

Revista Médica del IMSS

Volumen **43**
Volume

Número **2**
Number

Marzo-Abril **2005**
March-April

Artículo:




Farmacovigilancia IV. La experiencia institucional

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 IV. La experiencia institucional

David L.
Hernández Santillán,¹
Leticia
Rodríguez Betancourt,²
Luis Jasso Gutiérrez³

¹Coordinador
del Programa Institucional
de Farmacovigilancia,
División Institucional
de Cuadros Básicos
de Insumos para la Salud
Instituto Mexicano
del Seguro Social
²Responsable
del Centro de Información
de Medicamentos,
Instituto Mexicano
del Seguro Social,
Universidad Autónoma
del Estado de Morelos
³Jefe de la División
Institucional de Cuadros
Básicos de Insumos
para la Salud,
Instituto Mexicano
del Seguro Social

Comunicación con:
David L.
Hernández Santillán.
Tel.: 5286 6985.
Fax: 5553 8523.
Dirección electrónica:
luis.jasso@imss.gob.mx

RESUMEN

El presente trabajo es el cuarto de una serie dedicada a la farmacovigilancia; tiene como finalidad comunicar los resultados de la experiencia institucional de 890 reportes de reacciones adversas durante el año 2003, y contrastarlos con experiencias internacionales. Se encontró que por grupos de fármacos, los más frecuentes fueron los utilizados para enfermedades infecciosas y parasitarias (38.2 %), seguidos de los oncológicos (17.7 %), analgésicos (16.6 %) y medicamentos empleados en cardiología (7.1 %), entre otros. El principio activo más común causante de reacciones adversas fue trimetoprima-sulfametoxazol (12 %). Además, de cada grupo terapéutico se presentan los diez primeros principios activos, incluyendo las reacciones adversas del grupo de vacunas y toxoides. Se consignan las 20 principales manifestaciones clínicas de las reacciones adversas clasificadas por sistemas-órganos. Según la gravedad y frecuencia, 68.7 % de las reacciones se clasificaron como leves, 26.4 % moderadas, 3.9 % graves y 0.8 % letal. También se muestran los porcentajes de causalidad, los relacionados con la calidad de la información y con las consecuencias de la reacción adversa en el paciente. Se concluye que los resultados de la experiencia institucional son muy similares a los internacionales.

SUMMARY

The main purpose of this fourth paper of the pharmacovigilance series proposes to communicate the institutional experience during the year 2003 represented by 890 adverse drug reaction reports (ADRs) and to compare these with the international experience. The therapeutic drug classes more frequently included in these reports were antibiotic and antiparasitic drugs (38.2 %) followed by oncologic (17.7 %), analgesic (16.6 %), and cardiologic drugs (7.1 %), among others; the drug most frequently implicated in the reports was sulfamethoxazole-trimethoprim (12 %). In addition, we processed data ascertain the 10 drugs most frequently implicated in each therapeutic class, including vaccines and toxoid-group ADRs; using the body system-organ classification, the 20 clinical manifestations most frequently reported are presented herein, skin the most frequently affected organ (874 reports). In relation to severity of suspected adverse drug reactions reported, 68.7 % were mild, 26.4 % moderate, 3.9 % severe, and 0.8 %, lethal. This article also includes causality assessment results, quality of information contained in the reports, and patient consequences. After reviewing the results of both the International Drug Monitoring Programme and the Institutional Program during the year 2003, it is possible to conclude that comparisons are similar.

Introducción

En publicaciones previas relacionadas con la farmacovigilancia se hizo un recuento breve del inicio del programa de farmacovigilancia en el mundo;¹ se describieron los conceptos sobre las reacciones adversas y las características del programa internacional de monitoreo de los medicamentos;² y, finalmente, una descripción amplia del estado actual de las reacciones adversas en el mundo, con una explicación de las causas de las mismas.³

Como se mencionó en la primera parte,¹ el Instituto Mexicano del Seguro Social se incorporó al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos en el año de 1999, para lo cual se estableció el Centro Institucional de Farmacovigilancia, dependiente del Centro Nacional de Farmacovigilancia coordinado por la Secretaría de Salud. El marco jurídico que le da sustento es la NOM-220-SSA1-2002, para la instalación y operación de la farmacovigilancia. De ella se deriva la normatividad plasmada en La norma que establece las disposiciones para la

Palabras clave

- ✓ farmacología
- ✓ monitoreo de medicamentos
- ✓ reacciones adversas
- ✓ vacunas
- ✓ sistemas-órganos

Key words

- ✓ pharmacology
- ✓ drug monitoring
- ✓ adverse affects
- ✓ vaccination
- ✓ system-organs

operación del Sistema Institucional de Farmacovigilancia y la Vigilancia de Insumos para la Salud en el Instituto Mexicano del Seguro Social y en la Guía de servicio para llevar a cabo la notificación de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas e insumos para la salud.

