



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas

**“Farmacovigilancia intensiva en pacientes sometidos a
Medios de Contraste Radiológicos Iodados”**

Tesis presentada para obtener el título de:

Licenciado en Químico Farmacobiólogo

Presenta:

Araceli Alducín Díaz

Director de Tesis: M.C. Teresa Márquez Cabrera

Asesor: M.C. José Ausencio Morán Domínguez

Diciembre, 2015

Contenido

Introducción	4
1. Marco Teórico	5
1.1 Historia de la Farmacovigilancia	6
1.2 Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos	8
1.2.1 Notificación	8
1.2.2 Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas	8
1.3 Programa Permanente de Farmacovigilancia en México	9
1.3.1 NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia	10
1.4 Centro Institucional de Farmacovigilancia BUAP-FCQ.....	15
1.4.1 Hospital Universitario de Puebla	15
1.5 Uso de Medios de Contraste Radiológicos Iodados en Tomografía Axial Computarizada ..	16
1.5.1 Medios de Contraste Radiológicos Iodados	16
1.5.2 Reacciones Adversas por Medios de Contraste Radiológicos Iodados	18
1.5.3 Mecanismos de acción de las Reacciones Adversas Medicamentosas a Medios de Contraste Radiológicos Iodados	19
2. Justificación	22
3. Objetivos	23
3.1 General.....	23
3.2 Particulares	23
4. Metodología	24
5. Resultados y discusión	26
5.1 Resultados	26
5.1.1 Clasificación de eventos adversos, sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos	29
5.1.3 Interacciones Medicamentosas	33
6. Propuestas para el desarrollo del PPFV en el área de Tomografía en el HUP	36
6.1 Propuestas para las fases de preministración, ministración y posministración de los MCRI	36

7. Conclusiones	38
8. Anexos.....	39
Anexo 1. Formato de aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos	39
Anexo 2. Clasificación de Interacciones Medicamentosas.	41
Anexo 3. Protocolo de Evaluación de Factores de Riesgo a Medios de Contraste Radiológicos Iodados (MCRI).....	42
9. Abreviaturas	46
10. Definiciones	47
11. Índice de Tablas.....	48
12. Índice de Ilustraciones	49
13. Índice de Gráficas.....	50
14. Referencias Bibliográficas.....	51



Introducción

Diversos eventos históricos tienen como consecuencia la creación de la Farmacovigilancia así como su implementación a nivel internacional, todo esto siempre a favor de promover la seguridad de los pacientes que consumen medicamentos.

En el caso de México, aunque se tienen antecedentes interesantes en relación con las actividades de notificación de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM), como los desarrollados en la década de los sesenta con el uso de antipalúdicos (1), la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia y la integración de México como país miembro al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos se da hasta la década de los noventa (2) y es hasta el año 2002 cuando se crea una Norma Oficial Mexicana para establecer los lineamientos para las actividades relacionadas con la Farmacovigilancia.

Para la elaboración y posteriores revisiones de la NOM-220-SSA1-2002. Instalación y operación de la farmacovigilancia participó el Centro Institucional de Farmacovigilancia BUAP-FCQ. Dicho Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) está incorporado al Hospital Universitario de Puebla (HUP) (3), en donde se desarrolla el Programa Permanente de Farmacovigilancia (PPFV) en los pacientes de diversos servicios, incluyendo a los pacientes que asisten al servicio de Radiología e Imagen, ya que varios de ellos llegan a presentar RAM tras el uso de Medios de Contraste Radiológicos Iodados (MCRI).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las RAM como cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el humano para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica. Los Medios de Contraste Radiológicos Iodados (MCRI) se encuentran entre los agentes farmacológicos más inyectados en el cuerpo humano (4), a pesar de que estos no son usados para tratar los síntomas o enfermedades, estos agentes de diagnóstico son importantes generadores de RAM a pesar de su apropiada utilización (4).

