresión respiratoria, sedación, mareo, vértigo. A nivel periférico pueden producir miosis y constipación. Exceptuando al difenoxilato, la mayoría posee un gran potencial de abuso que propicia la dependencia, tolerancia y la aparición del síndrome de supresión.²⁹ En lo referente al desarrollo diferencial de efectos adversos, la meperidina y el fentanilo poseen actividad antimuscarínica, efecto inotrópico negativo, y las dosis elevadas de la primera o su administración a pacientes con función renal comprometida, pueden dar lugar al desarrollo de convulsiones, debido a la acumulación del metabolito neurotóxico normeperidina, lo que ha determinado que en algunos hospitales de Estados Unidos de Norteamérica se haya excluido de sus formularios, puesto que prolonga la estancia hospitalaria e incrementa significativamente los costos.³⁰ La oxicodona puede producir depresión circulatoria, hipotensión, estado de choque y paro cardiaco, además de tromboflebitis profunda, hemorragia, taquicardia y prurito; la pentazocina y la nalbufina se asocian con el desarrollo de psicosis.⁸

Los efectos adversos de los bloqueadores beta-adrenérgicos no selectivos son consecuencia del blo-

queo de los receptores tanto beta 1 como beta 2, lo que condiciona trastornos que comprometen la función de los órganos en los que están presentes. Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas con estos compuestos son broncoespasmo (especialmente en sujetos asmáticos), insuficiencia arterial periférica, hipotensión, insuficiencia cardiaca, anomalías en la conducción cardiaca, bradicardia, acompañada de vértigo y síncope en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva compensada o infarto del miocardio; hipoglucemia, en diabéticos insulinodependientes al bloquear la glucogenólisis inducida por catecolaminas; hipertiroidismo posterior a la disminución o supresión de su administración; incrementos en las concentraciones de triglicéridos y de lipoproteínas de baja densidad; diarrea, náusea, vómito y anorexia, que se hacen más importantes en sujetos con síndrome de intestino irritable.

El propranolol, por su alta liposolubilidad, posee la capacidad de inducir efectos neurológicos como parestesias, neuritis periféricas y depresión. La supresión abrupta de este medicamento puede dar lugar a fenómenos de rebote cuando se ha empleado en el tratamiento de la hipertensión o la angina, e incluso puede presentarse la hipertensión como una consecuencia de la supresión de su administración.⁸

Con relación a los bloqueadores selectivos beta 1, las reacciones adversas más frecuentes son insuficiencia cardiaca congestiva, palpitaciones, edema periférico, hipotensión, extremidades frías en 1 % de los pacientes y bradicardia en 3 %. Dentro de este grupo se incluye a los agonistas parciales beta adrenérgicos, los cuales muestran las reacciones adversas antes descritas para los bloqueadores beta 1 aunque no producen alteraciones en los lípidos y suman prurito y rash en 1 % de los pacientes.⁸ Es importante destacar que el metoprolol exhibe diferencias dependientes del sexo en lo referente a su acción, es decir, las mujeres y los hombres muestran perfiles farmacocinéticos diferentes, lo que determina que la mujer tenga una mayor exposición al medicamento, una concentración máxima más elevada y también el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo es más grande, lo que resulta en mayor reducción de la presión sistólica y frecuencia cardiaca durante el ejercicio.³¹

Los productos empleados en el tratamiento del acné que son de aplicación tópica incluyen antibióticos (eritromicina y clindamicina), los retinoides

tópicos (tretinoína, adapaleno, tazaroteno), el peróxido de benzoilo, el ácido azelaico, y preparados diversos conteniendo resorcinol, azufre y ácido salicílico. Todos estos compuestos cuentan entre sus reacciones adversas la sequedad de la piel, eritema, ardor, prurito, descamación y escozor, solamente varían en su incidencia, la cual excede en prácticamente todos los casos a 1 %. El tratamiento sistémico del acné incluye los anticonceptivos orales y la isotretinoína, la cual se asocia con efectos teratogénicos, cefalea (13.3 %) que dura de 6 a 8 días, aumento de la concentración de glucosa sanguínea (10 %), hipertrigliceridemia, boca y nariz seca que se acompañan de epistaxis (80 %), hepatitis y cataratas, entre otras. Así mismo, se emplean antibióticos como las tetraciclinas (minociclina y doxiciclina), las cuales pueden producir fotosensibilidad y esofagitis, disfunción vestibular y decoloración de los dientes. Otros antibióticos empleados son la eritromicina, el trimetoprim con sulfametoazol, amoxicilina, clindamicina y la dapsona.³²

