

PROGRAMA REGIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES.

MÉTODOS EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Programa Desarrollo de Servicios de Salud
Organización Panamericana de la Salud
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

ENERO 1992

Fragmento Transcrito del libro mencionado mas arriba

CAPITULO 14 Página 330

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Claudio A. Naranjo y Usoa E. Busto

INTRODUCCIÓN

Todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos dañinos. Si bien algunos de estos efectos adversos se detectan durante los estudios preclínicos (*en animales*), otras formas de toxicidad más grave pero relativamente infrecuente, sólo se hacen aparentes cuando el medicamento se administra a un gran número de pacientes por un período prolongado de tiempo. La detección precoz y la evaluación de las reacciones adversas a los medicamentos es cada vez más importante.

Los efectos tóxicos de los medicamentos se han observado desde los tiempos en que los seres humanos usaron por primera vez diferentes sustancias como medicinas. Se hace referencia a estos efectos tóxicos en los escritos de varios médicos famosos de la antigüedad. Hipócrates por ejemplo, (1460 A.C.) instruyó a sus estudiantes y colegas médicos que "lo importante es no dañar", obviamente una referencia a los riesgos potenciales de los remedios de ese tiempo. Ocasionalmente, observadores astutos como **Voltaire**, en su obra "**El Médico a Palos**" han expresado dudas acerca del uso adecuado de los medicamentos por parte de los médicos ("**Ellos prescriben medicamentos de los que saben poco a pacientes de los que saben nada**"). El balance entre los efectos beneficiosos y tóxicos de los medicamentos ha sido una continua preocupación a medida que la medicina ha progresado. Aún más, el interés por la detección y prevención de las reacciones adversas graves a los medicamentos, se acentuó después de que ocurrió el desastre de la talidomida, en 1961.

En ese año aumentó súbitamente el nacimiento de niños con un tipo de deformidad conocido como focomelia o micromelia. Médicos observadores sospecharon que el desarrollo de estas anomalías podría estar asociado con un medicamento antiemético nuevo y presumiblemente seguro, la talidomida, prescrito a las madres de estos niños durante el primer trimestre del embarazo, cuando las extremidades del feto se están formando y desarrollando.

Estudios caso-control establecieron que la talidomida era, en efecto, el factor responsable de las deformidades. Todos estos eventos llevaron a la reevaluación de la metodología para estudiar efectos adversos y de las regulaciones aplicadas a la investigación de la seguridad de los medicamentos nuevos. Como consecuencia, en varios países, se establecieron requisitos más estrictos, con el objeto de mejorar la detección de toxicidad grave antes de que un medicamento se administrara a los seres humanos. En años recientes, ha habido avances en el conocimiento sobre el diagnóstico, la evaluación, los mecanismos, los tratamientos y la prevención de las reacciones adversas a los medicamentos. En este capítulo revisamos los avances más relevantes.

DEFINICIONES, MECANISMOS Y CLASIFICACIÓN

Una reacción adversa a un medicamento se define como todo efecto nocivo que éste ocasiona que no es deseado por el médico que lo prescribió y se presenta en pacientes que lo han recibido en dosis administradas con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico.

La gravedad de una reacción adversa a un medicamento se clasifica generalmente como leve, moderada, severa o letal. Las definiciones de esos términos son las siguientes:

Leve: no necesita antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización.

Moderada: requiere de cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante de la reacción.

Grave: constituye una amenaza para la vida del paciente, requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa.

Letal: contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

La evaluación y clasificación adecuadas de las reacciones adversas a medicamentos requiere del conocimiento de los mecanismos por los cuales se producen tales reacciones. Las reacciones adversas a los medicamentos son el resultado de una interacción entre el medicamento administrado y algunas características, inherentes o adquiridas, del paciente y que determinan el patrón individual de respuesta a los medicamentos. De esta manera, algunas reacciones están determinadas principalmente por el medicamento (características físico-químicas y farmacocinéticas, formulación, dosis, frecuencia y vía de administración), y en otras, ambas variables-el paciente y el medicamento-son importantes.