El Centro Institucional de Farmacovigilancia está integrado por los Centros Delegacionales de Farmacovigilancia, ubicados en por lo menos una unidad hospitalaria de segundo o tercer nivel de atención, conforme a la decisión de cada delegación del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Éstos a su vez están integrados por los Comités de Farmacia y Terapéutica Médica, instalados en cada unidad de los tres niveles de atención e integrados por los profesionales que trabajan en esas unidades médicas.

Cuadro I
Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos, por grupos de fármacos. IMSS, enero a diciembre de 2003

Grupo terapéutico	RAMs	
	n	%
Enfermedades infecciosas y parasitarias	340	38.2
Oncología	158	17.7
Analgesia	148	16.6
Cardiología	64	7.1
Gastroenterología	39	4.3
Neumología/otorrinolaringología	24	2.6
Vacunas, toxoides, inmunoglobulinas	21	2.3
Neurología	19	2.1
Endocrinología	12	1.3
Vitaminas y minerales	12	1.3
Psiquiatría	10	1.1
Nefrología	6	0.6
Medios de diagnóstico	6	0.6
Otros*	31	3.4
Total de reportes	890	100.0

RAMs = reacciones adversas
*Reumatología, hematología, dermatología, ginecoobstetricia

En diciembre de 2003 se cumplieron cinco años de la puesta en marcha del Centro Institucional de Farmacovigilancia, mismo que durante ese periodo ha recibido 2729 reportes voluntarios de reacciones adversas a los medicamentos, vacunas e insumos para la salud. Las notificaciones han venido incrementándose año con año, como consecuencia de la promoción y difusión del programa de farmacovigilancia.

En esta cuarta parte de la serie "Farmacovigilancia", el objetivo básico es comunicar el estado actual de las reacciones adversas en el Instituto

Mexicano del Seguro Social, contrastando algunos de los resultados con las experiencias internacionales. En esta ocasión sólo se analizarán los resultados del periodo comprendido de enero a diciembre de 2003, lo anterior en virtud de que a partir de ese año la información se encuentra completamente sistematizada y la correspondiente al año 2004 aún está en proceso.

Material y métodos

El método empleado es la notificación espontánea de los profesionales de la salud adscritos a diversas unidades de atención médica del Instituto Mexicano del Seguro Social en los tres niveles de atención.

La información aquí descrita se sustentó en una base de datos desarrollada en nuestra división para tal fin, misma que en grandes apartados está conformada por el formato SSA-01-2002, así como por los de notificación inmediata de los eventos temporalmente asociados a vacunación (ETAV-1 y ETAV-2), ambos señalados en la NOM-220-SSA1-2002. Se utilizaron frecuencias simples. La información descrita en los resultados tiene una relación directa con la evaluación efectuada por el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Las clasificaciones por grupos terapéuticos, sistemas-órganos, así como por la gravedad, causalidad y calidad de la información, fueron las utilizadas por la Organización Mundial de la Salud; la relacionada con las consecuencias del evento se sustenta en la evaluación efectuada por el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

El sistema de farmacovigilancia funciona con un efector central, el Centro Institucional de Farmacovigilancia, y con efectores periféricos, los Comités de Farmacia y Terapéutica Médica de las unidades médicas incluidas.

El Centro Institucional de Farmacovigilancia a través de su servicio de información recibe el reporte de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas a los medicamentos y los clasifica por grupos terapéuticos de acuerdo con el *Cuadro básico institucional de medicamentos*.

En este estudio fueron incluidos los reportes recibidos en el Centro Institucional de Farmacovigilancia entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2003, a través de los Comités de Farmacia y Terapéutica Médica de las unidades operativas, utilizando los formatos existentes para este fin.

Las categorías probabilísticas empleadas en la valoración de la causalidad y los conceptos relacionados con la severidad de las reacciones adversas, así como con la calidad de la información, son las establecidas en la norma oficial mexicana de farmacovigilancia.

Cuadro II
Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos, en función del principio activo. IMSS, enero a diciembre de 2003

Medicamentos	RAMs	
	n	%
Trimetoprima y sulfametoxazol	107	12.0
Penicilina	39	4.3
Ciclofosfamida	34	3.8
Ciprofloxacino	32	3.5
Metamizol	31	3.4
Ampicilina	29	3.2
Fluorouracilo	29	3.2
Metronidazol	28	3.1
Ácido acetilsalicílico	22	2.4
Diclofenaco	21	2.3
Naproxeno	19	2.1
Captopril	19	2.1
Metotrexato	13	1.4
Docetaxel	13	1.4
Eritromicina	12	1.3
Paracetamol	11	1.2
Metoclopramida	11	1.2
Ranitidina	11	1.2
Gemcitabina	11	1.2
Piroxicam	10	1.1
Subtotal	502	56.4
Otros*	388	43.6
Total	890	100.0

RAMs = reacciones adversas

*No se detallan toda vez que la lista es muy amplia

Resultados

Se recibieron 890 reportes de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, vacunas e insumos para la salud, lo que equivale a 32.6 % del total de los cinco años de operación del Centro Institucional de Farmacovigilancia; incluyeron 220 principios activos.