En la figura 1 se muestran los órganos más frecuentemente involucrados en las reacciones adversas, en la cual se incluyen los denominados términos críticos, que son aquellas manifestaciones clínicas graves o sugerentes de un padecimiento grave. Ocupan el primer lugar en esta gráfica, las manifestaciones clínicas denominadas generales, por involucrar más de un órgano, tales como dolor, fiebre y fatiga. Por otro lado, la piel representa el segundo órgano más frecuentemente involucrado en los reportes recibidos en la Organización Mundial de la Salud, lo que de manera general guarda relación con dos tipos de mecanismos: inmunoalérgico (reacciones de hipersensibilidad) y farmacológico (pseudoalergia, rash por inhibidores de la ECA),³³ reacciones que muestran una incidencia elevada pero que también son frecuentemente reportadas por considerar a las erupciones cutáneas como un signo patognomónico de la hipersensibilidad inducida por los medicamentos.³⁴

**Leticia Rodríguez
Betancourt et al.
Farmacovigilancia III**

Cuadro IV
Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas encontradas con mayor frecuencia en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud,* codificadas con la terminología de las reacciones adversas de la OMS (WHO-ART)

Término de la reacción adversa	Término crítico	Clasificación sistema-órgano	Número de reportes
Erupciones cutáneas		Piel	173 341
Fiebre		General	133 371
Prurito		Piel	123 935
Náusea		Gastrointestinal	118 154
Urticaria		Piel	116 664
Cefalea		Sistema nervioso central	106 689
Vómito		Gastrointestinal	94 359
Mareo		Sistema nervioso central	92 410
Disnea		Respiratorio	75 214
Diarrea		Gastrointestinal	74 453
Erupción eritematosa		Piel	74 189
Dolor abdominal		Gastrointestinal	72 093
Muerte	Sí	General	67 714
Reacción en el sitio de inyección		Sitio de aplicación	61 788
Erupción máculo-papular		Piel	58 697
Dolor		General	56 805
Respuesta terapéutica disminuida		General	47 132
Somnolencia		Psiquiátrica	46 140
Hipotensión		Cardiovascular	45 055
Fatiga		General	44 170

* Hasta marzo de 2002

El tracto gastrointestinal también es afectado por las reacciones adversas, ya que la mayoría de los medicamentos se administra por vía oral, lo que expone este territorio a las acciones irritantes de los mismos, a los cambios en el pH e, incluso, en el caso de los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos su mecanismo de acción explica la elevada incidencia de reacciones adversas. Sin embargo, es importante no perder de vista que el lugar preponderante que ocupa el tracto gastrointestinal entre los órganos involucrados en las reacciones adversas puede obedecer a su amplia utilización, lo que propicia mayor frecuencia de reportes.³⁵

Las reacciones adversas neurológicas están determinadas tanto por la farmacocinética como por la toxicodinámica del medicamento, procesos que a su vez dependen de polimorfismos genéticos que resultan en enzimas específicamente implicadas en los mecanismos tóxicos. Una característica importante del desarrollo de las reacciones adversas en el sistema nervioso es su manifestación tardía, pues se necesita que la disminución natural del número de neuronas y su correspondiente función alcancen un umbral crítico, lo que permite explicar la aparición temprana de padecimientos neurodegenerativos en algunos pacientes.³⁶

Las reacciones psiquiátricas representan 30 % de las reacciones adversas en la práctica general de la medicina, y se presentan asociadas con la administración de fármacos psicotrópicos y no psicotrópicos. Entre los factores predisponentes se encuentran el estado metabólico dependiente del polimorfismo genético, las interacciones farmacológicas, la edad, la personalidad, la presencia de padecimientos somáticos y psiquiátricos, y el medio ambiente circundante, de aquí que se consideren multifactoriales e impredecibles ya que pueden presentarse en una ocasión y al readministrarse el medicamento no recurren.³⁷

Las reacciones en el sitio de aplicación generalmente obedecen a la naturaleza química de los medicamentos o del vehículo, ya que las soluciones que se administran por la vía intravenosa que no son isotónicas pueden producir dolor y tromboflebitis. En la administración por las vías intramuscular y subcutánea se ha reportado eritema, urticaria y necrosis. Los fármacos que más frecuentemente las producen son aquellos que tienen acción vasoconstrictora o irritante.³⁸

Los demás órganos o sistemas se encuentran menos frecuentemente implicados en las reacciones adversas porque sus funciones se alteran de manera específica por medicamentos que actúen de manera más selectiva sobre los mismos.

