

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**REACCIONES ADVERSAS A DROGAS**

**TESIS**

**Presentada a la Facultad de  
Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala**

**POR**

**EDGAR CASTILLO ARMAS**

**En el Acto de su Investidura de:**

**MEDICO Y CIRUJANO**

## INDICE

1.	INTRODUCCION	1
2.	OBJETIVOS	3
	— GENERALES	3
	— ESPECIFICOS	3
3.	MATERIALES Y METODOS	5
4.	CONCEPTOS OPERACIONALES	
5.	CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS A DROGAS	8
6.	PRESENTACION DE RESULTADOS	28
7.	RESUMEN	55
8.	CONCLUSIONES	58
9.	RECOMENDACIONES	60
10.	BIBLIOGRAFIA	62
11.	ANEXOS	67

## INTRODUCCION

En la actualidad las drogas constituyen la piedra angular para el manejo de los pacientes en casi todas las disciplinas de la práctica médica.

Es casi imposible imaginarse la práctica de la medicina sin el vasto acúmulo de agentes químicos con los cuales se intenta modificar beneficiosamente el medio interno del cuerpo humano ó neutralizar los efectos de algún agente externo que esté alterando el bienestar del hombre.

Ha habido un gran progreso en la creación de nuevas drogas terapéuticas, miles de científicos, bajo la presión competitiva de las multimillonarias empresas farmacéuticas, han producido una cantidad inmensa de nuevos y potentes compuestos para el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades que aquejan a la humanidad.

Esto enfrenta a los médicos de todo el mundo con un nuevo y complejo problema clínico: La Enfermedad Medicamentosa, definida como los efectos locales o sistemáticos adversos, indeseables y, en la mayoría de los casos, imprevisibles, que se presentan en un paciente que recibe una ó más drogas.

Esto constituye una entidad clínica, cuya complejidad requiere un análisis y estudio detallados, tomando en cuenta una serie de factores casi siempre olvidados entre los que podemos mencionar: Actitud del paciente, actitud del médico, edad del paciente, dosificación de las drogas, la droga en sí misma, el número de drogas tomadas, interacción entre las drogas, reacciones adversas previas, otros factores predisponentes, etc.

Probablemente, a esto se deba que el problema haya sido poco evaluado, en la actualidad hay pocos estudios diagnósticos

disponibles que confirman la relación causal entre una droga y una enfermedad ó que puedan predecir la predisposición individual o un efecto desfavorable causado por una droga.

En Guatemala, el problema es de gran magnitud y trascendencia debido a que permanece oculto casi en su totalidad y además existen condiciones socio-culturales que lo agravan. La venta y distribución libre de medicamentos, el sub-registro de enfermedades inducidas por drogas, falta de educación, actitudes equivocadas del personal médico y paramédico que receta y administra medicamentos, falta de información al público sobre las posibles reacciones adversas de los fármacos y el uso indiscriminado de los medicamentos a casi todo nivel, permiten que la enfermedad medicamentosa en Guatemala adopte características endémicas.

Este trabajo de tesis realizado en tres hospitales del país y con pacientes de consulta ambulatoria llama la atención hacia los problemas clínicos con las drogas en una forma general, entendiendo de antemano la limitación existente en cuanto a la identificación operacional en mayor escala de dichos problemas.

## OBJETIVOS

### A. OBJETIVOS GENERALES:

1. Profundizar en el conocimiento de la farmacología de los medicamentos, especialmente en lo que se refiere a su farmacocinética, dinámica, vida media y los mecanismos por los cuales se producen las reacciones adversas a las drogas.
2. Analizar la frecuencia de las reacciones adversas a las drogas y tratar de establecer la relación que existe entre éstos y los factores predisponentes tales como edad, sexo, obesidad, función renal precaria, trastornos hepáticos o gastrointestinales y otros estados patológicos.
3. Concientizar sobre el uso racional de medicamentos a todo nivel a fin de prevenir posibles reacciones adversas.

### B. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Identificar los 20 principales medicamentos de uso en el servicio interno del departamento de medicina en uno de los mayores hospitales del país; con información sobre sus dosis, vías y tiempo de administración.
2. Poner a prueba un registro especial de anamnesis farmacológica y un control de reacciones adversas con el propósito de facilitar la identificación operacional de la iatrogenia medicamentosa.
3. Hacer una clasificación sencilla y comprensible de los variados mecanismos por los que se producen las reacciones adversas a drogas con el fin de orientar en alguna medida el diagnóstico y tratamiento de este problema clínico.
4. Obtener información que permita elaborar algunas

recomendaciones generales en cuanto a la venta, distribución, uso y administración de los medicamentos en nuestro medio.

## MATERIALES Y METODOS

### A. MATERIALES:

1. Registros Médicos del servicio interno del departamento de Medicina del Hospital Roosevelt. Meses de Enero y Febrero de 1977.
2. Instrumento de recolección de datos sobre los diagnósticos de egreso más frecuentes y los medicamentos más usados durante dicho período de tiempo.
3. Ficha especial de anamnesis farmacológica.
4. Ficha complementaria de exámenes de laboratorio.
5. Ficha de Reacciones Adversas a drogas con los principales elementos de diagnóstico.
6. Ficha cronológica de los medicamentos administrados con control horario y diario de los mismos.
7. Un total de treinta pacientes bajo tratamiento hospitalario ó ambulatorios sospechosos de presentar reacción adversa a medicamentos con sus respectivas historias clínicas y hojas de exámenes complementarios.
8. Laboratorios clínicos de los hospitales Roosevelt, San Juan de Dios y Regional de Cobán.
9. Ficha de evaluación de los casos estimativa de la relación causal entre la droga y el efecto clínico adverso.
10. Documento auxiliar de consulta sobre problemas clínicos causados por drogas, ordenado de acuerdo al sitio de reacción en el organismo.

## B. METODOS:

El presente trabajo de investigación se dividió en dos partes:

- I-) Un estudio retrospectivo sobre diagnósticos de egreso y medicamentos administrados a pacientes hospitalizados en el departamento de Medicina del Hospital Roosevelt, quienes egresaron durante los meses de enero y febrero de 1977. Para efectos del estudio se elaboró un instrumento especial de recolección de datos.
- II-) Un estudio prospectivo de pacientes que con base en sus respectivos registros clínicos, presentaron sospecha de Reacción Adversa a Drogas (R.A.D.) y que estuvieron hospitalizados de noviembre de 1977 a octubre de 1978, en los hospitales Roosevelt, y San Juan de Dios en la ciudad de Guatemala y en el hospital regional de la ciudad de Cobán.

Este estudio requirió el diseño y elaboración de los siguientes instrumentos de trabajo:

- a) Ficha de anamnesis farmacológica que incluye una breve historia clínica y la historia medicamentosa del paciente.
- b) Ficha complementaria de exámenes de laboratorio.
- c) Ficha cronológica de los medicamentos administrados.
- d) Ficha de Reacción Adversa a Drogas que incluye los principales elementos de diagnóstico y la probabilidad del mecanismo. La escala utilizada para determinar dicha probabilidad fue la siguiente:

### Grado de Probabilidad

### Componentes

PROBADO

Mecanismo conocido  
RAD idéntica previa  
Intervalo apropiado entre  
Droga y RAD.

POSIBLE

Mecanismo conocido  
Mas de una interacción  
medicamentosa.  
Reacciones de tipo alérgico

DUDOSO

Sospecha de Idiosincracia  
Reacción Mesotética (mal  
definida).

- e) Ficha de Evaluación de Casos que con base en parámetros objetivos permite estimar la relación entre la droga como causa y la aparición de la reacción adversa como efecto.

Se siguió un método de control cronológico (diario y horario) de la administración de medicamentos a los pacientes en estudio vigilando la aparición de algún síntoma ó signo clínico que pudiera ser clasificado como RAD.

Todos los casos fueron presentados a un Médico Farmacólogo quien corroboraba el diagnóstico y sugería la conducta a seguir. A todos los pacientes bajo estudio se les efectuaron pruebas de laboratorio que incluyeron: Análisis hematológico, análisis bioquímico y valoración de las funciones renal y hepática.

En casos especiales se efectuaron pruebas específicas de laboratorio.

## CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Los efectos indeseables de la terapia por drogas pueden ser causados por muy variados mecanismos, por lo que su clasificación resulta un tanto difícil. En este estudio se trata de hacer una división práctica de los mecanismos causantes de las reacciones adversas a drogas con el propósito de incluir los de importancia clínica significativa y de tal manera que sean de fácil comprensión.

### I. MECANISMOS FARMACOLOGICOS:

- a-) Por sobredosificación absoluta
- b-) Por interacción medicamentosa
  - I. Alteraciones en la absorción
  - II. Alteraciones en la distribución tisular
  - III. Alteraciones en el metabolismo
  - IV. Alteraciones en la excreción
  - V. Interacción en los sitios de recepción
- c-) Por acción farmacológica secundaria
- d-) Por uso inadecuado de las drogas
- e-) Por idiosincracia e hipersusceptibilidad
- f-) Por sobredosificación relativa

### II. MECANISMOS INMUNOLOGICOS:

- a-) Reacciones causadas por anticuerpos específicos
- b-) Reacciones causadas por hipersensibilidad celular retardada.

### a-) Reacciones Dependientes de Toxicidad por Sobredosificación:

Efectos tóxicos como resultado de sobredosificación, aparecen cuando una cierta concentración sanguínea de la droga es excedida. Esto sucede cuando las dosis dadas son muy grandes o cuando ocurre acumulación en todo el cuerpo. La característica especial de los efectos tóxicos es que ocurre en cualquier paciente que toma una cantidad suficientemente grande de una droga.

Ejemplos: Hemorragias por exceso de anticoagulantes, diarreas por exceso de laxantes, colapso vascular por exceso de hipotensores, etc.

Están a menudo relacionadas con las dosis y muestran principalmente una exageración del efecto deseado. Ocurren particularmente con drogas en las que la diferencia entre la dosis terapéutica y la tóxica es muy pequeña.

### b-) Interacción Medicamentosa:

#### I. Alteraciones en la absorción:

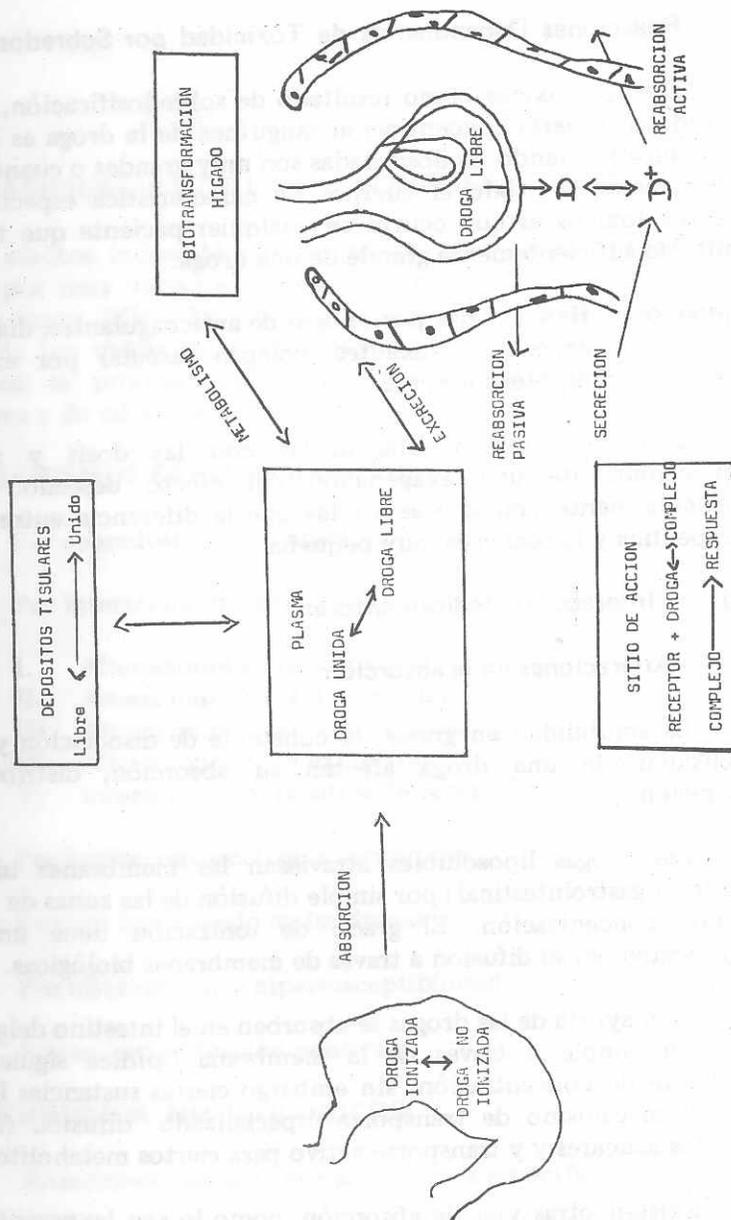
La solubilidad en grasas, la constante de disociación y el peso molecular de una droga afectan su absorción, distribución y excreción.