En el cuadro I se observa que del total de las reacciones adversas (n = 890), el primer lugar correspondió a los medicamentos empleados para tratar enfermedades infecciosas y parasitarias (38.2 %

de los casos), seguidos 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, seguidos de otros más.

De 890 reacciones adversas reportadas, en el cuadro II se puede observar que 20 ocuparon 56.4 %, de las que la trimetoprima con sulfametoxazol dio cuenta de 12 %, seguida de la penicilina con 4.3 %, y la ciclofosfamida con 3.8 %; en porcentajes menores estuvieron la ciprofloxacina, el metamizol, la ampicilina, el fluorouracilo y el metronidazol, sólo por señalar algunos. En el apartado *Otros*, del mismo cuadro II, se incluyen 200 principios activos que provocaron 388 reacciones adversas adicionales (43.6 %).

En el cuadro III se presentan los medicamentos empleados para tratar enfermedades infecciosas y parasitarias, que como se mencionó en el cuadro I ocasionaron 340 reacciones adversas en las que están incluidos 31 principios activos. En orden de frecuencia, las reacciones adversas fueron por trimetoprima-sulfametoxazol (31.4 %), penicilina procainica (11.4 %) y ciprofloxacina (9.4 %), y en porcentajes menores por ampicilina, metronidazol, eritromicina, amikacina, ketoconazol, cefotaxima, y dicloxacilina. En el rubro *Otros* se incluyeron 54 reacciones adversas (15.8 %).

Cuadro III
Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos en el grupo de enfermedades infecciosas y parasitarias. IMSS, enero a diciembre de 2003

Medicamentos	RAMs	
	n	%
Trimetoprima y sulfametoxazol	107	31.4
Penicilina procainica	39	11.4
Ciprofloxacino	32	9.4
Ampicilina	29	8.5
Metronidazol	28	8.2
Eritromicina	12	3.5
Amikacina	10	2.9
Ketoconazol	10	2.9
Cefotaxima	10	2.9
Dicloxacilina	9	2.6
Subtotal	286	84.2
Otros*	54	15.8
Total	340	100.0

RAMs = reacciones adversas

*No se detallan toda vez que la lista es muy amplia

Hernández Santillán DL et al.
Farmacovigilancia IV.
La experiencia institucional

Dentro del grupo terapéutico de oncología (cuadro IV) se reportaron 158 reacciones adversas, de un total de 19 principios activos. Puede observarse que el primer lugar de las reacciones adversas lo ocupa la ciclofosfamida (21.5 %), seguida del fluorouracilo (18.3%), el docetaxel (8.2 %) y el metotrexato (8.2 %). Frecuencias menores fueron ocupadas por gemcitabina, epirubicina, cisplatino, etoposido, vincristina e idarubicina, que en conjunto sumaron 88.6 %. Otros medicamentos no señalados en el cuadro representaron 11.4 %.

Cuadro IV
Frecuencia de reacciones adversas
a los medicamentos para enfermedades
oncológicas. IMSS, enero a diciembre 2003

Medicamento	RAMs	
	n	%
Ciclofosfamida	34	21.5
Fluorouracilo	29	18.3
Docetaxel	13	8.2
Metotrexato	13	8.2
Gemcitabina	11	6.9
Epirubicina	10	6.3
Cisplatino	9	5.6
Etoposido	8	5.0
Vincristina	8	5.0
Idarubicina	5	3.1
Subtotal	140	88.6
Otros**	18	11.4
Total	158	100.0

RAMs = reacciones adversas

*Carboplatino, ondansetron, bleomicina, paclitaxel, interferón alfa 2 b, ifosfamida, rituximab, vinblastina y mesna

En el cuadro V se muestra que entre los analgésicos la frecuencia en orden descendente fue el metamizol (20.9 %), el ácido acetilsalicílico (14.8 %) y el diclofenaco (14.1 %). En porcentajes menores estuvieron el naproxeno, paracetamol, piroxicam, hidrocloridato, ketorolaco, indometacina y la metilprednisolona.

Respecto a los fármacos utilizados en cardiología, en el cuadro VI se puede apreciar que el captopril fue el causante de 29.6 % de las reacciones adversas, seguido por enalapril, nifedipino y pentoxifilina, con 9.3 % cada uno de ellos, y la digoxina con 6.2 %. En porcentajes menores se ubicaron la amlodipina, furosemida, isosorbida, metoprolol y la clortalidona.