Así mismo, existe concordancia entre los órganos involucrados y las manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas a la Organización Mundial de la Salud (figura 1 y cuadro IV), y también con las categorías terapéuticas (cuadro III).

Es de desear que el panorama presentado en este artículo, a partir de los resultados del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos, constituya un mensaje de alerta en

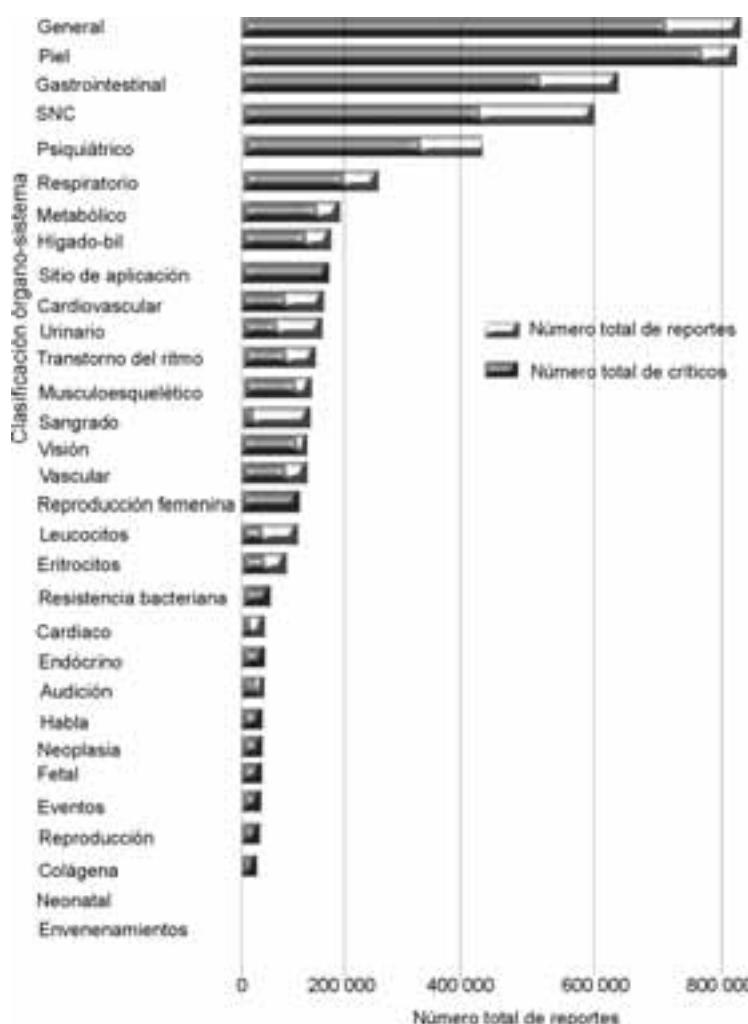


Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas, por órgano-sistema y su número de reportes, según la Organización Mundial de la Salud

cuanto al riesgo del desarrollo de reacciones adversas de los medicamentos, además de una motivación para participar activamente, pues la única forma que se dispone para poder conocerlas es a través de los reportes de los profesionales de la salud.

Es importante destacar el hecho del gran desconocimiento que se tiene acerca de la patogénesis de las reacciones adversas a los medicamentos, que constituye el reto para investigar tales mecanismos, lo que en el futuro permitirá muy probablemente prevenir los efectos indeseables de ellos.