Las drogas liposolubles atraviesan las membranas biológicas (epitelio gastrointestinal) por simple difusión de las zonas de mayor a menor concentración. El grado de ionización tiene un efecto significativo en su difusión a través de membranas biológicas.

La mayoría de las drogas se absorben en el intestino delgado por difusión simple a través de la membrana lipídica siguiendo un gradiente de concentración, sin embargo ciertas sustancias lo hacen por el mecanismo de transporte especializado: difusión facilitada para los azúcares y y transporte activo para ciertos metabolitos.

Existen otras vías de absorción, como lo son las paranterales - dónde son necesarias ciertas condiciones para favorecer la absorción de las drogas, tales como solubilidad en el líquido intersticial, adecuada superficie de absorción y buena circulación local.

DESTINO DE LAS DROGAS EN EL CUERPO Y LOS SITIOS DE INTERACCION



La respuesta clínica a un medicamento puede ser alterada cambiando la velocidad o modificando la cantidad total de la droga absorbida. Si se altera la velocidad de absorción puede resultar que hayan niveles sanguíneos inadecuados; el pico máximo de la droga en la sangre puede retardarse, lo cual es un factor importante a tomarse en cuenta al sospechar alteraciones en la absorción. Y si se disminuye la cantidad total absorbida equivaldría a que se estuviera disminuyendo la dosis dada.

Los mecanismos que alteran la absorción de una droga a nivel gastrointestinal se han estudiado muy poco, sin embargo hay algunos de importancia clínica que vale la pena mencionar:

- Alteración del pH del lumen gastrointestinal: alteración en la absorción de warfarina cuando se da hidróxido de aluminio concurrentemente.
- La unión de una droga con otra en el tracto gastrointestinal: Quelación de la tetraciclina por metales divalentes o trivalentes como aluminio, calcio o magnesio, retardando significativamente la absorción del antibiótico; reducción de un 40 a 85 o/o de los niveles sanguíneos de oxitetraciclina, meticiclina y doxiciclina por quelación al administrar sulfato ferroso simultáneamente.
- Interacción con resinas que intercambian iones: la colestiramina administrada concomitantemente, disminuye los niveles plasmáticos de warfarina en forma significativa.
- Cambios en el movimiento peristáltico afectan la cantidad total de la droga absorbida: absorción incompleta y defectuosa de digoxina y tetraciclinas.
- El efecto anticolinérgico de algunas drogas puede disminuir el tiempo de vaciamiento gástrico y alterar la absorción de otras drogas: Trihexifenidil + Clorpromazina (combinación usada comúnmente en el tratamiento de pacientes psiquiátricos) el trihexifenidil disminuye significativamente los niveles plasmáticos de la clorpromazina por el mecanismo antes descrito.

- La prolongación del tiempo de vaciamiento gástrico disminuye la absorción de la penicilina y de la eritromicina, ya que éstas son degradadas en las condiciones ácidas del estómago.

## II. Alteraciones en la Distribución Tisular:

Las drogas, por cualquier vía que se administren llegan finalmente al plasma sanguíneo desde dónde se distribuyen a los diversos tejidos del organismo. Una vez llegadas al plasma se combinan en mayor o menor proporción con las proteínas, especialmente con la albúmina. La proporción droga-libre a droga-unida depende de las propiedades de la droga, del estado fisiológico del paciente y de la presencia de otras drogas en el tejido.

En general las drogas forman combinaciones reversibles con las proteínas del plasma por medio de enlaces electrovalentes, dipolares, de hidrógeno y de Van der Waals; y también de tipo irreversible por medio de enlaces covalentes con los grupos sulfhidrilos de las proteínas (metales pesados como mercurio, arsénico, etc.).

La fracción de la droga unida a la proteína es farmacológicamente inactiva, siendo activa únicamente la fracción libre.

Cuando dos o más drogas se dan a un paciente, la unión de una droga puede ser afectada por otra, especialmente si están unidas en los mismos sitios.

El desplazamiento de una droga de las proteínas del plasma motiva inicialmente un aumento de la droga libre en el plasma y secundariamente una concentración aumentada en los sitios de recepción. Debido a un nivel elevado de droga libre se aumenta la velocidad de eliminación porque hay más droga disponible para el metabolismo hepático y una concentración más alta se presenta para filtración glomerular.

Las alteraciones a la importante unión entre una droga y una proteína plasmática pueden causar efectos tóxicos severos o

respuestas inesperadas a la administración de una droga.

Ejemplos: El hidrato de cloral es metabolizado hacia ácido tricloroacético, sustancia que posee una fuerte afinidad por los sitios de recepción de la albúmina del suero, el cual desplaza a la warfarina; y ésta al estar libre en el plasma aumenta considerablemente su actividad lo que puede conducir a peligrosas hemorragias por prolongación del tiempo de protrombina.

Lo mismo sucede en el desplazamiento de coumarina de sus sitios de unión por la fenilbutazona.

También ha sido reportado que los salicilatos y las sulfanamidas desplazan de sus sitios de unión al metrotexate.

Las drogas que se unen fuertemente a la albúmina del suero son: la indometacina, el clofibrato, la difenilhidantoína, el hidrato de cloral, la fenilbutazona, la oxifenbutazona, los salicilatos, el diazóxido y las sulfonamidas.

Sería deseable para el médico tener la información respecto a cuales drogas tienen más capacidad de unión con la seroalbúmina y por ende cuales tienen potencia relativa de desplazamiento.

## III. Alteraciones en el Metabolismo:

La bio-transformación de las drogas ocurre por procesos enzimáticos intracelulares y da lugar a la formación de sustancias farmacológicamente activas o inactivas. Se lleva a cabo por medio de procesos de oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación o síntesis en la glándula hepática; el riñón interviene en los procesos de conjugación; los de hidrólisis también se llevan a cabo en menor escala en plasma sanguíneo y en el resto de los tejidos.

El retículo endoplasmático liso o fracción microsómica de las células hepáticas es el mayor sitio de bio-transformación de las drogas. Algunas drogas pueden alterar el metabolismo de otras estimulando las enzimas microsómicas responsables y por lo tanto

influir en la duración y la intensidad de acción de aquellas metabolizadas por los microsomas del hígado.

Ejemplos: El fenobarbital administrado simultáneamente con warfarina o coumarina disminuye los niveles plasmáticos y la actividad anticoagulante de estos agentes; y después, si se deja de administrar el barbitúrico pueden ocurrir hemorragias severas.

También existen drogas capaces de inhibir las enzimas de los microsomas hepáticos, con aumento de la potencia de diferentes fármacos: Algunos inhibidores de la MAO, como la pargilina, son capaces de inhibir también las enzimas que inactivan los barbitúricos, de manera que el tiempo de sueño que producen estos últimos se prolonga en forma manifiesta.

El cloranfenicol retarda la transformación metabólica de la tolbutamida, de la difenilhidantoína y del dicumarol. Dos gramos diarios de cloranfenicol elevan considerablemente los niveles séricos de dichas drogas.

#### IV. Alteraciones en la Excreción:

En general las interacciones que afectan la excreción renal de las drogas será significativa cuando ésta sea la ruta primaria de eliminación de una droga o de su metabolito activo.

Las bases débiles se excretan mejor en una orina ácida: quinidina, anfetamina, etc., mientras que los ácidos débiles (aspirina,

fenilbutazona) se excretan mejor en orina alcalina. La alteración del pH urinario puede alterar la vida media y la acción farmacológica de algunas drogas.

Drogas que alcalinizan la orina: Bicarbonato de sodio, acetazolamida, etc.

Drogas que acidifican la orina: Cloruro de amonio y bifosfato de sodio.

En base a este mecanismo la vida media de la anfetamina puede duplicarse cuando se aumenta el pH urinario de 5 a 8 con sus respectivas implicaciones tóxicas.

Otro mecanismo por el cual las drogas pueden interferir con la excreción renal es a nivel del epitelio del túbulo renal: Uso de probenecida.

#### V. Interacción en los Sitios de Recepción:

Los receptores de las membranas celulares están definitivamente involucrados en la acción de los medicamentos. Los agentes que antagonizan o facilitan la relación de una droga con su sitio de recepción a nivel celular pueden afectar correspondientemente la acción de otra droga. De tal suerte existen agonistas y antagonistas. Un agonista es una droga que se combina con receptores celulares y estimula una respuesta biológica.

Un antagonista es una droga que se combina con el mismo receptor pero no inicia una respuesta biológica. Antagonista competitivo es aquella droga que se combina con los mismos receptores pero puede ser desplazada por un exceso del agonista. Antagonista no competitivo es aquella droga que no puede ser desplazada por el agonista.

Ejemplos: La atropina, con más alta afinidad por los sitios de recepción que la acetilcolina, la desplaza de dichos sitios y disminuye los efectos colinérgicos; ésta acción bloqueadora puede revertirse por la administración de un inhibidor de la colinesterasa (como la neostigmina) que eleva los niveles de acetilcolina.

La tiroxina aumenta el efecto anticoagulante de la warfarina por unión no-competitiva a los receptores celulares.

Las drogas también pueden interactuar modificando las enzimas que bloquean la entrada o facilitan la salida de los compuestos activos en el sitio de acción.

Ejemplos: —La monoaminoxidasa (MAO) metaboliza las catecolaminas y cuando es inhibida se elevan los niveles de norepinefrina dentro de la neurona adrenérgica. Se almacenan grandes cantidades de norepinefrina y cuando actúan sustancias que estimulan su salida aparece una exagerada respuesta simpática. Es a través de este mecanismo que los inhibidores de la MAO como la fenelzina (Nardil) y la tranilcipromina (Parnate) producen cefaleas, crisis hipertensivas y arritmias cardíacas en pacientes que se encuentran bajo tratamiento con amins simpaticomiméticas como la amfetamina.

— Los antidepresivos tricíclicos como la desipramina y la amitriptilina inhiben la entrada de guanetidina a la neurona adrenérgica, inhibiendo así su efecto antihipertensivo.

#### c) Acciones Farmacológicas Secundarias:

Ninguna droga tiene un único efecto farmacológico, y una acción se llama efecto colateral cuando aparece y no se desea en el tratamiento de un paciente en particular. Estos efectos colaterales generalmente no pueden ser evitados pero pueden ser contrarrestados con otras medidas.

Ejemplos: En el tratamiento de la hipertensión se hace uso de gangliopléjicos, estas drogas no solo bloquean la sinapsis de los ganglios simpáticos sino que también bloquean la conducción en los ganglios parasimpáticos. El resultado es una constipación refractaria que puede contrarrestarse con la ayuda de laxantes para evitar que se desarrolle íleo en tales pacientes.

Algunas drogas, por sus efectos colaterales causan cambios desagradables y a veces peligrosos del balance hormonal.

Ejemplos: Manifestaciones de hiperfunción cortical se observan en

pacientes tratados con dosis límites de corticosteroides. Un efecto colateral más serio es la atrofia de la corteza adrenal después de la administración prolongada de esteroides. Algunas veces bajo la influencia de un leve stress puede presentarse una Crisis Adisoniana y poner en peligro la vida.

Modificaciones del medio interno pueden ocurrir también después de la inyección parenteral de líquidos, después del uso de diuréticos orales y después del uso excesivo de laxantes.