Cuadro V
Frecuencia de reacciones adversas a los
analgésicos. IMSS, enero a diciembre 2003

Medicamento	RAMs	
	n	%
Metamizol	31	20.9
Ácido acetilsalicílico	22	14.8
Diclofenaco	21	14.1
Naproxeno	19	12.8
Paracetamol	11	7.4
Piroxicam	10	6.7
Hidrocloridato	10	6.7
Ketorolaco	6	4.0
Indometacina	4	2.7
Metilprednisolona	3	2.0
Subtotal	137	92.5
Otros*	11	7.5
Total	148	100.0

RAMs = reacciones adversas

*Ibuprofén, infliximab, dextropropoxifeno, celecoxib, clorhidrato de tramadol, prednisona y fluocinolona

En el cuadro VII se muestra que entre los medicamentos pertenecientes al grupo terapéutico de gastroenterología, los dos primeros fueron la metoclopramida y la ranitidina, ambas con una frecuencia de 28.2 %, seguidas de la butilhiostina (17.9 %), el omeprazol (10.2 %) y el triacetato de celulosa (7.6 %).

Cuadro VI
Frecuencia de reacciones adversas
a los medicamentos para enfermedades
cardiológicas. IMSS, enero a diciembre de 2003

Medicamento	RAMs	
	n	%
Captopril	19	29.6
Enalapril	6	9.3
Nifedipino	6	9.3
Pentoxifilina	6	9.3
Digoxina	4	6.2
Amlodipino	3	4.6
Furosemida	3	4.6
Isosorbida	3	4.6
Metoprolol	3	4.6
Clortalidona	2	3.1
Subtotal	55	85.9
Otros*	9	14.1
Total	64	100.0

RAMs = reacciones adversas

*Prazosina, dobutamina, estreptocinasa, sales de potasio, trinitrato de glicerilo, hidralazina, norepinefrina y losartán

Cuadro VII
Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos para enfermedades gastroenterológicas. IMSS, enero a diciembre de 2003

Medicamento	RAMs	
	n	%
Metoclopramida	11	28.2
Ranitidina	11	28.2
Butilhioscina	7	17.9
Omeprazol	4	10.2
Triacetato de celulosa	3	7.6
Subtotal	36	92.3
Otros*	3	7.7
Total	39	100.0

RAMs = reacciones adversas

*Loperamida y albendazol

Los medicamentos de los grupos terapéuticos de neumología y otorrinolaringología (cuadro VIII) fueron causantes de 24 reacciones adversas; ocupó el primer lugar el salbutamol (29.1 %), seguido del ambroxol (25 %) y el dextrometorfano (12.5 %). En menor porcentaje se encontraron la difenhidramina y la beclometasona.

De los medicamentos pertenecientes al grupo terapéutico de neurología (cuadro IX), ocupó el primer lugar la carbamazepina (31.5 %), seguida de la fenitoína (26.3 %), la lamotrigina (10.5 %), el diazepam (10.5 %) y el ácido valproico (5.2 %).

Cuadro VIII
Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos para enfermedades neumológicas y otorrinolaringológicas. IMSS, enero a diciembre de 2003

Medicamento	RAMs	
	n	%
Salbutamol	7	29.1
Ambroxol	6	25.0
Dextrometorfano	3	12.5
Difenhidramina	2	8.3
Beclometasona	2	8.3
Subtotal	20	83.3
Otros*	4	16.7
Total	24	100.0

RAMs = reacciones adversas

*Etambutol, aminofilina, difenidol y clorfeniramina

Las reacciones adversas correspondientes al grupo terapéutico de vitaminas y minerales pueden observarse en el cuadro X; ocuparon el primer lugar el hierro dextrán y el complejo B, con 25 % cada uno, seguidos por el fumarato ferroso (16.7 %), el ácido fólico (16.7 %) y el sulfato ferroso (8.3 %).

Respecto al grupo terapéutico de psiquiatría, en orden descendente estuvieron la olanzapina con tres casos (30 %) y la fluoxetina con dos (20 %), seguidas por la sertralina, la risperidona y la imipramina, con un caso (10 %) para cada una; en el rubro *Otros* quedaron incluidos dos casos (20 %).

Cuadro IX
Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos para enfermedades neurológicas. IMSS, enero a diciembre de 2003

Medicamento	RAMs	
	n	%
Carbamazepina	6	31.5
Fenitoína	5	26.3
Lamotrigina	2	10.5
Diazepam	2	10.5
Ácido valproico	1	5.2
Subtotal	16	84.2
Otros*	3	15.8
Total	19	100.0

RAMs = reacciones adversas

*Cinarizina, fenobarbital, y levodopa

En el cuadro XI se puede observar que respecto al grupo de medios de contraste radiológico, el primer lugar de las reacciones adversas lo ocupó el iopamidol (50 %), seguido del iodotalamato de meglumina (33.4 %) y el ioversol (16.6 %).

