**Guía didáctica** para estudiantes de tercer año de la carrera de Medicina.

 1er periodo de Farmacología

Disciplina Farmacología.

Tema#8: Reacciones adversas y Farmacovigilancia

La asignatura Farmacología I se encuentra ubicada en el 5to periodo de la carrera de medicina, el tema propuesto se imparte en la semana 12 de la asignatura, la forma organizativa docente es clase práctica con una duración de dos horas.

Esta guía les ofrece las orientaciones para el estudio de los contenidos del tema, les recomendamos leerla cuidadosamente y realizar las actividades que proponemos a continuación para que de forma organizada puedan adquirir los conocimientos y habilidades del tema.

**Introducción.**

Farmacovigilancia es el conjunto de las actividades destinadas a identificar y valorar los efectos del uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en poblaciones o en subgrupos de estas. Por consiguiente, comprende el estudio de todos los efectos, deseables o indeseables, pero en la práctica se tiende a fijar la atención en los indeseables porque desde la antigüedad se conoce que todo fármaco es potencialmente un tóxico.

La farmacovigilancia surge como resultado de situaciones relacionadas con respuestas no deseadas al uso de medicamentos, entre estas podemos citar: en los finales del XIX fueron descritas y analizadas las muertes que se produjeron con la introducción del cloroformo como anestésico general y la aparición de ictericia con la administración de arsenicales para el tratamiento de la sífilis. El suceso, que puede ser considerado como definitorio, es conocido como desastre de la talidomida, ocurrido a comienzos de los años 60 del siglo XX. Con posteridad a la introducción en el mercado de este medicamento, se apreció un marcado incremento de malformaciones congénitas como la focomelia lo que decidió su retirada del mercado. Para la farmacovigilancia, el centro de observación son los efectos de los medicamentos y su relación con el tiempo e intensidad de la exposición.

Los principales objetivos de la farmacovigilancia son definir, identificar, cuantificar y prevenir las reacciones adversas a los medicamentos para poder alertar, informar e implementar medidas que protejan a la población de desgracias como las señaladas.

**Objetivos:**

* Identificar las reacciones adversas a los fármacos teniendo en cuenta sus características principales, a través de situaciones clínicas reales o simuladas ofrecidas por el profesor, apoyándose en el estudio independiente y los contenidos de la conferencia.
* Caracterizar los principales métodos empleados por la Farmacovigilancia para la notificación y control de reportes de las reacciones adversas, para permitir el uso racional de los fármacos.

**Orientación del estudio independiente:**

Bibliografía básica: Usted deberá previamente revisar los temas que abordan estos contenidos desarrollados en los Capítulos 8 y 9 de su Libro de Texto Morón y Levy de la pág. 124\_ 146.

Bibliografía de consulta: Las bases farmacológicas de la terapéutica Goodman\_ Gilman 12 Edición Cap. 4 pág. 73

Formulario nacional de medicamentos del 2014.

Bibliografía complementaria: Farmacología Humana de Jesús Flores 6ta Edición Cap. 7 pág. 106

**Aspectos que deben ser abordados durante el estudio independiente.**

Concepto de reacción adversa. Clasificación de las reacciones adversas. Características de las mismas y ejemplos de fármacos capaces de causarlas.Categorías de uso de fármacos en el embarazo según la FDA. Determinantes de las reacciones adversas inherentes al fármaco, el paciente y presencia de enfermedades intercurrentes.Profilaxis de las reacciones adversas.

Concepto y antecedentes de la Farmacovigilancia. Métodos que se emplean en Farmacovigilancia. Concepto y características de los mismos; diferencias entre los estudios de caso control y cohorte.Farmacovigilancia en la atención primaria de salud.Modelo oficial de notificación de reacciones adversas y análisis de la información que ofrece.

**Aspectos a tratar durante el estudio independiente:**

1. Defina el concepto de reacción adversa.
2. Clasifique las diferentes reacciones adversas.
3. Realice un resumen de cada una de las reacciones adversas (RA) según los siguientes aspectos:
* Características que distinguen a cada una de las RA.
* Ejemplos de fármacos que son capaces de producir la reacción adversa y cómo se manifiesta clínicamente la misma.
1. Elabore un cuadro comparativo entre los siguientes tipos de reacciones adversas:
* Hipersensibilidad e Idiosincrasia
* Efecto colateral y efecto tóxico
* Tolerancia y Taquifilaxia
* Intolerancia y Resistencia o inmunidad medicamentosa

A continuación, se ofrece un ejemplo para facilitar la elaboración del cuadro resumen

|  |  |
| --- | --- |
| Características | Tipos de reacción adversa |
| Hipersensibilidad | Idiosincrasia |
| ***Se requieren contactos previos para que aparezca. Contacto sensibilizante.***Es la aparición de una respuesta inusual tras la administración de un medicamento.Tiene una base inmunológica, ya que se produce por una reacción antígeno anticuerpo. | ***Aparece al primer contacto con el medicamento. Tras la primera exposición.***Es una respuesta atípica a una droga.Está genéticamente determinada y muy relacionada con deficiencias enzimáticas. |