Referencias

1. Rodríguez-Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral-Barnés C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia I. El inicio. Rev Med IMSS 2004;42(4):327-329.
2. Rodríguez-Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral-Barnés C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas de los medicamentos y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. Rev Med IMSS 2004;42(5): 419-423.
3. Lindquist M. Seeing and observing in international pharmacovigilance. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2003.
4. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Viewpoint Part 1. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2002.
5. Secretaría de Salud. Base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia. México, D. F.
6. Green AG. Understanding NSAIDS: from aspirin to COX-2. Clin Cornerstone 2001;3(5):50-59.
7. Rawlins MD, Thomas SHL. Mechanisms of adverse drug reactions. En: Davies D, Ferner RE, Glandville H, editors. Davies's textbook of adverse drug reactions. London, UK: Chapman and Hall Medical; 1998. p. 40-64.
8. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thompson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Vol. 21 9/2004).
9. Kando JC, Wells BG. Depressive disorders. En: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. Pharmacotherapy. Connecticut, USA: Appleton and Lange; 1999. p. 1141-1160.
10. Majeroni BA, Hess A. The pharmacologic treatment of depression. J Am Board Fam Pract 1998;11(2):127-139.
11. Jacobson RM. Vaccine safety. Immunol Allergy Clin N Am 2003;23(4):589-603.
12. Mandell GL, Petri WA. Fármacos antimicrobianos. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman GA, editores. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: McGraw-Hill Interamericana; 1996. p. 1156.
13. Gleckman RA, Czachor JS. Antibiotic side effects. Semin Respir Crit Care Med 2000;21(1):53-60.
14. Creed L. Antithrombotic drugs for secondary stroke prophylaxis. Pharmacotherapy 2001;21(4):452-463.
15. Knowles SR. Adverse effects of antiepileptics. Can J Clin Pharmacol 1999;6(3):137-147.
16. Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences. Epilepsia 2002;43(Suppl 3):63-69.
17. Tanaka E. Clinically Significant Pharmacokinetic Drug Interactions between antiepileptic drugs. J Clin Pharm Ther 1999;24(2):87-92.
18. Maton PN, Burton ME. Antacids revisited: a review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. Drugs 1999;67(6):855-870.
19. Kurosawa S. What is important in treating elderly with H2 receptor antagonists. Nippon Rinsho 2002; 60(8):1613-1617.
20. Fisher AA, Le Couter DG. Nephrotoxicity and hepatotoxicity of histamine H2 receptor antagonists. Drug Saf 2001; 24(1):39-57.
21. Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. J Am Pharm Assoc 2000;40(1):52-62.
22. Talbert RL. Hyperlipidemia. En: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. Pharmacotherapy. Connecticut, USA: Appleton and Lange; 1999. p. 350
23. Steckelings UM, Artuc M, Wellschlaeger T, Wichstutz S, Henz BM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as inducers of cutaneous reactions. Acta Derm Venereol 2001;81(5):321-325.
24. Borgeit-Hansen L. Oral contraceptives: an update on health benefits and risks. J Am Pharm Assoc 2001;41(6):875-886.
25. Forinash AB, Evans SL. New hormonal contraceptives: a comprehensive review of the literature. Pharmacotherapy 2003;23(12):1573-1591.
26. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288(3):321-333.
27. Campbell ML, Mathys ML. Pharmacologic options for the treatment of obesity. Am J Health-Syst Pharm 2001; 58(14):1301-1308.
28. Hash RB. Intravascular radiographic contrast media: issues for family physicians. J Am Board Fam Pract 1999;12(1):32-42.
29. Reisine T, Pasternak. Opioid Analgesics and Antagonists. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman GA, editors. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York, USA: McGraw-Hill; 1996.
30. Seifert CF, Kennedy S. Meperidine is alive and well in the new millennium: evaluation of meperidine usage patterns and frequency of adverse drug reactions. Pharmacotherapy 2004;24(6):776-783.

**Leticia Rodríguez
Betancourt et al.
Farmacovigilancia III**

31. Luzier AB, Killian A, Wilton JH, Wilson MF, Forrest A, Kazierad DJ. Gender related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66(6):594-601.
32. Wolf JE. Acne and Rosacea: differential diagnosis and treatment in the primary care setting. *Medscape CME* 2003.
33. Vaillant L. Mechanisms of cutaneous drug reactions. *Rev Pract* 2000;50(12):1294-1299.
34. Assem ES. Drug Allergy and tests for its detection. En: Davies DM, Ferner RE, Glanville H, editors. Davies's textbook of adverse drug reactions. London, UK: Chapman and Hall Medical; 1998. p. 790.
35. Bateman DN, Aziz EE. Gastrointestinal disorders. En: Davies DM, Ferner RE, Glanville H, editors. Davies's textbook of adverse drug reactions. London, UK: Chapman and Hall Medical; 1998. p. 259.
36. Blain PG, Lane RJM. Neurological disorders. En: Davies DM, Ferner RE, Glanville H, editors. Davies's textbook of adverse drug reactions. London, UK: Chapman and Hall Medical; 1998. p. 585.
37. Ashton CH, Young AH. Drug-induced psychiatric disorders En: Davies DM, Ferner RE, Glanville H, editors. Davies's textbook of adverse drug reactions. London, UK: Chapman and Hall Medical; 1998. p. 669-670.
38. Martin WE. Hazards of medication. Philadelphia, USA: J. B. Lippincott Company; 1971. p. 226. 