En cuanto al grupo terapéutico de vacunas, toxoides, inmunoglobulinas y antitoxinas (cuadro XII) causantes de eventos temporales, en orden descendente estuvieron la triple viral (19 %), la antiinfluenza (14.2 %), la DPT (14.2 %), la pentavalente (9.5 %) y la doble viral (9.5 %). En porcentajes menores se encontró el suero antialacrán, toxoide diftérico, antirrubéola y la BCG.

Una vez señaladas las frecuencias de las reacciones adversas en función de las clases de fármacos o grupos terapéuticos, en el cuadro XIII se muestran las 20 principales manifestaciones clínicas de las reacciones adversas reportadas por sistema-órgano: entre los primeros tres lugares estuvo el prurito con 243, la erupción eritematosa con 194,

Hernández Santillán DL et al.
Farmacovigilancia IV.
La experiencia institucional

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. En el mismo cuadro se puede apreciar que la náusea, el vómito y el dolor abdominal, como manifestaciones del sistema gastrointestinal, 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.

Cuadro X
Frecuencia de reacciones adversas a
vitaminas y minerales.
IMSS, enero a diciembre de 2003

Medicamento	RAMs	
	n	%
Hierro dextrán	3	25.0
Complejo B	3	25.0
Fumarato ferroso	2	16.7
Ácido fólico	2	16.7
Sulfato ferroso	1	8.3
Subtotal	11	91.7
Otros*	1	8.3
Total	12	100.0

RAMs = reacciones adversas
**Selenio*

En el cuadro XIV se puede apreciar que por el número de reportes por sistema-órgano, el primer lugar lo ocupó la piel con 874, seguida por el sistema gastrointestinal con 327, el sistema nervioso con 190, las manifestaciones clínicas agrupadas en el concepto de generales (por involucrar más de un órgano) con 103 reportes, las del sistema respiratorio con 66 y las cardiovasculares con 49.

Las reacciones en el sitio de aplicación (35 casos) generalmente obedecen a la naturaleza química del medicamento y se manifiestan principalmente por dolor; ocuparon el séptimo lugar. Otros órganos o sistemas menos afectados fueron el musculoesquelético, psiquiátrico, visión, endocrino y hematológico, entre otros.

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 los siguientes: 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 %), inclasificables (4.9 %) y ciertas (2.7 %). Respecto a la calidad de la información, el mismo Centro Nacional de Farmacovigilancia emitió los siguientes resultados: grado 2 (67.8 %), grado 1 (24.4 %), grado 3 (3.8) y grado 0 (3.8 %).

Entre las consecuencias del evento adverso durante el periodo enero a diciembre, destaca que 554 pacientes (62.2 %) se recuperaron sin secuela, 51 (5.7 %) se recuperaron y tuvieron alguna secuela y 54 (6 %) no se recuperaron. Hubo cuatro muertes (0.4 %), una debido a la reacción adversa y en tres pudo haber contribuido el fármaco. No cumplieron con el llenado adecuado de los datos referentes a las consecuencias del eventos, 210 reportes (23.5 %).

Cuadro XI
Frecuencia de reacciones adversas a medios
de diagnóstico y contraste.
IMSS, enero a diciembre de 2003

Medios de contraste	RAMs	
	n	%
Iopamidol	3	50.0
Iodotalamato de meglumina	2	33.4
Ioversol	1	16.6
Total	6	100.0

RAMs = reacciones adversas

Discusión

Como se mencionó en la introducción, el objetivo del presente trabajo fue comunicar a todo el personal de salud el estado actual del reporte espontáneo de las reacciones adversas en el IMSS, y compararlo con la experiencia internacional. La muestra del año 2003 incluyó 890 reportes que involucraron 220 principios activos.

Las reacciones adversas registradas en el Centro Institucional de Farmacovigilancia fueron más comunes en las mujeres comparadas con los hombres (2:1), con 65.2 % y 34.8 %, respectivamente, acorde con el comportamiento que se reporta mundialmente. Existen varias hipótesis⁴ que tratan de explicarlo anterior, entre las que se menciona una mayor susceptibilidad de la piel y del intestino de la mujer a los estímulos nocivos, así como a los efectos tóxicos de la digoxina, heparina y captopril. También se

Cuadro XII
Frecuencia de reacciones adversas a vacunas y toxoides. IMSS, enero a diciembre 2003

Hernández Santillán DL et al.
Farmacovigilancia IV.
La experiencia institucional

Medicamento	RAMs	
	n	%
Triple viral (sarampión-parotiditis-rubéola)	4	19.0
Antiinfluenza	3	14.2
DPT	3	14.2
Pentavalente	2	9.5
Doble viral (sarampión-rubéola)	2	9.5
Suero antialacrán	1	4.8
Toxoide diftérico	1	4.8
Rubéola	1	4.8
BCG	1	4.8
Subtotal	18	85.7
Otros*	3	14.2
Total	21	100.0

RAMs = reacciones adversas
*Otros: antineumococcica, diftérica, y vacuna antiinmunizante semanal.

ha encontrado que algunas reacciones adversas se desarrollan más frecuentemente en la mujer con relación al hombre (3:1), como sucede con el lupus eritematoso, la agranulocitosis inducida por fenilbutazona o cloranfenicol, y la anemia aplásica asociada con este último, en una relación de 2:1.⁴ Existe otro reporte⁵ en el que se encontró que 53.1 % de las reacciones adversas correspondió al sexo femenino.