1. Defina las diferentes categorías de riesgo de los fármacos según la FDA (Food and drogs administration) y ponga ejemplos de fármacos capaces de producir efecto teratogénico al ser consumidos durante el embarazo y a qué categoría de riesgo pertenecen; para ello puede apoyarse en el Formulario nacional de medicamentos del 2019.
2. Defina el concepto de Farmacodependencia y enfatice en las tres constantes que determinan la aparición de la misma.
3. Consulte las páginas 129 a la 135 del Libro Farmacología General de Morón y Levy para que confeccione un resumen con las características fundamentales de las principales dependencias: nicotina, cafeína, alcohol, cocaína y marihuana; destacando los efectos indeseables que resultan del consumo crónico de las mismas.
4. Consulte la página 137 del Libro Farmacología General de Morón y Levy para que realice una valoración de las variables que predisponen a la aparición de una RA (determinantes de las reacciones adversas a los fármacos).
5. Enumere los diferentes principios que usted puede seguir como médico general para prevenir la aparición de las diferentes reacciones adversas; para ello se apoyará en la pág.137 del mismo texto referido en la orientación anterior.
6. Defina el concepto de Farmacovigilancia.
7. Refiérase a los diferentes métodos o procedimientos que emplea la Farmacovigilancia para identificar cada una de las reacciones adversas producidas por los fármacos empleados por la población.
8. Enumere las características que identifican a cada uno de estos métodos. Ventajas y desventajas de cada uno.
9. Realice énfasis en los RERA reportes espontáneos de reacciones adversas y estudie el Modelo de notificación de sospecha de reacción adversa a los medicamentos que aparece en la figura 9.2 pág. 141 del libro de texto básico.
10. Consulte la pág. 142 del libro de texto básico y busque cuáles son las reacciones adversas que se reportan a los sistemas nacionales de Farmacovigilancia y las orientaciones específicas del MINSAP en Cuba.
11. Realice una comparación entre los estudios de caso control y los estudios de cohorte en cuanto a duración en el tiempo, tipo de enfermedades que estudia, limitaciones, variables de estudio, costos.
12. Refiérase a las características que tiene la Farmacovigilancia en la APS y describa los elementos fundamentales que conforman el algoritmo de Karsh y Lasagna para evaluar la causalidad de las notificaciones de reacciones adversas como uno de los más empleados.

**Autoevaluación:**

1. El conocimiento de las diferentes reacciones adversas de los medicamentos por parte del médico contribuye al uso racional de los mismos. Seleccione escribiendo una X en la respuesta correcta.

a) El efecto de rebote se caracteriza por:

\_\_\_\_ Aparecer con la administración de fármacos repetidamente.

\_\_\_\_ Disminuir la sintomatología de la enfermedad para la cual se utilizó.

\_\_\_\_ Aparecer cuando se retira bruscamente un fármaco antagonista.

\_\_\_\_ Presentarse con la administración de fármacos agonistas parciales.

b) El efecto paradójico se caracteriza por:

\_\_\_\_ Presentarse con mayor frecuencia en el adulto joven.

\_\_\_\_ Aparecer una respuesta totalmente opuesta a la esperada.

\_\_\_\_ Mostrarse en personas con deficiencias enzimáticas.

\_\_\_\_ Aparecer con menor frecuencia en mujeres.

c) La farmacodependencia se caracteriza por:

\_\_\_\_\_ Provocar síndrome de abstinencia.

\_\_\_\_\_ No estar relacionada con la dosis administrada.

\_\_\_\_\_ Ser más frecuente en personas con insuficiencia hepática.

\_\_\_\_\_ Ser más frecuentes en personas con insuficiencia renal.

d) El efecto tóxico se caracteriza por:

\_\_\_\_ Depender del mecanismo de acción.

\_\_\_\_ Ser frecuente con el uso de penicilinas.

\_\_\_ Depender de la dosis y del tiempo de exposición al fármaco.

\_\_\_\_ Tener un patrón de transmisión genética.

e) La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por:

\_\_\_\_ Depender de la dosis administrada.

\_\_\_\_ Aparecer cuando un fármaco se administra por primera vez.

\_\_\_\_ Relacionarse con deficiencias enzimáticas.

\_\_\_ Ser una reacción inmunológica.

f) El efecto colateral se caracteriza por:

\_\_\_ Depender del mecanismo de acción.

\_\_\_\_ Aparecer cuando un fármaco se administra por primera vez.

\_\_\_\_ Depender de la dosis y del tiempo de exposición al fármaco.