#### d) Uso Inadecuado de las Drogas:

Desafortunadamente un gran número de pacientes son admitidos en servicios médicos con reacciones adversas a drogas, no como resultado de una propiedad tóxica inherente a la droga o efecto de idiosincracia sino debido a uso impropio de la misma.

Un estudio de errores en la automedicación se resume en el siguiente cuadro:

CUADRO No. 1

ESTUDIOS DE ERRORES EN LA AUTOMEDICACION \*

Autores	Diagnóstico	No. de Pacientes	Pacientes con error o/o	Drogas Estudiadas	Tipo de Institución
Schwartz	Varios	178	59 26 **	Varias	Clínica Médica General
Mahaly	Varios	40	36 a 90	Varias	Universidad
Watkins et al.	Diabetes Mellitus	115	58	Insulina	Clínicas Metabólicas
		47	26	Hipoglucemiantes orales	" "
Latiolais y Berry	Med. General Cirugía Obstetricia Ginecología Psiquiatria Ap. Circulatorio Ojos, Oídos, nariz y garganta	180	42.8	Varias	Clínica Universitarias

\* Stewart R. B. y Cluff L. E.: Una revisión de los errores de medicación en pacientes ambulatorios, Clin. Pharmacol. Ther, 13: 463-468, 1972.

\*\* Errores serios

El problema del uso inadecuado de las drogas no se restringe únicamente a los pacientes ambulatorios. Hay múltiples estudios de errores en la administración de medicamentos a pacientes hospitalizados. La mayoría de estos errores se deben a omisión, pero también se han encontrado errores en el cálculo de la dosis y selección de la droga. En 1962 Barker y McConnell encontraron que la enfermera promedio cometía un error por cada seis medicamentos administrados.

e) Idiosincracia e hiper-susceptibilidad:

La idiosincracia es una respuesta anormal cualitativamente diferente a los efectos farmacológicos característicos de la droga. La hipersusceptibilidad consiste en una respuesta muy exagerada de un individuo a la dosis ordinaria de un medicamento; se trata pues, de una desviación cuantitativa de la respuesta normal. La idiosincracia y la hipersusceptibilidad tienen un origen genético que puede ser autosómico dominante, recesivo ó ligado al sexo.

Ejemplos: La primaquina, los antimaláricos, las sulfonamidas y la fenacetina pueden causar anemia hemolítica en 10 a 15 o/o de los hombres de raza negra, y en gente del medio oriente. Se ha demostrado la ausencia de una enzima ligada al sexo que protege a los glóbulos rojos: la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

También se sabe que hay diferencias en el patrón metabólico de la isoniacida, éstas han sido determinadas genéticamente. Hay acetiladores lentos y acetiladores rápidos (acetilación de la isoniacida por el hígado) y hay ciertos indicios que los primeros desarrollan más frecuentemente polineuritis que los segundos cuando reciben tratamiento con la droga.

Se puede producir apnea prolongada secundaria a una dosis normal de suxametonio en pacientes con bajo nivel de pseudocolinesterasa.

En el siguiente cuadro se presentan mecanismos y ejemplos de idiosincracia e hipersusceptibilidad a las drogas:

CUADRO No. 2

MECANISMOS Y EJEMPLOS DE IDIOSINCRACIAS A LAS DROGAS

Tipo de Anormalidad Farmacológica	Droga	Base Genética	Reacción	Modo de Transmisión Hereditaria
Metabolismo Insuficiente de la droga	Succinilcolina	Colinesterasa plasmática alterada	Apnea de larga duración	Autosómica autónoma
	Nitritos	Reductasa deficiente	Metahemoglobine-mia hereditaria	Autosómica recesiva
	Difenilhidantoína	Hidroxilación insuficiente	Toxicidad aumentada	Autosómica dominante
Hipersusceptibilidad	Isoniacida	Acetiltransferasa hepática deficiente	" "	Autosómica recesiva
	Nitritos	Hemoglobinas anormales (M y H)	Metahemoglobine-mia	Autosómica autónoma y recesiva
Efecto extraordinario	Barbitúricos	Sintetasa anormal	Porfiria	Ligado al sexo, autónomo
	Anestésicos	??	Hipertermia maligna	Autosómico dominante
Respuesta disminuida a una droga	Coumarina	??	Resistencia a la Warfarina	Autosómico dominante
	Vitamina B-12	Ausencia de factor intrínseco	Anemia perniciosa juvenil	??
	Midriáticos	??	Diferencias raciales en la efectividad de la droga	??
	Halopurinol y análogos	Pérdida enzimática	Gota	Ligado al sexo
Distribución anormal de la droga	Cobre	Deficiente ceruloplasmina	Enfermedad de Wilson	Autosómico recesivo
	Hierro	Hemosiderina aumentada	Hemocromatosis	??

f) Por Sobredosificación "relativa":

Una dosis que normalmente es adecuada, puede resultar excesiva bajo ciertas condiciones; esto se conoce como "sobredosificación relativa".

Ejemplos: Las drogas con excreción renal predominante deben ser dadas en dosis considerablemente más pequeñas a los pacientes con función renal insatisfactoria.

En un estado de hipoxemia como ocurre en el asma bronquial severa, en la anemia severa o en la cifoscoliosis, hay una acción aumentada de los narcóticos.

También puede ocurrir coma en pacientes con hipotiroidismo después de administrar pequeñas dosis de morfina.

Los procesos metabólicos inadecuados pueden ser temporales. La toxicidad del cloranfenicol, bien conocida en infantes prematuros está relacionada con una insuficiente detoxificación de la droga por el hígado inmaduro. Un defecto en la conjugación hepática del cloranfenicol debido a la falta de glucorinil-transferasa lleva a niveles altos de dicha droga pudiendo causar el peligroso colapso circulatorio conocido como el síndrome gris.

Una aumentada susceptibilidad a las drogas del organismo en crecimiento durante el primer trimestre del embarazo es una posibilidad que todo médico debe considerar detenidamente.

II. MECANISMOS INMUNOLOGICOS:

La patogénesis de las enfermedades producidas por reacciones inmunológicas a las drogas, no es diferente de las producidas por reacciones a otros antígenos, excepto que es influenciada por la administración, absorción, distribución, metabolismo, eliminación e inmunogenicidad de la droga responsable.

a) **Reacciones causadas por Anticuerpos:**

Cinco clases mayores de inmunoglobulinas comprenden los anticuerpos humanos responsables de las reacciones alérgicas, de hipersensibilidad y de inmunidad. Estas clases de inmunoglobulinas se denominan IgA, IgE, IgG, IgM e IgD. Las más importantes relacionadas a la alergia a las drogas y a otros antígenos del ambiente son IgE, IgG y la IgM, aunque también ha sido implicada la IgD en reacciones alérgicas a la penicilina.

En el cuadro a continuación se presentan algunas de las características de estas inmunoglobulinas y su probable relación con las diferentes reacciones alérgicas:

**CUADRO No. 3**

**CARACTERISTICAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS ASOCIADAS CON LA ALERGIA A LAS DROGAS**

Característica	IgE	IgG	IgM
Peso Molecular	200.00	150.000	900.000
Concentración normal en suero (Mg/100 ml.)	0.0005	12	2
Termolabilidad	---	---	---
Aglutinación de GB sensibilizados	---	---	---
Fijación del complemento	---	---	---
Atraviesa la Placenta	---	---	---
Reacción alérgica	Anafilaxis Urticaria	Enf. del suero Anemia Hemolítica. Trombocitopenia Bloqueo de anticuerpos Fiebre	Anemia Hemolítica Exantema Trombocitopenia

**ANAFILAXIS:** Es a menudo atribuida al anticuerpo droga-específico IgE (reagina, ssa). La IgE se une firmemente con la superficie de las células cebadas y los basófilos. La interacción del antígeno con la unión celular del anticuerpo específico IgE (citotrópico) desencadena la salida de histamina y otros mediadores químicos que actúan sobre el músculo liso y el tejido vascular. Estos mediadores son los responsables de las manifestaciones de una reacción anafiláctica. La anafilaxis también puede ser atribuida a agregados de antígeno con anticuerpo específico IgG en la cual no ocurre sensibilización ó unión del anticuerpo a la superficie celular. Sin embargo los agregados de antígeno pueden activar el sistema de complemento y permitir la salida de una anafilatoxina, un péptido capaz de liberar histamina de las células cebadas.

**ENFERMEDAD DEL SUERO:** La enfermedad del suero ha sido reconocida como una reacción alérgica a varias drogas así como a otros antígenos. Los complejos inmunes Antígeno-anticuerpo IgG son probablemente los responsables de esta reacción alérgica. La urticaria frecuentemente acompaña a la enfermedad del suero y parece que esta reacción alérgica es atribuible a complejo antígeno-anticuerpo IgE. La glomerulonefritis es un problema que acompaña ocasionalmente a la enfermedad del suero y aparece en pacientes que desarrollan esta reacción alérgica a drogas como la penicilina y la meticilina.

**MANIFESTACIONES CUTANEAS:** Estas manifestaciones de alergia a las drogas son variables y los mecanismos inmunológicos ó no inmunológicos de las mismas, en su mayoría, permanecen desconocidos. La urticaria está más relacionada con el anticuerpo específico citotrópico IgE y posiblemente con el anticuerpo IgG. Esta reacción está asociada con la salida de los mediadores químicos, tales como la histamina por los mismos mecanismos que ocurren en la anafilaxis. Los rashes morbiliformes o maculopapulares pueden atribuirse a complejos de antígeno o droga-anticuerpo IgM pero también pueden ser producidos por reacciones de hipersensibilidad retardada. El eritema multiforme y la púrpura anafilactoide de Henoch-Schönlein se acompañan a menudo de artralgias, fiebre y otras manifestaciones de la enfermedad del suero y pueden estar

relacionadas con complejos droga, o antígeno-anticuerpos específicos IgG, sin embargo no hay suficiente evidencia para establecer el mecanismo inmunológico de estas reacciones.

**MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS:** Las manifestaciones de reacciones a las drogas pueden atribuirse ya sea a mecanismos inmunológicos o no inmunológicos y estos no siempre son fácilmente diferenciados. La trombocitopenia, la anemia hemolítica y la agranulocitosis, sin embargo, han sido identificados como reacciones alérgicas a las drogas.

La **TROMBOCITOPENIA:** causada por drogas se ha asociado a la presencia de un factor antiplaquetario del suero que puede aglutinar las plaquetas del paciente in vitro en presencia de la droga. La interacción del sistema de complemento, la droga específica y el factor específico antiplaquetario del suero pueden también causar lisis plaquetaria.

La **ANEMIA HEMOLITICA INMUNOLOGICA** se ha asociado con reacciones a varias drogas y puede desarrollarse por cuatro diferentes mecanismos: 1) unión irreversible de una droga a las membranas de los glóbulos rojos, con la droga funcionando como un hapteno e induciendo una respuesta inmunológica, 2) los complejos de droga-anticuerpo pueden absorberse a los eritrocitos y causar hemólisis sin que la unión de la droga a la membrana del eritrocito sirva como un antígeno responsable; en este caso la droga ha tenido una afinidad primaria por el anticuerpo y el eritrocito se ve envuelto secundariamente, 3) alteración de la membrana del eritrocito por una droga, ej: Alfa metildopa ó ácido mefenámico que transforman al glóbulo rojo en autoantigénica; ó sea que estas drogas actúan sobre la membrana de los glóbulos rojos y pueden transformar una respuesta inmunológica que es la responsable de la anemia hemolítica autoinmune, 4) Unión inmunológica de las proteínas del plasma a los eritrocitos inducida por las drogas, ej: cefalotina.

La **AGRANULOCITOCIS** es una enfermedad inducida por drogas cuyos mecanismos inmunológicos todavía no han sido bien aclarados. En algunos casos aglutininas de los leucocitos se han encontrado en el suero de pacientes con agranulocitocis inducida por drogas, sugiriendo que las drogas pueden unirse a las membranas de

los leucocitos en la misma manera en que se unen con los eritrocitos y sirven como haptenos responsables de una respuesta inmunológica.

**FIEBRE:** Actualmente la fiebre es reconocida como un signo de las reacciones adversas a ciertas drogas; la fiebre puede ser atribuible a la acción terapéutica de una droga (reacción de Herxheimer), a un daño tisular inducido por drogas, a los efectos de una droga sobre el metabolismo tisular, a una vasoconstrucción inducida por drogas con disminución de la pérdida del calor y/o a la acción de drogas sobre el hipotálamo y a la contaminación por microorganismos pirógenos.