El primer lugar de las reacciones adversas por grupo terapéutico lo ocuparon los medicamentos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas (trimetoprima con sulfametoxazol y penicilina), a diferencia de los reportes internacionales en donde ocupan el sexto lugar, en particular la penicilina.³ Las reacciones adversas de este grupo se manifestaron en primer lugar en la piel, expresadas en forma de prurito, erupción eritematosa o maculopapular. Mientras que la Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization*) reporta a la piel como el segundo órgano más involucrado en los reportes recibidos mundialmente.³ En un estudio⁶ publicado en 1997 y realizado durante 20 años (1974 a 1993), que involucró 48,005 ingresos hospitalarios, se identificó que 1317 pacientes desarrollaron reacciones adversas cutáneas, cuyas principales manifestaciones dermatológicas fueron 1201 casos de exantema maculopapular, 78 de urticaria, 20 de eritema y 18 con vasculitis cutánea. Los medicamentos causales fueron en primer lugar las penicilinas, seguidas de las sulfamidas, combinadas más a menudo con trimetoprima, y el tercer lugar le

correspondió a los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. En ese reporte no se presentaron reacciones graves o fatales, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis tóxica epidérmica. Que en México el grupo de las enfermedades infecciosas y parasitarias ocupen el primer lugar, podría deberse a que las infecciones de las vías respiratorias y gastrointestinales continúan ocupando los primeros lugares como demanda de atención, y en consecuencia se utilizan más esos medicamentos y se considera como menos probable que hayan sido secundarios a una mayor reactividad de la población mexicana o en su caso a la calidad del producto.

Los medicamentos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas se ubicaron en segundo lugar; el sistema gastrointestinal fue el sitio más involucrado y las manifestaciones más comunes fueron náuseas, vómito, dolor abdominal, seguidos de la piel en forma de alopecia. En un estudio⁷ de seis meses de duración, las reacciones adversas se presentaron en 7 % del total de los ingresos hospitalarios, y destacó en primer lugar el sangrado gastrointestinal (22.3 %), seguido de neutropenia febril (14.4 %); los medicamentos que ocuparon el primer lugar fueron los antineoplásicos con 22.7 %. En otro estudio,⁸ en forma individualizada la ciclofosfamida ocupó el segundo lugar; por grupos terapéuticos, los medicamentos citostáticos ocuparon el tercer lugar. Resultados muy similares a los aquí descritos.

En la literatura internacional está reportado en primer lugar el grupo terapéutico de los analgésicos antiinflamatorios (esteroideos y no esteroideos),³ sin

embargo, en el presente estudio se observaron en el tercer lugar como causantes de reacciones adversas. En forma hipotética podría pensarse que lo anterior pudiera ser consecuencia de una menor utilización en nuestros pacientes, o que se consumen por menos días, situación que requeriría ser probada.

Los fármacos que pertenecen al grupo terapéutico de cardiología ocuparon el cuarto lugar, manifestándose por taquicardia e hipotensión; mientras que clasificados por órgano-sistema se ubicaron en el sexto lugar, destacando de manera relevante el captopril, resultado que coincide con otro estudio en el que los inhibidores de la angiotensina también ocuparon el primer lugar con 17.9 %, seguidos de los digitálicos (17.3 %), los bloqueadores de canales del calcio (13.9 %), los betabloqueadores (12.8 %) y los diuréticos (12.2 %).⁹ En ese mismo estudio las reacciones adversas más frecuentes fueron arritmias (27.1 %), síncope y disregulaciones de la presión arterial (25.1%), síntomas gastrointestinales (12.4 %) y trastornos metabólicos (10 %). Lo que contrasta con los reportes de la experiencia institu-

cional, aventurando como hipótesis que probablemente no estamos detectando otras reacciones o no se están reportando. Así mismo, en otro trabajo¹⁰ se identificó que los eventos adversos graves se presentaron en 4 % de los pacientes hospitalizados que tomaban medicamentos cardiológicos. En el estudio aquí realizado se desconoce cuál es la intensidad de las reacciones adversas por grupos terapéuticos, situación ya corregida en el nuevo diseño de nuestra base de datos.