Las reacciones adversas a los medicamentos pueden estar relacionadas con la dosis (**reacciones dosis-dependientes**), como por ejemplo la depresión del sistema nervioso central por sedantes hipnóticos. Este es el tipo de reacción más común (el 95% de los casos aproximadamente). En estos casos la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas son directamente proporcionales a la dosis administrada y por tanto se pueden prevenir y/o tratar mediante un ajuste en la dosis de acuerdo a la necesidad y tolerancia del paciente. En algunos de estos casos, una falla en la eliminación renal del medicamento, secundaria a enfermedad renal (como en el caso de medicamentos como la metformina, que se excretan predominantemente por vía renal) o la presencia de disfunción hepática (en el caso de medicamentos que se excretan fundamentalmente por biotransformación hepática) pueden contribuir al desarrollo de toxicidad. Las reacciones adversas a los medicamentos pueden representar una extensión del efecto farmacológico de un medicamento o una toxicidad inesperada causada por el medicamento y/o sus metabolitos. Estas reacciones son usualmente predecibles a partir de experimentos toxicológicos en animales.

Otras reacciones adversas a medicamentos no están relacionadas con la dosis (**reacciones dosis-independientes**). Estas reacciones son menos comunes (menos de 5% de los casos) y se deben a un incremento en la susceptibilidad del paciente. La reacción adversa se manifiesta como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente a los medicamentos, y puede ser causado por una variante farmacogenética o una alergia adquirida. La mayoría de las reacciones determinadas por factores farmacogenéticos se detectan solamente después que el paciente ha estado expuesto al medicamento y por lo tanto, son difíciles de prevenir antes de la primera administración del medicamento. Un ejemplo de toxicidad determinada genéticamente es la polineuropatía causada por isoniacida, un medicamento que se biotransforma principalmente por acetilación. Existe una amplia variación individual en la velocidad de acetilación para isoniacida y otros medicamentos. Dentro de una misma población existe una separación clara en dos grupos diferentes, los acetiladores lentos y los rápidos, dependiendo esto de la actividad de la enzima N-acetiltransferasa hepática. Los efectos neurotóxicos de la isoniacida son más comunes en los acetiladores lentos. Una vez que la reacción ocurre y se ha determinado el fenotipo del paciente, la mayoría de las reacciones causadas genéticamente se pueden prevenir evitando la administración del medicamento al individuo susceptible.

Tabla 14.1

Tipos de reacciones adversas a los medicamentos (RAM)

	Dosis Dependientes	Dosis Independiente
Naturaleza de la anormalidad	Cuantitativa	Cualitativa
¿Es la RAM predecible?	Si	No
En presencia de disfunción hepática y/o renal	Aumento de la toxicidad dependiendo de la vía de eliminación del medicamento en cuestión	No está afectada
Prevención	Ajuste de la dosis	Evitar el uso
Tratamiento	Ajuste de la dosis	Discontinuar la administración
Mortalidad	Usualmente baja	Usualmente alta

La identificación de una reacción adversa como dosis dependiente o no, permite tomar decisiones prácticas con relación al tratamiento del individuo afectado y/o la prevención de las reacciones. Las características principales de estas reacciones se resumen en la Tabla 14.1.

Las reacciones **alérgicas o de hipersensibilidad** se han clasificado en cuatro tipos clínicos principales: tipo 1 (anafilácticas); tipo 2 (citotóxicas); tipo 3 (mediadas por complejo inmune); tipo 4 (mediadas por células).

Las reacciones **tipo 1** o reacciones de hipersensibilidad inmediata comprenden la interacción del alérgeno (el medicamento) con anticuerpos del tipo IgE, que se encuentran en la superficie de los basófilos y mastocitos resultando en la liberación de mediadores químicos tales como la histamina, la sustancia de reacción lenta de anafilaxis, las cininas y las prostaglandinas, lo que produce vasodilatación capilar, contracción del músculo liso y edema. Una reacción tipo 1 puede limitarse a producir eritema y pápulas cutáneas o, por el contrario, resultar en una reacción anafiláctica sistémica, con amenaza para la vida del paciente (caracterizada por choque y/o broncoconstricción), asma o edema angioneurótico. Reacciones anafilácticas pueden ocurrir después de la inyección de penicilina u otros antimicrobianos. Hasta un 25% de los pacientes asmáticos pueden presentar intolerancia a la aspirina, la cual puede producir broncoespasmo severo. El edema angioneurótico inducido por medicamentos puede ocurrir después de administrar la combinación de medicamentos trimetoprim/sulfametoxazol.