La patogénesis de la fiebre por drogas probablemente es la misma que en la mayoría de las otras causas de fiebre; está relacionada con la elaboración de pirógenos en los granulocitos y posiblemente de los linfocitos. Estos pirógenos endógenos ó leucocíticos actúan sobre los centros termorreguladores del cerebro para disminuir la pérdida de calor y causar elevación de la temperatura.

#### b) Reacciones Causadas Por Hipersensibilidad Celular Retardada:

**DERMATITIS DE CONTACTO:** Esta dermatitis es la manifestación clásica de las reacciones a las drogas atribuibles a hipersensibilidad retardada y algunos rashes ó fiebre también pueden ser atribuidos a este mecanismo inmunológico. No se conoce si la sensibilización de la piel se origina en la epidermis o en la dermis, pero la droga ó el compuesto químico probablemente se combina con un hapteno con las proteínas de la piel para inducir una respuesta inmunológica por las células T que drenan de los linfáticos.

Las células mononucleares o linfocitos son los que están principalmente relacionados con la producción de las manifestaciones de la hipersensibilidad retardada y se ven predominantemente la inflamación perivenosa que es característica de estas reacciones. La permeabilidad vascular aumentada es atribuible a la liberación de mediadores químicos de los linfocitos y de los macrófagos. En presencia de antígeno específico los linfocitos sensibilizados liberan una sustancia proteica conocida como el factor inhibitorio de los macrófagos, hay aumento de la multiplicación y la maduración las células mononucleares, hay actividad pinocitótica aumentada, hay cambios enzimáticos de los macrófagos y puede causar daño celular y muerte.

### CONCEPTOS OPERACIONALES:

- 1-) **AGONISTA:** Droga que se combina con los receptores y estimula una respuesta biológica debido a su afinidad y actividad intrínseca.
- 2-) **ANTAGONISTA:** Es una droga que se combina con el mismo receptor, pero que no inicia una respuesta biológica. Competitivo, cuando se combina con los mismos sitios de acción de la droga, pero puede ser desplazada por un exceso del agonista. No-competitivo, cuando sus efectos no pueden ser sobrepasados aumentando la concentración del agonista.
- 3-) **BIOTRANSFORMACION:** Son los cambios químico-metabólicos que sufren las drogas al ingresar al organismo por medio de procesos enzimáticos intracelulares dando lugar a la formación de metabolitos farmacológicamente activos ó inactivos.
- 4-) **EXCRECION:** Es el pasaje de las drogas desde la circulación hacia el exterior del organismo ó a conductos en comunicación con el exterior.
- 5-) **FARMACOCINETICA:** Es el estudio de las dosis de una droga y su duración de acción.
- 6-) **RECEPTORES:** Así se designan a las estructuras moleculares situadas en la superficie ó en el interior de la célula efectora con las cuales reacciona la droga para producir una respuesta determinada.
- 7-) **RECEPTORES SILENCIOSOS:** O receptores secundarios, son los sitios de unión que proveen las proteínas séricas y que no están directamente relacionados con la acción de una droga.

- 8-) **ACTIVIDAD INTRINSECA:** Es la propiedad de una droga de inducir estímulos al unirse con los receptores, lo que a su vez dará origen a las respuestas.
- 9-) **SINERGISMO:** Es el aumento de la acción farmacológica de una droga por el empleo de otra. Esto sucede cuando se trata de drogas de acción farmacológica similar.
- 10-) **REACCION ADVERSA A DROGAS (R.A.D.):** Efecto clínico adverso, local o sistémico, imprevisible en la mayoría de las veces, que se produce en un individuo que ingiere una ó más drogas.

## PRESENTACION DE RESULTADOS

**Estudio retrospectivo sobre diagnóstico de egreso más frecuentemente registrado y los 20 medicamentos más usados. Departamento de Medicina del Hospital Roosevelt. Enero-Febrero, 1977.**

### A. Estudio Retrospectivo:

En el cuadro No. 4, se presentan los diagnósticos de egreso más frecuentemente registrados en Hombres Adultos del departamento de Medicina del Hospital Roosevelt. Se puede notar la incidencia de enfermedades relacionadas con la intoxicación aguda y crónica por alcohol etílico que ocupan los cuatro primeros lugares de la tabla. También ocupan lugar importante las enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial, siguiéndole en importancia los problemas infecciosos ya sea pulmonares, gastrointestinales ó renales.

En el caso de Mujeres Adultas, Cuadro No. 6, predominan los problemas cardiovasculares, seguidos por problemas infecciosos pulmonares y renales. La intoxicación alcohólica aguda ó crónica no aparece como diagnóstico de egreso.

En los cuadros 5 y 7 aparecen los 20 medicamentos más usados en hombres y mujeres adultas respectivamente, dichos datos están relacionados con los diagnósticos de egreso que aparecen en los cuadros 4 y 6, y se puede apreciar que las indicaciones del uso de estos medicamentos concuerdan con el tipo de afección diagnosticada.

Sin embargo se pudo notar a través del estudio que de los 20 medicamentos comúnmente administrados, 15 producen reacciones adversas conocidas, las cuales se describen en las páginas 34 a la 37. De

estos 15 medicamentos 10 de ellos producen reacciones adversas severas y 6 medicamentos tienen un angosto índice terapéutico, ó sea que el margen de seguridad entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es muy pequeño.

Es de hacer notar que en ninguno de los casos registrados aparece el diagnóstico de reacción adversa a drogas como entidad clínica pese a que entre los medicamentos administrados a dichos pacientes, figuran varios que sí producen efectos clínicos adversos.

CUADRO No. 4

DIAGNOSTICO DE EGRESO MAS FRECUENTEMENTE REGISTRADO  
EN HOMBRES ADULTOS. HOSPITAL ROOSEVELT.  
ENERO-FEBRERO 1,977

Diagnóstico	No. de Casos	Porcentaje del total
Etilismo agudo y crónico	10	13.2
Cirrosis hepática	7	5.3
Gastritis exógena	7	5.3
Desnutrición crónica	7	5.3
Bronconeumonías	7	5.3
Hemorragia G.I. superior	6	4.5
Insuficiencia cardíaca	6	4.5
Desequilibrio hidroelectrolítico	6	4.5
Enfermedad péptica	6	4.5
Síndrome de abstinencia	5	3.8
Enterocolitis aguda	4	3.0
Hipertensión arterial	4	3.0
Fiebre tifoidea	3	2.3
Cor pulmonale	3	2.3
Síndrome de mala absorción	3	2.3
Celulitis	2	1.5
Infección urinaria	2	1.5
A.C.V.	2	1.5
Diabetes Mellitus	2	1.5
Otros	43	
<b>Total:</b>	<b>132</b>	

CUADRO No. 5

20 MEDICAMENTOS MAS USADOS EN HOMBRES ADULTOS  
HOSPITAL ROOSEVELT  
ENERO-FEBRERO 1,977

Medicamento	Número de Casos
Tiazidas	13
Maalox	13
Meprobamato	12
Acetoaminofén	10
Complejo B	10
Levadura de cerveza	10
Penicilina	9
Espironolactona	8
Furosemide	8
Digoxina	7
Yoduro de K	7
ASA	6
Vitamina K	5
Dicloxacilina	5
Leche de magnesia	5
Trimetoprin-sulfa	5
Kanamicina	5
Metildopa	4

CUADRO No. 6

DIAGNOSTICO DE EGRESO MAS FRECUENTEMENTE REGISTRADO  
EN MUJERES ADULTAS. HOSPITAL ROOSEVELT.  
ENERO-FEBRERO 1,977

Diagnóstico	No. de Casos	Porcentaje del total
Insuficiencia cardíaca	21	8.6
Neumonía y bronconeumonía	16	6.5
Infección urinaria	15	6.1
Enfermedad péptica	14	6.1
Hipertensión arterial	14	5.7
Enterocolitis aguda	10	4.0
Anemia	10	4.0
Desnutrición crónica	10	4.0
Parasitismo intestinal	9	3.7
Artritis reumatoidea	7	2.9
Bronquiectasias	6	2.5
Diabetes mellitus	6	2.5
Cefalea	5	2.0
Cardiopatía reumática	5	2.0
Cor pulmonale	5	2.0
Accidente cerebrovascular	5	2.0
DHE	5	2.0
Asma bronquial	4	1.6
Hernia diafragmática	4	1.6
Úlcera gástrica	4	1.6
Otros	68	27.9
<b>TOTAL</b>	<b>244</b>	

CUADRO No. 7

20 MEDICAMENTOS MAS USADOS EN MUJERES ADULTAS.  
HOSPITAL ROOSEVELT.  
ENERO-FEBRERO 1,977

Medicamentos	Número de Casos
Furosemide	43
Maalox	34
Penicilina Procaína	26
Diagoxina	21
A.S.A.	20
Yoduro de Potasio	18
Diazepán	16
Leche de Magnesia	15
Aminofilina	14
Meprobamato	14
Cedilanid	13
Cloranfenicol	13
Trimetoprin-sulfa	13
Ampicilina	12
Metildopa	10
Penicilina Cristalina	9
Sulfato Ferroso	8
Complejo B	8
Bicarbonato de Sodio	8
Jarabe de Codeína	8

MEDICAMENTOS MAS USADOS – REACCIONES ADVERSAS  
 DEPARTAMENTO DE MEDICINA.  
 ENERO-FEBRERO, 1977

Droga	Reacciones	Referencias
Espironolactona	Hiperkalemia, ginecomastía, debilidad generalizada y rash.	5, 9, 19
Sulfonamidas	Se pueden presentar reacciones alérgicas que incluyen rashes, fiebre, periarteritis nodosa, eritema nosodo y fotosensibilidad. También puede aparecer pancitopenia, leucopenia, agranulocitosis o trombocitopenia. Puede ocurrir toxicidad renal. Síntomas gastrointestinales como: náuseas y vómitos aparecen frecuentemente. Puede ocurrir anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G-6 Fosfato-Deshidrogenasa.	1
Dicloxacilina	Los síntomas alérgicos son similares a los que produce la penicilina; principalmente rash cutáneo, urticaria y fiebre.	1
Gentamicina	El efecto tóxico más importante de esta droga es a nivel del octavo par craneal, causando mareo, tinitus y pérdida de la audición. La nefrotoxicidad se manifiesta por oliguria, cilindros urinarios o nitrógeno ureico plasmático elevado; esto ocurre en el 20/o de los pacientes, más o menos. Las reacciones alérgicas son poco comunes.	1, 2, 4, 16, 34.
Kanamicina	Toxicidad similar a la gentamicina. Se ha	1, 34

Clorpramazina	Sequedad de la boca, visión borrosa, estreñimiento y bloqueo nasal. Reacciones de hipersensibilidad: Ictérica colestática, rashes, fotosensibilidad, eosinofilia y dermatitis de contacto. Alteraciones sanguíneas: agranulocitosis y leucopenia. Desórdenes endocrinos: alteraciones oculares; síndromes extrapiramidales: Distonía Parkinsoniana, diskinesia y akatisia. Hipotensión, taquicardia y desmayo.	1, 11, 20, 36,
Esteroides Adrenales	Síndrome de Cushing: cara de luna, joroba de búfalo, acné, debilidad muscular, hipertensión, osteoporosis, edema y leucocitosis. Infecciones de la piel pueden aparecer. Ulceración péptica. Euforia y psicosis. La presión intraocular aumenta. Hiperglicemia.	1, 14, 26
Penicilina G. Procaína	Las reacciones alérgicas incluyen anafilaxia, edema urticaria, enfermedad del suero, anemia hemolítica, fiebre y dermatitis exfoliativa. Puede ocurrir hepatitis colestática. Después de grandes dosis por vía intravenosa se produce anemia. La toxicidad en el SNC se manifiesta por crisis convulsivas y encefalopatía.	1, 24, 44
Furosemide	Náusea. Hipokalemia e hiperuricemia. Hipotensión ortostática. Dermatitis.	28, 43

Digital	Los efectos gastrointestinales incluyen náusea, vómitos y diarrea. Los digitales pueden producir casi todos los tipos de arritmias cardíacas, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, taquicardia auricular, taquicardia nodal, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, flutter auricular, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular; somnolencia, debilidad, irritabilidad. También se ha reportado ginecomastía. Efectos en el SNC: alucinaciones y desórdenes visuales.	1, 45
Aspirina	En el tracto gastrointestinal: dispepsia, erosión gástrica y hemorragia masiva. Salicilismo: alteraciones auditivas, confusión mental y sudoración. Reacciones de hipersensibilidad: asma, urticaria y angioedema.	1, 17, 27 40
Diazepán	Somnolencia, ataxia y resequedad de la boca.	3, 23, 28
Tiazidas	Rashes cutáneos y fotosensibilidad. Pancreatitis hemorrágica. Hipotensión ortostática. Hiperglicemia, hipokalemia, hiperucemia y gota.	1, 18, 37, 42
Metildopa	El efecto colateral más frecuente es la	1, 13, 8

sedación. También se han reportado hipotensión ortostática, bradicardia, bloqueo nasal y falla en la eyaculación. Ocurre fiebre y anemia hemolítica. Hay Coombs positivo en 10-20o/o de los pacientes que reciben la droga.