En el quinto lugar se ubicó el grupo terapéutico de gastroenterología como causante de reacciones adversas, que en forma internacional se ubica en el noveno;³ clasificado por órgano-sistema, en la experiencia institucional ocupó el segundo. Las explicaciones de su ubicación a nivel internacional se encuentran mencionadas en un artículo previo.³

Los fármacos diferentes a los antibióticos empleados en el manejo de los problemas de vías respiratorias altas y bajas, también ocuparon un lugar preponderante como causantes de reacciones adversas (sexto), manifestadas clínicamente por disnea y tos; por órgano-sistema se observó en quinto lugar, similar a lo informado en la literatura internacional,³ ya que se reporta en sexto como órgano afectado.

El grupo terapéutico de vacunas, toxoides, inmunoglobulinas, ocupó el séptimo lugar en frecuencia como responsable de dichas reacciones. En el ámbito internacional,³ las vacunas bacterianas estuvieron en el tercer lugar y las virales en el cuarto. En cuanto al análisis por órgano-sistema afectado, en el estudio institucional ocupó el séptimo lugar, teniendo como principal manifestación el dolor en el sitio de aplicación, que en el caso de los reportes internacionales se ubicó en el noveno,³ y en algunas otras investigaciones¹¹ se ubicó en el segundo, después del edema en el sitio de la inyección, asociado principalmente con la vacuna DPT y la antiinfluenza.

Debido a la diversidad e incidencia de las reacciones adversas que se producen, los medicamentos usados para los problemas neurológicos se ubicaron en el octavo lugar, mismo que ocupa en el reporte internacional.³ El sistema nervioso central también es afectado importantemente por las reacciones adversas, ya que representó el tercer lugar como órgano-sistema blanco, con las manifestaciones clínicas de cefalea, parestesias y mareos.

El grupo terapéutico de endocrinología y el de vitaminas y minerales ocuparon el noveno lugar, y

Cuadro XIII
Número de reportes de las manifestaciones clínicas de las reacciones adversas. IMSS, enero a diciembre de 2003

Término de la reacción adversa*	Clasificación sistema-órgano*	Número de reportes
Prurito	Piel	243
Erupción eritematosa	Piel	194
Erupción maculopapular	Piel	154
Náuseas	Gastrointestinal	152
Edema	Piel	115
Vómito	Gastrointestinal	99
Cefalea	Sistema nervioso central	68
Lesiones dérmicas no especificadas	Piel	54
Parestesias	Sistema nervioso central	51
Alopecia	Piel	44
Dolor abdominal	Gastrointestinal	40
Mareo	Sistema nervioso central	34
Reacción en el sitio de inyección	Sitio de aplicación	32
Reacción anafiláctica	General	25
Malestar general	General	22
Disnea	Sistema respiratorio	21
Tos	Sistema respiratorio	21
Taquicardia	Sistema cardiovascular	20
Hipotensión	Sistema cardiovascular	15
Rubefacción	Piel	15

*Codificadas con la terminología de la Organización Mundial de la Salud

en cuanto a sus diferentes manifestaciones clínicas por órgano-sistema afectado, el undécimo y décimo segundo, respectivamente. Cabe señalar que en la clasificación internacional³ dicho grupo no se identifica como tal (endocrinología y vitaminas y minerales), por lo que no puede efectuarse una comparación específica. Sin embargo, si de una manera arbitraria se tomaran los relacionados con hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, los anti-conceptivos hormonales y los preparados para antiobesidad, puede decirse que quedaron ubicados en los lugares, décimo, décimo tercero y décimo quinto, respectivamente. Aquí conviene mencionar que tal vez sea necesario hacer una propuesta al Consejo de Salubridad General para ajustarse a los parámetros internacionales, ya que los grupos terapéuticos del Sector Salud de México no tienen una completa correspondencia con los señalados por la Organización Mundial de la Salud, aunque desde un punto de vista más pragmático cabe señalar que los grupos terapéuticos empleados en nuestro país tienen varias ventajas.

Los medicamentos utilizados en el manejo de los trastornos psiquiátricos también desempeñan un papel muy importante como causantes de reacciones adversas, ya que por su frecuencia se observaron en décimo lugar, y como órgano-sistema afectado ocuparon el noveno. En el reporte internacional los antidepresivos se encuentran en segundo y los antipsicóticos en quinto como responsables de reacciones adversas.³ En un trabajo reciente efectuado en Francia¹² se encontró que los medicamentos psicotrópicos, incluyendo ansiolíticos e hipnóticos, así como antidepresivos y antipsicóticos, ocuparon el primer sitio como causa de reacciones adversas.

Las manifestaciones clínicas por órgano-sistema correlacionadas con la frecuencia de reacciones adversas en los demás grupos terapéuticos reportados, se observaron en menor frecuencia, por lo que no se efectúan comentarios adicionales.