\_\_\_\_ Desencadenar una respuesta totalmente opuesta a la esperada.

1. Las reacciones adversas son cualquier respuesta nociva, indeseable que se presenta con las dosis normalmente utilizadas para el tratamiento, profilaxis o diagnóstico de las enfermedades. Teniendo en cuenta las diferentes situaciones clínicas, seleccione la alternativa correcta en cada caso, marcando con una cruz (X).

1-Paciente de 25 años de edad que acude al cuerpo de guardia por presentar un rash fino acompañado de prurito ha estado recibiendo tratamiento, prescrito correctamente, con co\_ trimoxasol (medicamento perteneciente al grupo de las sulfas) para una sepsis urinaria y se recoge el antecedente de haber sido tratado con este fármaco en ocasiones anteriores. Esta reacción se denomina:

\_\_\_ Idiosincrasia. \_\_\_Efecto tóxico. \_\_\_Hipersensibilidad.

* 1. Mencione un grupo de medicamentos que con frecuencia producen este tipo de reacción; diferente al enunciado en la situación clínica.
	2. Diga si usted reportaría dicha reacción al sistema nacional de Farmacovigilancia y justifique su respuesta.

2- Paciente epiléptico que llevaba tratamiento con fenitoína, después de unos años consumiendo este fármaco decidió abandonar la medicación sin previa consulta con el facultativo y sufrió una crisis convulsiva grave que lo llevó a la hospitalización en cuidados intensivos. Esta reacción se denomina:

\_\_\_ Efecto colateral. \_\_\_Fenómeno de rebote. \_\_\_ Efecto paradójico.

2.1 Justifique su selección enunciando las características del tipo de RA identificada por Ud.

3- A su consulta acude un paciente que lleva tratamiento con antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) pues padece depresión psicógena y ha notado que presenta con frecuencia taquicardia, dolor precordial y constipación; síntomas relacionados con las acciones provocadas por el fármaco en el organismo. Esta reacción se denomina:

\_\_\_ Tolerancia. \_\_\_ Idiosincrasia. \_\_\_Efecto colateral.

3.1-Este efecto adverso depende de:

\_\_ Déficit enzimático \_\_\_Interacción anfígeno-anticuerpo. \_\_\_ Mecanismo de acción del fármaco.

4-Paciente mestizo que viaja a zona endémica de paludismo y recibe tratamiento con fármacos antipalúdicos para la profilaxis, después de haberle administrado primaquina sin antecedentes de contacto anterior con dicho fármaco el paciente comienza a presentar episodios de crisis hemolíticas. Esta reacción se denomina:

\_\_\_ Idiosincrasia. \_\_\_ Reacción deHerxheimer. \_\_\_Efecto tóxico.

* 1. Que método de la Farmacovigilancia sería útil emplear en este caso para reportar la reacción adversa que presenta el paciente. Mencione sus ventajas y desventajas.

4.2- Mencione un ejemplo donde se manifieste este tipo de reacción adversa; diferente a la situación anterior.

5- Paciente que recibe tratamiento con adriamicina (quimioterápico que produce alteraciones directas sobre las células normales) para una neoplasia de mama, en un examen de control se detectan por ecocardiograma alteraciones en el corazón. Esta reacción se denomina.

\_\_\_Resistencia medicamentosa \_\_Efecto tóxico \_\_\_Intolerancia

5.1- Este efecto adverso depende de:

\_\_ Interacción fármaco \_\_ receptor \_\_\_ Susceptibilidad del paciente. \_\_\_ Déficit enzimático.

6- Paciente de 54 años de edad que acude al cuerpo de guardia por presentar zumbido en los oídos, cefalea frontal, y cifras de TA: 160-100 mmHg, y el médico diagnostica una crisis hipertensiva. Al interrogatorio el familiar responde: “hace como dos días que no se toma el propanolol para la presión”. Esta reacción se denomina:

\_\_\_Efecto tóxico. \_\_\_Efecto colateral. \_\_\_Fenómeno de rebote.

7-Paciente que acude al cuerpo de guardia para administrarse una penicilina rapilenta. Cuando el paciente va a incorporarse cae al piso con falta de aire, cianosis, sensación de muerte inminente. Esta reacción se denomina:

\_\_Síndrome de Reyé. \_\_Reacción de hipersensibilidad. \_\_Efecto de hipersuceptibilidad.

7.1-Existen varios fármacos capaces de producir con mucha frecuencia este tipo de reacción, entre ellos está:

\_\_\_\_ trihexilfenidil \_\_\_ salbutamol. \_\_\_ ácido acetil salicílico

8-Al consultorio acude una paciente epiléptica que durante el primer trimestre del embarazo estuvo con tratamiento para su patología con ácido valproico, debido a que hizo un embarazo oculto y cuando el niño nació se le diagnosticó una transposición de grandes vasos. Esta reacción se denomina:

\_\_\_Efecto teratogénico. \_\_\_Efecto tóxico. \_\_\_Fenómeno de rebote.