Acetoaminofén	Náusea y urticaria.	1
---------------	---------------------	---

## II

Estudio prospectivo de 20 pacientes con impresión clínica de Reacciones Adversas a Drogas (R.A.D.). Datos recabados en centros hospitalarios de las ciudades de Guatemala y Cobán A.V. Noviembre 1977 - Octubre 1978

### B. Estudio Prospectivo:

En la página 43 se describen los datos generales de la muestra de la población estudiada. Las impresiones clínicas y datos de anamnesis farmacológica de cada uno de los 20 casos estudiados que presentaban fuerte sospecha de R.A.D., se presentan en el cuadro 8. Se observa que 9 registros reportan como impresión clínica de ingreso, problemas de tipo cardiovascular; esto implica que los pacientes ingirieron dos ó más medicamentos, lo que se puede corroborar con el elevado número (19) de casos positivos a ingesta a medicamentos en los últimos 60 días. En ese mismo cuadro se registra el tiempo de evolución de la enfermedad actual que motivó la consulta y que varió de 24 horas a un año. Entre estas consultas se registraron seis casos de problemas infecciosos, de los cuales tres fueron infecciones del tracto urinario, para lo cual se administraron antibióticos aminoglicósidos.

La descripción del tipo de reacción adversa observada según el medicamento administrado se presenta en el cuadro 9. El seguimiento de estos casos se presenta en el cuadro 10; y esta misma información expresada en relación porcentual se presenta en el cuadro 11.

Del análisis de esta información se desprende lo siguiente:

- a-) El estudio de las reacciones adversas que se presentan en los pacientes debe de ser iniciado de inmediato debido a que en la mayoría de los casos se presentan de un modo súbito y su duración depende de la rapidez del tratamiento.
- b-) En la mayoría de los casos el tratamiento que contrarrestó la reacción adversa fue la omisión y/o disminución de la dosis del medicamento, lo que a su vez constituyó, para fines del presente estudio, un elemento adicional del diagnóstico;

- c-) Se determinó una relación inversa entre la duración y morbilidad de la reacción adversa con el tratamiento precoz a la misma;
- d-) Como en la mayoría de los estudios sobre reacciones adversas a drogas el mecanismo causal preponderante es la interacción medicamentosa.

Esto fue corroborado en el presente estudio en el cual siete casos, (35o/o) presentaron interacción medicamentosa. En estos casos se pudieron distinguir los siguientes tipos de interacción: alteraciones en la distribución tisular(2), alteraciones en la excreción(4) y alteraciones en los sitios de recepción(1).

- e-) También se encontraron como mecanismos importantes la sobredosificación (absoluta y relativa) y la hipersensibilidad de origen alérgico.

En el cuadro 12 se describen los factores individuales predisponentes que fueron observados en los pacientes bajo estudio. Es de hacer notar que:

- a-) Se registró un 30 o/o de reacciones adversas previas lo que en el universo de la población estudiada se considera alto;
- b-) Se observó que el estado patológico que presentaron más del 50 o/o de los casos estudiados afectó directamente uno ó más sistemas de la economía y esto hace más susceptible al organismo de que sufra un efecto clínico adverso secundario a la droga; y,
- c-) El estudio de la ingesta habitual y reciente de medicamentos evidenció un alto porcentaje de pacientes que ingieren medicinas.

En el cuadro 13 se presentan los resultados finales obtenidos al aplicar la escala de probabilidad del mecanismo responsable de la R.A.D. Se reconoce un alto grado de subjetividad en la determinación de dicho mecanismo. Se puede notar que el 70 o/o de los casos estudiados se clasificó dentro del grado de probabilidad de

mecanismo "Posible". Estos resultados evidencian las dificultades teóricas que se presentan en un estudio de esta naturaleza para dar un diagnóstico de certeza del mecanismo existente.

En la gráfica No. 2 se presenta el sitio del organismo dónde mas comúnmente aparecieron las reacciones adversas a drogas en este estudio.

En la página 51 se presenta la Ficha diseñada con el objeto de estimar la relación de causa-efecto entre la droga administrada y la reacción adversa estudiada, auxiliándose con el uso de los siguientes parámetros que permiten un mayor grado de objetividad.

Parámetros *	Explicación
1	Permite evaluar la posibilidad de que la droga sospechosa sea la causante de la R.A.D. explicable por la farmacocinética de la droga en el organismo humano.
2	Una reacción adversa previa a cualquier medicamento debe ser considerada como evidencia suficiente de predisposición a reacciones adversas por cualquier otra droga.
3	Nos proporciona un criterio científico sobre el tipo de reacción y el mecanismo por el cual se produce.
4	Toma en cuenta factores tales como: edad, estado clínico del paciente, ingesta habitual de medicamentos, estado de las funciones renal y hepática, sexo, algunas características raciales, enfermedades del tracto intestinal y algunas enfermedades hereditarias o adquiridas.
5	Es un parámetro útil porque se sabe que la administración simultánea de varias drogas provoca R.A.D. por uno de los mecanismos más frecuentes, como lo es la interacción.

- 6 La sobredosificación evidencia la posibilidad de un aumento del efecto farmacológico de la droga.
- 7 Especialmente útil cuando se administran medicamentos con una curva dosis-respuesta corta.
- 8 Aunque este parámetro no es de uso frecuente, es de gran valor cuando se registra su aparición.
- 9 Es un parámetro de frecuente aparición, especialmente por automedicación, sin excluir la posibilidad de errores del personal que administra medicamentos.
- 10 Está relacionado con 4 en lo que se refiere al estado terminal no se le da mucha consideración al riesgo de iatrogenia medicamentosa.

\*En orden de importancia relativa

En cada uno de los casos indicados la presencia ó ausencia de los parámetros en la ficha se representó con los signos (-) ó (+). A guisa de ilustración se explica como fueron operados en la ficha dos casos en los cuales uno (No. 4) si aparece diagnosticado como R.A.D. en el registro clínico hospitalario y otro (caso No. 12) en el que pasó inadvertida la R.A.D., y en el cual, el uso de esta ficha hubiera sido de utilidad para un diagnóstico adecuado.

#### Caso No. 4

Pte. de 21 años, sexo masculino, con diagnóstico comprobado de síndrome nefrótico; recibiendo tratamiento con Prednisona 90 mg. P.O. al día. Ingresó por presentar cambios de conducta, refiriendo cefalea, malestar general y adormecimiento de manos y pies de más o menos 2 días de evolución. Se efectuó una historia minuciosa sobre ingesta medicamentosa anterior y se encontró ingesta habitual de antiácidos (Maalox) e ingesta ocasional de anticonvulsivantes. La familia del paciente refirió que él siempre había tenido problemas de adaptación en el hogar y en la escuela; anteriormente había recibido consulta con médico psiquiatra por

problemas emocionales de tipo maniaco-depresivos. Durante su estancia hospitalaria presentó cambios de conducta que pueden ser calificados como psicóticos: desconexión de la realidad, desorientación en tiempo y espacio, conducta agresiva anormal, se extravió en dos ocasiones en el hospital y fuera de él. Su presión arterial se mantuvo elevada (150/100) y siguió con tratamiento antihipertensivo. Las pruebas de laboratorio evidenciaron albuminuria e hipercolesterolemia; la prueba de albúmina en orina de 24 horas dió el resultado siguiente: 300 mg.o/o.

Se disminuyó la dosis de prednisona gradualmente en un período de 15 días hasta llegar a 30 mg. P.O. al día; durante este proceso de disminución de la dosis el paciente presentó dos crisis de cambios de conducta con intervalos de 2 y 3 días y posteriormente los cambios de conducta desaparecieron totalmente y se le dió egreso en buenas condiciones.

#### Caso No. 12

Pte. de 62 años, sexo masculino, quién ingresó con diagnóstico de Hipertensión arterial, diabetes mellitus, infección urinaria e ictericia de etiología desconocida. El problema icterico de 4 días de evolución fué la principal causa de ingreso con el objeto de estudiar su etiología. Se hicieron estudios de laboratorio adicionales y de rayos X con el objeto de investigar posibles causas infecciosas o tumorales causantes de la ictericia ya que los datos de la historia no relevaban algún otro dato de significancia para ayudar al diagnóstico. Se procedió a efectuar una historia detallada de la ingesta de medicamentos en los últimos 60 días y se encontró el antecedente de ingesta de Clorpromazina en dosis usuales en los últimos 6 días. Los datos de laboratorio no fueron concluyentes para el diagnóstico, por lo que se decidió que la probable causa era el medicamento Clorpromazina y se omitió dando como resultado la desaparición de los síntomas. Se concluyó que la R.A.D. fué producida por el medicamento en cuestión por un mecanismo de hipersusceptibilidad. Los parámetros principales para esta conclusión se encuentran en la Ficha de evaluación de casos que estima la relación de causa a efecto entre la droga y la R.A.D. y son los siguientes: 1. Intervalo apropiado entre la droga y la reacción adversa, reacción adversa a drogas previa positiva, reacción adversa conocida y la administración de más de 6 medicamentos simultáneamente. Todo esto corroborado por la desaparición de los síntomas al omitir el medicamento y por la ausencia de otros resultados de laboratorio que orientarán el diagnóstico hacia otra etiología.

## DATOS GENERALES DE LA POBLACION ESTUDIADA

### 1. EDAD

Paciente de mayor edad: 76 años  
Paciente de menor edad: 12 años

### 2. SEXO

Sexo Masculino: 5  
Sexo Femenino: 15

### 3. TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD ACTUAL

Mayor tiempo: 12 meses  
Menor tiempo: 5 horas

### 4. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO EFECTUADO EN

Intrahospitalario: 15 casos  
Ambulatorio: 5 casos

**CUADRO No. 8**  
**DATOS DE AMNESIS FARMACOLOGICA, ESTUDIO PROSPECTIVO DE**  
**20 CASOS**

No.	Sexo	Edad (años)	IMPRESION CLINICA	Tiempo de evolución enfermedad actual	Ingesta de medicamentos (últimos 60 días)	Ingesta habitual de medicamentos	R.A.D. Previa
1	F	32	Insuf. cardíaca. Intoxicación digitalica ?	4 meses	+	+	+
2	F	19	Leucemia mieloide	3 meses	+	-	-
3	F	12	Púrpura trombocitopénica	5 meses	+	+	+
4	M	21	Síndrome nefrótico. Psicosis ?	1 año	+	+	+
5	F	50	Diabetes mellitus. Insuficiencia renal. Ataxia ? úlcera M.I.D.	1 año	+	+	+
6	F	17	Bocio simple. G II	1 mes	-	-	-
7	F	16	Aplasia medular. Leucosis ?	20 días	+	+	-
8	F	66	Tromboembolia. Fibrilación auricular. Hematuria.	5 días	+	-	-
9	F	70	Hipertensión arterial. Isquemia superepicárdica	2 días	+	+	+
10	M	35	Colapso pulmonar izquierdo. Intoxicación por barbitúricos	24 horas	+	+	-
11	F	76	Hipertensión arterial. Fx de fémur. Secuelas ACV tromboembólico. Diabetes mellitus	2 años	+	-	-
12	M	62	Hipertensión arterial. Diabetes mellitus. Infección urinaria. Ictericia	4 días	+	+	+
13	F	38	Insuficiencia cardíaca	4 días	+	-	-
14	F	63	Insuficiencia cardíaca. Fiebre reumática	2 meses	+	+	-
15	F	72	IRS. Infección urinaria. GECA. Diabetes M.	30 días	+	+	+
16	F	24	Hemorragia vaginal. Infección urinaria	4 meses	+	+	+
17	F	22	Amigdalitis. Ictericia	5 días	+	-	+
18	M	60	Bronconeumonía basal izquierda. DCA	2 días	+	+	-
19	F	50	Tromboflebitis M.I.I. Hipertensión. Obesidad.	8 días	+	+	-
20	M	58	Insuficiencia cardíaca. Insuf. coronaria	3 días	+	+	-