Las reacciones **tipo 2** consisten en reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células (por ejemplo, glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas), produciendo lisis de la célula. Los medicamentos son usualmente haptenos, que al unirse a las proteínas plasmáticas de la superficie celular constituyen un antígeno completo contra el cual se forma un anticuerpo. Las reacciones posteriores antígeno-anticuerpo con fijación de complemento, pueden producir anemia hemolítica (después de la administración de metildopa o clorpromacina), agranulocitosis (después de aminopirina, cefalotina o sulfonamidas), o púrpura trombocitopénica (después de aspirina, quinidina o difenilhidantoína).

Las reacciones **tipo 3** (reacciones de complejo inmunológico tóxico) ocurren cuando complejos antígeno-anticuerpo se depositan en células de tejidos blanco. Cuando esto ocurre se activa entonces el sistema del complemento y se produce daño tisular mediante la liberación de enzimas lisosomales. Este mecanismo puede producir glomerulonefritis, enfermedades del colágeno, y vasculitis cutánea. Entre los medicamentos comúnmente implicados en este tipo de reacción se incluyen las penicilinas, las sulfonamidas, la eritromicina, la hidralacina y la nitrofurantoína.

Las reacciones alérgicas **tipo 4**, con mediación celular, resultan de una interacción directa entre un alérgeno (el medicamento) y los linfocitos sensibilizados produciendo la liberación de linfocinas. La mayoría de los casos de eczema y dermatitis por contacto son reacciones con mediación celular. Causas comunes de este tipo de reacción son el uso tópico de antihistamínicos, de derivados del ácido para-aminobenzoico y de derivados mercuriales. También pertenecen a este tipo, reacciones más graves como la hepatitis inducida por halotano.

EPIDEMIOLOGIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS

Métodos de farmacovigilancia

Farmacovigilancia es la recolección, registro y evaluación sistemáticos de la información concerniente a las reacciones adversas a los medicamentos. Esta información se recolecta con el objeto de permitir la detección precoz de reacciones adversas graves, el estudio de la posible asociación causal entre el medicamento y la reacción adversa, el estudio de la frecuencia relativa de las reacciones adversas, y la identificación de los factores que predisponen a su desarrollo.

La estimación de la frecuencia de las reacciones adversas depende de la identificación confiable del número de pacientes que presentan la reacción (numerador) y de una estimación adecuada del número de pacientes expuestos al medicamento (denominador). La determinación de estos dos valores es en general difícil porque con frecuencia el denominador no está disponible, y el numerador puede ser sobre o subestimado. A continuación describiremos brevemente los métodos utilizados para recolectar la información sobre las reacciones adversas.

EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD EN CASOS INDIVIDUALES DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

El mayor problema que el médico enfrenta al evaluar una reacción adversa a un medicamento en un paciente en particular es el determinar si existe una asociación causal entre el efecto indeseable y el medicamento. Esto puede ser particularmente difícil, ya que con frecuencia las manifestaciones de una reacción adversa a un medicamento son inespecíficas. El medicamento sospechoso de ser el causante de la reacción, se administra generalmente junto con otros medicamentos, y con frecuencia, los eventos clínicos adversos no se pueden distinguir de los síntomas de la enfermedad subyacente. Por convención, la probabilidad de que un evento adverso esté asociado con la administración de un medicamento particular se clasifica como sigue:

Probada: Una reacción que (1) muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento o en la que los niveles del medicamento han sido determinados en los líquidos o tejidos corporales; (2) muestra un patrón de respuesta que se conoce se asocia con el medicamento sospechoso; (3) se confirma mediante mejoría al suspender el medicamento, y reaparición después de readministración del medicamento; y que (4) no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

Probable: Una reacción que (1) muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento; (2) muestra un patrón de respuesta conocido; (3) se confirma al suspender el medicamento, pero no después de la readministración del medicamento; y que (4) no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

Posible: Una reacción que (1) muestra una relación temporal razonable; (2) puede o no seguir un patrón de respuesta conocido; pero que (3) se puede explicar por las características del estado clínico del paciente.

Dudosa: El evento está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento implicado.