8.1-La FDA (Food and Drug administration) agrupa en cinco categorías los fármacos de uso en el embarazo (A, B, C, D y X).

Los estudios realizados en animales no indican riesgo para el feto y no hay estudios controlados en seres humanos que demuestren efectos adversos sobre el feto este grupo de fármacos se clasifica como:

\_\_\_Categoria A. \_\_\_Categoria B. \_\_\_ Categoría D.

9-Paciente que desde hace cinco días está presentando un cuadro hipertensivo. Cuando usted lo interroga el paciente refiere: Doctor yo soy asmático y le hice una reacción a la aminofilina, y me están administrando epinefrina para controlar mis crisis asmáticas. Las cifras elevadas de tensión arterial en este paciente se deben a un:

\_\_\_Efecto de rebote. \_\_\_Efecto colateral. \_\_\_Efecto Tóxico.

9.1- Este efecto adverso depende de:

\_\_\_ Dosis. \_\_\_ Susceptibilidad del paciente. \_\_\_ Mecanismo de acción.

9.2 ¿Usted reportará esta reacción adversa al sistema de farmacovigilancia? Explique su respuesta

10-Laura es operada de apendicitis y durante la intervención ocurre algo inesperado: cuando el anestesiólogo administra la succinilcolina ocurre un cuadro de apnea que pone en peligro la vida del paciente. Esta reacción se denomina.

\_\_\_Intolerancia. \_\_\_Taquifilaxia. \_\_\_Idiosincrasia.

10.1- Este efecto adverso depende de:

\_\_ Déficit enzimático \_\_\_Interacción anfígeno-anticuerpo. \_\_ Interacción fármaco-receptor

10.2 ¿Usted reportará esta reacción adversa al sistema de farmacovigilancia? Explique su respuesta.

1.3 ¿Qué método de farmacovigilancia utilizaría en caso de ser necesario su reporte?

3- Sobre los métodos que utiliza la Farmacovigilancia (FV) para ejercer sus acciones, y las reacciones adversas, relacione la columna A con la columna B según corresponda. Corresponde un número por cada espacio.

|  |  |
| --- | --- |
| Columna A | Columna B |
| 1. Estudio caso-control
 | \_\_\_ Permite detectar RA raras, de baja incidencia de aparición y las producidas por medicamentos que no se emplean frecuentemente. |
| 1. Efecto Colateral
 | \_\_\_ Se pueden identificar las RA tardías. El principal inconveniente está en los problemas de memoria que pueden enfrentarse al interrogar a los pacientes sobre medicamentos consumidos |
| 1. Efecto Tóxico
 | \_\_Es una reacción que depende del mecanismo de acción del medicamento y aparece casi siempre que es administrado. |
| 1. Estudios de morbilidad y mortalidad
 | \_\_\_ Incluye aquellas RA en que el paciente necesitó de cuidados intensivos, de tratamiento de por vida, le causó hospitalización prolongada, le dejó secuelas permanentes o le provocó la muerte. |
| 1. Estudio de Cohorte
 | \_\_\_ El fármaco provoca un efecto opuesto al esperado o habitual, que clínicamente es igual o parecido al cuadro patológico para el que se utilizó el propio medicamento. |
| 1. Reacción Adversa Grave
 | \_\_\_ En estos estudios se sigue un grupo grande de personas expuestas a un fármaco específico y se compara paralelamente en el tiempo con un grupo que no está expuesto al fármaco. |
| 1. Efecto paradójico
 | \_\_\_Permiten encontrar o sugerir la posible relación entrecambios en los patrones de comportamiento habitual de las enfermedades y el consumo de medicamentos yresponsabilizar a los medicamentos en dichos cambios. |
| 1. RERA
 |  |

1. Xiomara estuvo ingresada en el Hospital Psiquiátrico de su provincia y es atendida en una consulta de deshabituación, al parecer además de consumir bebidas alcohólicas, comenzó a tener nuevas amistades y se convirtió en una paciente alcohólica habitual, consumía también trihexifenidilo (parkisonil) y otros psicofármacos. En un principio según refiere la familia …Decía que se sentía como si estuviera flotando por el aire, y todo el mundo se lo toleraba hasta que comenzó a sentir un deseo irresistible de ingerir estas tabletas, las compraba a 10 pesos donde las encontrara y se puso muy agresiva; a tal punto de no querer hablar con nadie…...
2. Identifique el tipo de Reacción Adversa que se ha puesto de manifiesto.
3. Justifique enunciando el concepto y explique el mecanismo.
4. Ud. la reportaría o no? Explique.