**CUADRO No. 9**  
**DESCRIPCION DEL TIPO DE REACCION ADVERSA OBSERVADA**  
**SEGUN MEDICAMENTO ADMINISTRADO**

No.	Sexo	Edad	Medicamento Administrado	Tipo de Reacción Adversa
1	F	32	Digital + Furosemide	Náuseas y vómitos por intoxicación digitalica secundaria a digital + hipokalemia.
2	F	19	Metroxate Intratecal	Convulsiones tónico-clónicas secundarias a meningitis química.
3	F	12	Metilprednisolona	Debilidad muscular en miembros inferiores como efecto colateral.
4	M	21	Prednisona	Estado psicótico secundario a toxicidad por sobredosis.
5	F	50	Gentamicina + Diazepán	Mareos, debilidad muscular, tinnitus y ataxia locomotriz por interacción medicamentosa.
6	F	17	Iodo radioactivo	Fiebre y rash eritematoso cutáneo generalizado por hipersensibilidad alérgica.
7	F	16	ASA + Dipirona	Cefalea, fatiga y agranulocitosis por efecto colateral y citotoxicidad.
8	F	66	Warfarina + Kanamicina	Hematuria debido a aumento del efecto anticoagulante por interacción medicamentosa.
9	F	70	Meperidina	Fiebre y rash cutáneo por hipersensibilidad alérgica.

No.	Sexo	Edad	Medicamento Administrado	Tipo de Reacción Adversa
10	M	35	Fenobarbital	Coma profundo debido a intoxicación por sobredosis
11	F	76	Insulina NPH	Coma hipoglucémico por sobredosis de insulina.
12	M	62	Clorpromazina	Ictericia colestática por hipersensibilidad. ?
13	F	38	Digital + Furosemide	Cefalea, náuseas y vómitos por intoxicación digital + hipokalemia.
14	F	63	Digital + Furosemide	Arritmia cardíaca por sobredosis de digital + uso de diurético dando hipokalemia.
15	F	72	14 medicamentos diferentes	Diarrea líquida moderada por trastornos de la motilidad intestinal como efecto colateral.
16	F	24	Ampicilina	Fiebre y rash cutáneo generalizado por hipersensibilidad alérgica.
17	F	22	Eritromicina (estolato)	Ictericia colestática por hipersensibilidad.
18	M	60	Penicilina Procaína	Rash cutáneo generalizado por hipersensibilidad alérgica.
19	F	50	Warfarina + Clofibrato	Hematuria debido a aumento del efecto anticoagulante por interacción medicamentosa.
20	M	58	Digoxina + propranolol	Bradicardia severa por interacción medicamentosa.

CUADRO No. 10  
SEGUIMIENTO DE CASOS EN EL ESTUDIO DE REACCIONES ADVERSAS

No.	Sexo	Edad	Reacción Adversa	Inicio	Duración del efecto	Tratamiento	Morbilidad R.A.D.	Resultado final	Mecanismo R.A.D.
1	F	32	Náuseas y vómitos	Gradual	2 días	Omisión medicamento	Moderada	Mejoría	Interacción
2	F	19	Convulsiones Tónico-clónicas	Tardío	3 días	Sintomático	Grave	Agravamiento	Irritación Local
3	F	12	Debilidad M. inferiores	Gradual	10 días	Omisión medicamento	Moderada	Curación	Efecto colateral
4	M	21	Estado psicótico	Gradual	24 días	Disminución de la dosis	Moderada	Mejoría	Sobredosis
5	F	50	Ataxia locomotriz	Gradual	5 días	Omisión medicamento	Moderada	Mejoría	Interacción
6	F	17	Fiebre y rash cutáneo	Súbito	8 días	Esteroides	Moderada	Curación	Alergia
7	F	16	Cefalea, fatiga y agranulocitosis	Gradual	6 meses	Omisión medicamento	Grave	Mejoría	Sobredosis, citotoxicidad
8	F	66	Hematuria	Súbito	5 días	Disminución de la dosis	Moderada	Curación	Interacción
9	F	70	Fiebre y rash cutáneo	Súbito	12 horas	Antihistamínicos	Leve	Curación	Alergia
10	M	35	Coma	Súbito	5 días	Diálisis peritoneal	Grave	Muerte	Sobredosis
11	F	76	Coma	Súbito	3 días	Omisión y Tx de sostén	Grave	Muerte	Sobredosis
12	M	62	Ictericia	Gradual	5 días	Omisión medicamento	Leve	Curación	Hipersusceptibilidad
13	F	38	Cefalea, náuseas y vómitos	Gradual	1 día	Omisión medicamento	Moderada	Mejoría	Interacción
14	F	63	Arritmia cardíaca	Súbito	2 días	Omisión medicamento	Moderada	Mejoría	Interacción
15	F	72	Diarrea moderada	Gradual	1 mes	Omisión medicamento	Moderada	Mejoría	Efecto colateral
16	F	24	Fiebre y rash cutáneo	Súbito	2 días	Omisión medicamento y antihistamínicos	Leve	Curación	Alergia
17	F	22	Ictericia colestática	Súbito	5 días	Omisión medicamento	Moderada	Curación	Hipersusceptibilidad
18	M	60	Rash cutáneo	Súbito	4 horas	Omisión medicamento y antihistamínicos	Leve	Curación	Alergia
19	F	50	Hematuria	Súbito	8 días	Omisión medicamento	Moderada	Curación	Interacción
20	M	58	Bradicardia severa	Súbito	1 día	Omisión medicamento	Grave	Mejoría	Interacción

**CUADRO No. 11**  
**RELACION PORCENTUAL DEL ESTUDIO DE SEGUIMIENTO**  
**DE CASOS**

MODO DE INICIO	DURACION DEL EFECTO		MECANISMO DE LA R.A.D.		MORBILIDAD DE LA R.A.D.						
	No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o					
Gradual:	7	35	Menos de 1 día:	2	10	Sobredosis:	4	20	Grave:	4	20
Súbito:	11	55	Menos de 1 sem.:	11	55	Interacción:	7	35	Moderada:	12	60
						Efecto colateral:	2	10			
Tardío	2	10	Más de 1 sem.:	7	35	Idiosincrasia:	0	0	Leve:	4	20
						Hipersusceptibilidad:	2	10			
						Error en la medicación:					
						Alergia:	4	20			
						Combinación:	1	5			
						Forma Farmacológica:	0	0			
Desconocido:	0	0									
						Otros:					

**CONTINUACION CUADRO No. 11**

TRATAMIENTO PARA CONTRARRESTAR LA R.A.D.	PELIGRO DE MUERTE	RESULTADO FINAL	
No. / o/o	No. o/o	No. o/o	
Omisión del medicamento:	Si: 7 35	Curación:	9 45
Tx. sintomático:	No: 13 65	Solo mejoría:	8 40
Otros Tx.:		Agravamiento:	1 5
Ninguno:		Muerte:	2 10
		Otro:	

**CUADRO No. 12**  
**FACTORES INDIVIDUALES QUE PREDISPONEN A UNA**  
**REACCION ADVERSA**

Edad	Sexo	Reacción adversa previa	Enfermedad sistémica subyacente	Daño renal o hepático	Ingesta de medicamentos (últimos 60 días)	Ingesta habitual de medicamentos
Más de 60 años-----	M = 5	Si = 6	Si = 11	Si = 2	Si = 19	Si = 13
40 a 60 años-----	F = 15	No = 14	No = 9	No = 18	No = 1	No = 7
12 a 40 años-----						

CUADRO No. 13

RESULTADOS OBTENIDOS AL APLICAR LA ESCALA DE PROBABILIDAD DEL MECANISMO

	No.	o/o
Probado	3	15
Posible	14	70
Dudoso	2	10
Desconocido	1	5

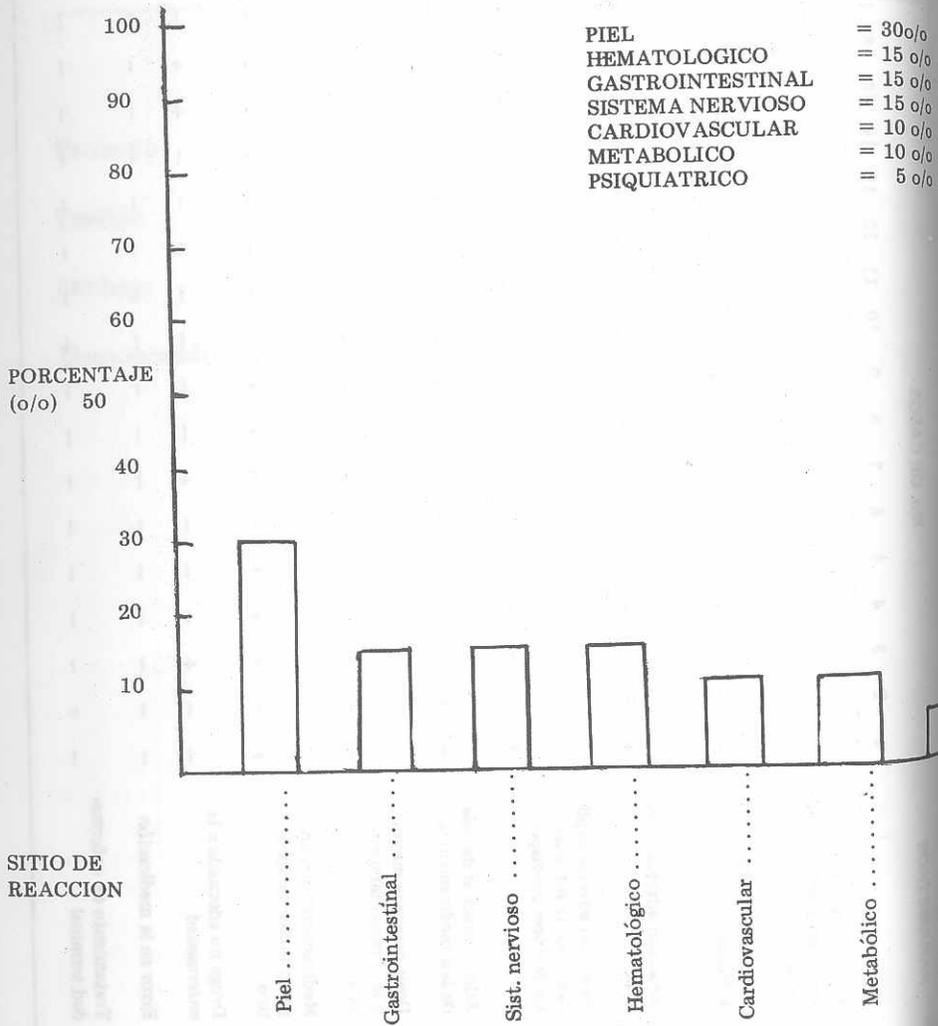
FICHA DE EVALUACION DE CASOS PARA ESTIMAR LA RELACION CAUSAL

PARAMETROS

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1 Intervalo apropiado entre droga y reacción adversa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
2 Reacción adversa previa a drogas	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-
3 Reacción adversa conocida	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4 Reacción adversa explicable por la suma de los factores predisponentes	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-
5 Administración de más de seis medicamentos	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
6 Dosis prescrita mayor que el rango terapéutico	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
7 Medicamento con an-gosto índice terapéutico	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+
8 Droga no adecuada a la enfermedad	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
9 Error en la medicación	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 Tratamiento de enfermedad terminal	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

GRAFICA 2

REACCIONES ADVERSAS A DROGAS DE ACUERDO AL SITIO DE REACCION EN EL ORGANISMO



DESCRIPCION DE CASOS DONDE NO SE ENCONTRO RELACION CAUSAL ENTRE LA DROGA ADMINISTRADA Y EL EFECTO OBSERVADO.