Al comparar la experiencia institucional con la internacional³ referente al número de reportes de manifestaciones clínicas de las reacciones adversas, se constató que en términos generales existe similitud en el orden de aparición (cuadro XIII) con las reportadas internacionalmente.³ Esta misma situación se encontró cuando se compararon por órganos y sistemas.¹³

En lo referente a la gravedad de las reacciones adversas, en este estudio se observó que la

mayoría fueron leves y muy pocas letales, lo que coincide con los resultados internacionales.¹⁴⁻¹⁶

En cuanto a la valoración de la causalidad de las reacciones adversas realizada por el Centro Nacional de Farmacovigilancia sobre los resultados obtenidos en este trabajo, existe gran similitud en orden de frecuencia con la que se ha reportado en otros estudios.¹⁷⁻¹⁹

Cuadro XIV
Número de reportes de las reacciones adversas, por sistemas-órganos.
IMSS, enero a diciembre de 2003

Clasificación sistema-órgano*	Número de reportes
Piel	874
Gastrointestinal	327
Sistema nervioso central	190
General	103
Sistema respiratorio	66
Sistema cardiovascular	49
Sitio de aplicación	35
Sistema musculoesquelético	22
Psiquiátrico	20
Visión	16
Endocrino	7
Hematológico	6
Reproducción	3
Audición	3
Hígado-biliar	3
Trastornos del ritmo	3
Leucocitos	2
Urinario	1

*Codificadas con la terminología de la Organización Mundial de la Salud

Es deseable que todos los informes de sospechas de reacciones adversas contengan el mayor número de datos posible, es decir, tengan una buena calidad de la información (grado 3); para ello estamos próximos a implantar un formato de llenado electrónico. Por otro lado, debe hacerse notar que en la búsqueda intencionada de experiencias internacionales no se encontró información sobre la calidad del llenado.

Los resultados del programa institucional durante el periodo de estudio, muestran que la mayor parte de los pacientes se recuperaron sin secuelas y que un número mínimo presentó secuelas temporales o falleció como consecuencia de las reacciones adversas, datos que constituyen una motivación

para incursionar en los aspectos económicos de la farmacovigilancia.²⁰

Finalmente, puede concluirse que en términos generales el comportamiento de las reacciones adversas identificadas en el IMSS sigue un patrón similar al de los reportes internacionales publicados por la Organización Mundial de la Salud.

Referencias

- 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.
- Rodríguez-Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral-Barnés C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia II. Las Reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. *Rev Med IMSS* 2004;42(5):419-423.
- Rodríguez-Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral-Barnés C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia III. La experiencia internacional. *Rev Med IMSS* 2005;43(2):131-140.
- Lawson DH. Epidemiology. En: Davies DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford University Press, USA: Oxford Medical Publications; 1991. p. 5-17.
- Montastruc JL, Lapeyre M, Bagheri H, Fooladi A. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Fundam Clin Pharmacol* 2002;16(5):343-346.
- Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigne R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997;52(4):388-393.
- Wasserfallen J, Livio F, Buclin T, Tillet I, Yersin B, Biollaz J. Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *Record Suppl* 2001;12(5):442-447.
- Schoenemann J, Munter KH, Enayati-Kashani S. Unwanted drug effects in clinical practice. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123(15):448-452.
- Teweleit S, Kuschel U, Hippus M, Goettler M, Bornschein B. Manifestation and prevention of adverse drug reactions ADR in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases. *Med Klin Munich* 2001;96(8):442-450.
- Zaidenstein R, Eyal S, Efrati S, Akivison L, Michowitz MK, Nagomov V, et al. Adverse drug events in hospitalized patients treated with cardiovascular drugs and anticoagulants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11(3):235-238.
- Carrasco-Garrido P, Gallardo-Pino C, Jiménez-García R, Tapias MA, De Miguel AG. Incidence of adverse reactions to vaccines in a pediatric population. *Clin Drug Invest* 2004;24(8):457-463.
- Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, Trombert B, et al. Adverse drug effects observed at French admissions departments and emergency services. Prospective Study of the National Educational Association for Teaching Therapeutics and Proposals for Preventive Measures. *Bull Acad Natl Med* 2003;187(4):647-666.
- Morales-Olivas FJ, Martínez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol* 2000;53(10):1076-1080.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200-1205.
- Chyka PA. How many deaths occur annually from adverse drug reactions in the United States? *AM J Med* 2000;109(2):122-130.
- Larry G, Thornton GF, Smith JW, Leighton E. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions III. Methods of surveillance. *JAMA* 1966; 299-315.
- Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel, according to different levels of imputability. *J Clin Pharm Ther* 2003;28(2):137-143.
- Olivier P, Boulbes O, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in French emergency department. *Drug Saf* 2002;25(14):1035-1044.
- Green CT, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study. *J Clin Pharm Ther* 2000;25(5):355-361.
- Gautier S, Bachelet H, Bordet R, Caron J. The cost of adverse drug reactions. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(3):319-326. 