CASOS

1. Pte. de 19 años, sexo masculino con historia de ingestión de alcohol y de algunas "drogas" de varios días de evolución. Ingresó en estado de inconsciencia y posteriormente se descubrió traumatismo craneano, diagnosticándose fractura del temporal y hematoma subdural.
2. Pte. de 51 años, sexo masculino, tratado con Prednisona 10 mg. p.o. al día desde hacía 4 meses, por problema asmático; se ingresó con diagnóstico de neumonía lobar derecha, la cual cedió rápidamente al tratamiento con penicilina.
3. Pte. de 49 años, sexo femenino con diagnóstico bacilosκόpico de TB pulmonar, estaba siendo tratada con Isoniacida y estreptomycinina desde hacía 6 meses en forma ambulatoria. Consultó por tinte icterico en escleróticas. Las pruebas hepáticas efectuadas resultaron normales y el nivel de bilirrubinas en sangre resultó dentro de límites normales.
4. Pte. de 66 años, sexo femenino con enfermedad aterosclerotica había recibido tratamiento con antidepresivos. Ingresó inconsciente con sospecha de sobredosis de barbitúricos y antidepresivos, posteriormente se diagnosticó A.C.V.
5. Pte. de 47 años, sexo masculino, con historia de ingestión crónica de alcohol etílico. Había suspendido ingestión alcohólica desde hacía 3 semanas y recibió tratamiento con Clorpromazina 30 mg. P.O. al día. Sin ningún antecedente epiléptico fué llevado a la emergencia por presentar una convulsión tónico-clónica tipo gran mal la cual cedió sin recibir tratamiento médico. Estudios posteriores: EEG, Rayos X de cráneo, electrolitos séricos, glicemia y curva de la tolerancia a la glucosa resultaron dentro de límites normales. No se presentó ninguna otra convulsión durante el período de hospitalización.

6. Pte. de 38 años, sexo masculino, alcohólico crónico. Ingresó con historia de fiebre, ictericia, anorexia y debilidad generalizada de 3 días de evolución; recibió Tx con clorhidrato de tetraciclina 750 mg. P.O. al día por 3 días. Posteriormente se evidenció problema infeccioso hepático por microorganismos gram negativos (-).
7. Pte. de 60 años, sexo masculino, tratado con antidepresivo Isocarboxazida consultó por cefalea, vértigo y visión borrosa de 1 mes de evolución. Una historia más cuidadosa reveló trastornos de la agudeza visual. La corrección visual hizo que desaparecieran los síntomas.
8. Pte. de 54 años, sexo masculino, alcohólico crónico; no había ingerido alcohol desde hacía 6 meses. Recibió tratamiento con Metrodidazol 750 mg. P.O. al día por profilaxia de trichomoniasis; después de 3 días de tratamiento presentó cefalea, dolor abdominal y parestesias en manos y pies. Descontinuó el medicamento por 1 día y las molestias cesaron aún después de reiniciada la medicación.
9. Pte. de 26 años, sexo femenino, consultó por apareamiento de Rash cutáneo generalizado eritematoso y prurito asociado. La historia minuciosa y detallada no reveló antecedente de ingestión de drogas en los últimos 60 días. No se halló ninguna patología co-existente. La sintomatología de la paciente cedió con dosis usuales de antihistamínicos.
10. Pte. de 50 años, sexo femenino, con Tx ASA 1.5 gr. P.O. al día por problema bursítico en hombro derecho de 2 meses de evolución. Consultó por ardor epigástrico, enterorragia y no-alivio de los síntomas inflamatorios del hombro. El examen ano-rectal relevó la presencia de hemorroides sangrantes. Se omitió la aspirina y se infiltró el hombro con corticosteroides. Los síntomas desaparecieron.

## RESUMEN:

El presente estudio, realizado en tres hospitales del país, es un enfoque más del problema y pretendió encontrar mayor información mediante el análisis detenido de la historia clínica, de los datos de laboratorio y del seguimiento de los síntomas y signos clínicos que presentó el paciente mientras estuvo recibiendo medicamentos. Además se llevó el control del tiempo ocurrido entre el inicio de la ingesta del medicamento y el día en que apareció la reacción adversa.

Previamente se llevó a cabo un estudio retrospectivo de los medicamentos de uso frecuente en el servicio de Medicina del Hospital Roosevelt con el objeto de que posteriormente se pudieran hacer algunas comparaciones y deducciones importantes, por ej.: al analizar los medicamentos que se clasificaron como causa probable de reacción adversa a drogas en este estudio, se observó que 7 de ellos están dentro de los 15 medicamentos que siendo de uso corriente en medicina, son capaces de producir innumerables efectos adversos; esto equivale al 46.5 o/o de dichos medicamentos. Esto nos indica que generalmente se prescriben medicamentos "potentes", es decir con un límite angosto entre dosis terapéutica y dosis tóxica lo que los clasifica como drogas de "alto riesgo"; mientras mas potente sea un medicamento tiene más probabilidad de causar alteración en el medio interno del organismo humano, y por lo tanto producirán reacciones adversas con más frecuencia ya que la mayoría de los efectos adversos son una exageración de los efectos farmacológicos de determinada droga.

Se efectuó un estudio minucioso de 30 casos con sospecha de reacción adversa a drogas y de los cuales se concluyó que 20 resultaron positivos de acuerdo a un sistema especial de identificación diagnóstica y se descartaron 10 de estos casos de acuerdo al mismo sistema. Todos los pacientes estudiados fueron adultos que ingresaron al servicio de medicina de tres hospitales del país y otros pacientes ambulatorios de consulta a una clínica privada.

El modelo investigativo en este estudio evidencia múltiples factores en el fenómeno de la iatrogenia: en primer lugar la existencia de una variable biológica imprevisible que es la responsable de diferentes respuestas a iguales dosis del mismo medicamento en determinados pacientes; otra variable la constituye el estado clínico del paciente y otros factores predisponentes que condicionan la aparición de un efecto clínico adverso; en tercer lugar hay falta de conocimiento sobre tales reacciones y peor aún no existe una fuente de información actualizada respecto a las acciones, indicaciones y peligros de determinadas drogas. Los estudios científicos en los que tiene que basarse un médico se hallan casi exclusivamente en los libros de texto, otros estudios sobre drogas son aislados y poco concluyentes. Es evidente pues, la dificultad con que tropieza el médico y por ende el propio paciente, de encontrar información adecuada sobre productos farmacológicos. Y por último el error técnico y de procedimiento en la administración medicamentosa y el problema de alta automedicación.

En conclusión, nos permite distinguir dos aspectos principales

1) La existencia de factores condicionantes y determinantes interrelacionados entre sí, que dificultan el reconocimiento de reacciones adversas a las drogas. Con respecto a esto podemos distinguir el papel del médico, del paciente y el de la droga misma. El médico, bien sea por rutina, porque se ve compelido por un paciente que demanda medicamentos por el pago de sus servicios, ó aprehensivo ante la gravedad del estado clínico de un paciente, administra drogas sin dar mucho pensamiento a la posibilidad de una reacción adversa. A estas situaciones, por lo general se suma el desconocimiento que el médico pueda tener sobre los usos, indicaciones y peligros de determinada droga, ya que por lo general la información disponible al médico, depende casi exclusivamente de casas comerciales. En el caso del paciente, su actitud ante las medicinas es lo que determina en última instancia, que medicinas tomará, en que dosis y con que frecuencia. Dicha actitud está influida por condiciones socio-culturales, por la atención que el médico le brinda al paciente y por el impacto publicitario de las casas comerciales; y

2) La dificultad que existe en la práctica de identificar con un grado de certeza aceptable, el o los medicamentos que estén provocando reacción adversa.

La casuística del estudio no permite de por sí establecer estadísticamente la incidencia y la prevalencia de las reacciones adversas a drogas en este tipo de pacientes debido a lo pequeño de la muestra, sin embargo si establece la metodología para identificarlas y es una útil aproximación para el diagnóstico de tales casos.

## CONCLUSIONES

- 1o. La enfermedad medicamentosa es una causa frecuente de morbilidad en la práctica médica diaria. En el presente estudio en un 40 o/o de los casos la R.A.D. fué reconocida como entidad clínica, en el otro 60 o/o pasó desapercibida y no apareció en el listado de los problemas activos del paciente.
- 2o. En el estudio retrospectivo de casos, se encontró que 15 de los 20 medicamentos más comúnmente administrados producen reacciones conocidas; de estos 15, diez producen reacciones adversas severas y seis de ellos tienen un margen de seguridad muy pequeño.
- 3o. En el estudio prospectivo aparecen nueve medicamentos diferentes como causa de reacción adversa dentro de los 15 clasificados como de uso más frecuente en el hospital Roosevelt y que se sabe provocan reacciones adversas.
- 4o. Dentro de la complejidad y multicausalidad de la iatrogenia medicamentosa, el conocimiento de los factores predisponentes es de gran valor en el proceso de diagnóstico. La enfermedad sistémica subyacente, la ingesta previa y habitual de medicamentos y el antecedente de reacción adversa previa se sindicaron en el presente estudio, como los principales factores predisponentes.
- 5o. El mecanismo causal de la R.A.D. en un 35 o/o de los casos estudiados resultó ser la interacción medicamentosa, cifra que se considera alta.
- 6o. Se reconoce las limitaciones existentes en cuanto a las dificultades de tipo técnico para realizar diagnósticos más objetivos. Pese a su característica subjetiva, la ficha elaborada se considera de valor para lograr la mayor aproximación al

reconocimiento de las reacciones clínicas adversas, producidas por medicamentos.

## RECOMENDACIONES

1. La actitud del paciente hacia las medicinas determina a menudo que drogas tomará, cuan a menudo y en que dosis. Considero que todo médico debe tener en cuenta este aspecto e incrementar sus esfuerzos para proveer instrucciones más explícitas a los pacientes, acerca de las drogas que prescriben ó recomiendan.
2. Es importante darle énfasis al desarrollo e implementación de técnicas para determinar concentraciones sanguíneas de algunas drogas, con el fin de dosificar niveles tóxicos; especialmente aquellas drogas consideradas de alto riesgo o "potentes" o sea las que tienen una rápida curva de dosis-respuesta y que también tienen un angosto índice terapéutico.
3. Es imprescindible obtener información adecuada sobre las drogas "riesgo", es decir que cada médico debería conocer las acciones, indicaciones y peligros de las drogas que con más frecuencia producen efectos clínicos adversos, Ej: antineoplásicos, hipoglicémicos, anticoagulantes, antihipertensivos, etc.
4. Como regla general el número de drogas administradas a un paciente va paralelo a la gravedad del estado clínico, esto aumenta la probabilidad de que se presente una reacción adversa. Se recomienda muy especialmente que en pacientes muy enfermos se restrinja el número de drogas administradas a sólo aquellas absolutamente necesarias para el manejo del paciente.
5. Para todo médico que controla pacientes, es de primordial importancia que a través de una minuciosa historia farmacológica se dé cuenta de reacciones adversas previas, hábitos de ingestión de drogas y de las drogas que con

prescripción médica o sin ella se encuentre tomando el paciente. Esto lo ayudará a evitar en alguna medida algún efecto desfavorable causado por alguna variable genética o por interacción medicamentosa.

6. Considero que la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos debe involucrarse en programas científicos tendientes a proveer información a médicos, farmacólogos y terapeutas acerca de nuevas drogas y nuevos productos farmacéuticos introducidos al mercado, evaluando objetivamente la evidencia del valor de las drogas, sus limitaciones, el grado de seguridad y su uso adecuado.
7. La necesidad del rol profesional que juega un experto entrenado en medicamentos se ilustra en la complejidad del proceso de la reacción adversa que incluye administración de muchas drogas diferentes a pacientes con diversas enfermedades, quienes tienen diferentes grados de predisposición a efectos farmacológicos ó inmunológicos.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Hospital Formulary Service. Washington, D.C. American Society of Hospital Pharmacists, 1972.
2. Arcieri, G.M., Falco, F.G. Smith, H.M., and Hobson, L.B.: Clinical Research Experience with Gentamicin. *Med. J. Aust.*, 1:30-34, 1970.
3. Ban, T.A.: The Benzodiazepines-Part II *Appl. Ther.*, 9: 677-680, 1967.
4. Boxerbaum, B., Pittman, S., Doershuk, C.F., Stern, R.C., and Matthews, L.W.: Use of Gentamicin in children with Cystic Fibrosis. *J. Infect. Dis.*, 124, Suppl.: 293-295, 1971.
5. Clark, E.: Spironolactone Therapy and Gynecomastia. *J.A.M.A.*, 193: 163-164, 1965.
6. Cluff, Leighton E., Caranasos. George J., and Stewart, Ronald B.: Clinical Problems with Drugs. Philadelphia, W.B. Saunders. 1975.
7. Cluff, Leighton E.: Reacciones a Fármacos. En *Medicina Interna de Harrison*. Cuarta Edición. Tomo I. pág. 415. La Prensa Médica Mexicana. 1973.
8. Coull, D.C., Crooks, J., Davidson, J.F., Gallon, S.C., and Weir, R.D.: A method of monitoring drugs for adverse reactions: I. Alphamethyldopa and Hemolytic Anemia. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 3: 46-50, 1970.
9. Crane, M.G., and Harris, J.J.: Effect of Spironolactone in Hypertensive patients. *Am. J. Med. Sci.*, 260: 311-330, 1970.

10. D'Arcy, P.F., and Griffin, J.P.: *Iatrogenic Diseases*. London. Oxford University Press, 1972.
11. De Wied, D.: Chlorpromazine and Endocrine Function. *Pharmacol. Rev.*, 19: 251, 1967.
12. Díaz Castañeda, Carlos Leonel: Uso de Hipnóticos en pacientes con intoxicación alcohólica. Trabajo de Tesis. Facultad de Ciencias Médicas. USAC. Guatemala, 1975.
13. Dollery, C.T.: Methyldopa in the treatment of hypertension. *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 8: 278-289, 1975.
14. Drug Surveillance Program: Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 13: 694-698, 1972.
15. Epstein, Henry F.: *Drug Idiosyncracies*. Mimeografiado. U.S.A. 1977.
16. Falco, F.G.: Review of Bacteriology and practical studies and Clinical Pharmacology of Gentamicin sulfate. *Ther. Umsch. Suppl.*, 1: 8-16, 1969.
17. Girard, J.P., Hildebrandt, F., and Faure, H.: Hypersensitivity to aspirin and Clinical and Immunological studies. *Helv. Med. Acta.*, 35: 86-95, 1969.
18. Goldner, M.G., Zarowitz, H. and Akgun, S.: Hyperglycemia and glycosuria due to Thiazide derivatives administered in Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* 262: 403-405, 1960.
19. Herman, E., and Raod, J.: Fatal Hyperkalemic paralysis associated with spironolactone. *Arch. Neurol.* 15: 74-77, 1966.
20. Johnson, A.W.: Chlorpromazine ocular toxicity. *N.C. Med. J.*, 28:474-476, 1967.
21. Karch, Fred E. *Adverse Drug Reactions*. Clin. Pharmacol. and Ther. Volume 19. Number 5 Part 1. Rochester N.Y. 1976.

22. Karch, Fred E., and Lasagna, Louis: Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. and Ther.* Volume 21, Number 3 Rochester N.Y. 1977.
23. Knott, D.H., and Beard, J.D.: A study of drugs in the management of chronic alcoholism. *G.P.*, 36: 118-123, 1967.
24. Levine, B., and Redmond, A.: Immunochemical mechanisms of penicillin-induced Coombs'positivity and hemolytic anemia in man. *Int. Arch. Allerg.*
25. Litter, Manuel: *Compendio de Farmacología.* Argentina, 1973.
26. Marx, F.W., and Barker, W.F.: Surgical results in patients with ulcerative colitis treated with and without corticosteroids. *Am. J. Surg.*, 113: 157-164, 1967.
27. Max, M., and Menguy, R.: Influence of Adrenocorticotropin, cortisone, aspirin and phenylbutazone on the rate of exfoliation and the rate of renewal of gastric mucosal cells. *Gastroenterology*, 58:329-336, 1970.
28. McKensie, I.F.C., Fairley, K.F. and Baird, C.W.: A Clinical trial of furosemide. *Med. J. Aust.*, 53: 879-886, 1966.
29. Nelson, Waldo E., Vaughan, Víctor C. y McKay, R. James.: *Tratado de Pediatría.* Tomo I. Salvat Editores S.A. Barcelona, 1973.
30. Okihiro, M.M.: Neurological complications of antibiotic therapy. *Clin. Proc.* 34:18, 1968.
31. Okun, D.E.: Drug Induced renal diseases. *Practitioner*, 201: 461, 1968.
32. Pannekoek, J.H.: Insulins, Glucagon, and oral Hypoglycaemic Drugs. In Meyler, L., and Herxheimer, A., Eds., *Side Effects of Drugs.* Excerpta Medica Foundation, Vol. 7, Amsterdam, 1972.

33. *Physicians' Desk Reference.* 32 Edition, 1978.
34. Piril'a, V., Forstrom, L., and Rouhunkoski, S.: Twelve years of sensitization of neomycin in Finland, report of 1760 cases of sensitivity to Neomycin and/or Bacitracin. *Acta Derm. Venereol.*, 47: 419-425, 1967.
35. Plum, Fred: *Tratamiento de la Intoxicación Medicamentosa aguda.* En Beeson, Paul B. y McDermott, Walsh., *Tratado de Medicina Interna de Cecil-Loeb.* Decimotercera edición. México, 1972.
36. Raskin, A.: High dosage chlorpromazine alone and in combination with an antiparkinsonian agent (procyldine) in the treatment of hospitalized depressions. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 147: 184-195, 1968.
37. Remenchik, A.P., Miller, C., Talso, P.J., and Wulloughby, E.O.: Depletion of Body potassium by piuretics. *Circulation.* 33: 796-801, 1966.
38. Rickels, K. Gratch, M.I., Gray, B.M., Lanquer, K.G., Parish, L.C., Rosenfield, H., and Whalen, E.M.: Benzoctamine and Chlordiazepoxide in Anxious outpatients: a collaborative study. *Dis. Nerv. Syst.* 33: 512-522, 1972.
39. Smith, J.N., Seidl, L.G. and Cluff, Leighton E.: Studies on the epidemiology of adverse Drug reactions: V. clinical factors influencing susceptibility, *Ann. Intern. Med.*, 65: 629, 1966.
40. Swineford, O., and Bray, E.: Aspirin and the F.D.A. a critical review of the aspirin problem. *Va. Med. Mon.* 98: 128-132, 1971.
41. VanOmmen, Ray A.: Untoward effects of antimicrobial agents on major systems, the medical clinics of North America. Vol. 58, No. 3 pages 465-477, 1974.
42. Wenger, J., and Gross, P.R.: Acute pancreatitis related to

hydrochlorotiazide therapy. *Gastroenterology*, 46: 768, 1964.

43. Wertheimer, L., Tinnerty, F.A. Jr., Berco, B.A., and Hall, R.H.: Furosemide in essential hypertension. A statistical analysis of three double-blind studies. *Arch. Intern. Med.*, 127: 934-938, 1971.
44. White, J.M., Brown, D.L., Hepner, G.W., and Wordlledge, S.M.: Penicillin Induced Haemolytic Anemia. *Br. Med. J.*, 3: 26-29, 1968.
45. Zinn, W.J.: Side Reactions of Heparin in clinical practice. *Am. J. Cardiol.*, 14: 3638, 1964.

## ANEXOS

## 1.- Datos Generales:

Nombre _____	Peso _____
Sexo _____	Fecha _____
Edad _____	R. Médico _____

## 2.- Impresiones Clínicas Diagnósticas:

-	-
-	-

## 3.- Resumen Historia Enfermedad Actual:

--

## 4.- Anamnesis de Medicamentos:

## a) Ingesta de medicamentos en los últimos 60 días

Medicamento	Dosis	Fecha

## b) Ingesta habitual de Medicamentos

	SI	NO	IGNORA	COMENTARIOS
Analgésicos				
Antigripales				
Antiácidos				
Laxantes				
Tranquilizantes				
Vitaminas				
Hipnóticos				
Alcohol				
Cigarrillos				
Otros				

## c) ¿Ha ingerido algunos de estos medicamentos?

	SI	NO	IGNORA	COMENTARIOS
Anticoagulantes				
Anticonvulsivos				
Antieméticos				
Anticonceptivos				
Corticoides				
Antibióticos				
Digitálicos				
Hipotensores				
Hormonas				
Sulfas				

## d) ¿Ha tenido alguna reacción adversa a medicamentos?

--

## ANEXO No. 2

## REACCIONES ADVERSAS A DROGAS

- 1.- Reacción adversa (signos y/o síntomas) \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
- 2.- Droga causal más probable \_\_\_\_\_
- 3.- Otras \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
- 4.- Fecha de aparición de R. A. \_\_\_\_\_
- 5.- Días de tratamiento en que apareció la R. A. \_\_\_\_\_
- 6.- Duración de la R. A. \_\_\_\_\_
- 7.- Tratamiento para contrarrestar la R. A. \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
- 8.- Mecanismo de la R. A.
- |                        |                     |
|------------------------|---------------------|
| Idiosincrasia _____    | Sobredosis _____    |
| Intolerancia _____     | Forma farm. _____   |
| Alergia _____          | Citotoxicidad _____ |
| Efecto colateral _____ | Desconocido _____   |
| Interacción _____      | Otros _____         |
- 9.- Probabilidad del Mecanismo
- |                   |
|-------------------|
| a) Probada _____  |
| b) Probable _____ |
| c) Posible _____  |
| d) Dudosa _____   |
- 10.- Gravedad de la R. A.
- |             |                |
|-------------|----------------|
| Letal _____ | Moderada _____ |
| Grave _____ | Leve _____     |
- 11.- Resultado final \_\_\_\_\_
- 12.- Factores Predisponentes \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

## ANEXO No. 3

## FICHA COMPLEMENTARIA DE EXAMENES DE LABORATORIO

FECHA																				
-------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ANALISIS HEMATOLOGICO

Coombs																				
Hemoglobina g%																				
Hematócrito %																				
Leucocitos /mm <sup>3</sup>																				
Plaquetas /mm <sup>3</sup>																				

ANALISIS BIOQUIMICOS

Glicemia mg%																				
Uricemia mg%																				

FUNCION HEPATICA

Bilirrubina directa (mg%)																				
Bilirrubina total (mg%)																				
T. de Protrombina (seg)																				
Transaminasas Pirúv. (U.K.)																				
" oxalo acéticas (U.K.)																				
Fosfatasas alc. (U.B.)																				
Proteinemia g%																				
Bromosulfaleína (% ret)																				
Amonio sanguíneo (ug %)																				

FUNCION RENAL

Nitrógeno ureico (mg %)																				
Creatininemia (mg%)																				
Na <sup>+</sup> plasmático (m Eq/ltr)																				
K <sup>+</sup> plasmático "																				
pH sanguíneo																				
CO <sub>2</sub> total																				

ANEXO No. 4

FICHA DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES

NOMBRE DEL PACIENTE

Ficha Clínica N°

Medicamentos	Fecha												
1.													
Dosis													
2.													
Dosis													
3.													
Dosis													
4.													
Dosis													
5.													
Dosis													

OBSERVACIONES:

*E. Castillo A.*

Br. Edgar Castillo Armas

*Mario Vargas*  
Asesor  
Dr. Mario Vargas Cordón

*Mario Moreno*  
Revisor  
Dr. Mario Moreno Cámara

*Julio de León*  
Director de Fase III  
Dr. Julio de León Méndez

*Raúl Castillo Rodas*  
Secretario General  
Dr. Raúl Castillo Rodas

Vo.Bo.

*Rolando Castillo M.*  
Decano  
Dr. Rolando Castillo M.