El uso de los MCRI en pacientes no puede ser reemplazado (5), ya que representa un importante avance tecnológico que facilita el diagnóstico médico, sin embargo, el uso de ellos traen consecuencias importantes, algunas de ellas fatales, es por esto que es necesario desarrollar el PPFV en los pacientes a quienes se les ministra MCRI.

En este trabajo se realizó Farmacovigilancia en los pacientes a quienes se les ministra MCRI con el fin de ofrecer una mayor seguridad durante el uso de estos agentes de diagnóstico, además de conocer el número y el tipo de RAM que generaron y así desarrollar propuestas para mejorar la calidad de la atención al paciente. Se espera que con esta intervención se conozca el panorama real sobre las RAM generadas por MCRI en los pacientes que acuden al Servicio de Radiología e Imagen del HUP.

1. Marco Teórico

La historia de la terapéutica medicamentosa tiene antecedentes milenarios en todas las culturas, desde la antigüedad se han utilizado minerales, partes de animales y principalmente plantas como remedios para aliviar las enfermedades. Estos remedios eran llamados comúnmente medicamentos y su empleo era el resultado de las observaciones y experiencias empíricas. (6)

Actualmente el consumo de medicamentos es muy común en la población, por lo cual se espera que éstos sean en su totalidad beneficiosos a la salud de quien los consume. Esta idea es común, Paul Ehrlich concibió el concepto de “bala mágica”, él buscaba productos específicos que sólo actuaran sobre la causa de la enfermedad sin afectar al hospedero. (7) Sin embargo diferentes eventos históricos han demostrado que no siempre se cumple con esta idea.

La *OMS* define a la Farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. (8)

Sabiendo que las actividades referentes a la Farmacovigilancia tienen como centro a la relación medicamento- reacción adversa se necesita definir ambos conceptos. En el caso de México, en la Ley General de Salud se define como medicamento a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo, rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presenten en una forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos preventivos o rehabilitatorios. (9) La *OMS* en el año de 1972 define a las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) como cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el humano para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica. (10)

Si bien parece ser que las RAM sólo dependen del uso de los medicamentos, una pregunta que se formula regularmente es ¿Por qué en algunas personas se presentan y en otras no?, en busca de respuestas se han realizado estudios epidemiológicos que puedan relacionar variables que condicionen la aparición de RAM en los individuos, tomemos como ejemplo a un estudio realizado en Florida, publicado en 1966, en tal estudio se propusieron factores como el número de medicamentos consumidos por el paciente, gravedad de la enfermedad por lo cual estaba siendo tratado, enfermedades gastrointestinales, antecedentes de previas RAM, infecciones, y función renal (11), estos estudios mostraban indicios, sin embargo se siguieron buscando factores que pudiesen predisponer a RAM, más tarde en el año 2011 se relaciona a la genética con la aparición de RAM (12), se menciona que los factores genéticos podrían ser determinantes en la susceptibilidad de la aparición de RAM siendo o no dependientes de la dosis, los factores podrían ser por cinética así como por polimorfismos genéticos en el citocromo P450, además de factores dinámicos como polimorfismos en la diana terapéutica, en estos trabajos incluso se presentan tablas en la que relacionan tipo de enzima, el medicamento y el tipo de RAM presentada, en este mismo trabajo se concluye que aún hay mucho por hacer en este campo, ya que muchos de los

mecanismos por los que se producen las RAM son desconocidos, además de que sería difícil realizar un análisis genético al elevado número de personas que las presenten. Existen varios factores que predisponen a la aparición de una RAM, entre ellos está el género del paciente, siendo el femenino el que presenta mayor disposición, la edad, las co-morbilidades, la polifarmacia y las interacciones farmacológicas. (13)

Es indiscutible el gran papel que han tenido y siguen teniendo los medicamentos para disminuir la mortalidad, aumentar la expectativa de vida y mejorar la calidad de ésta para millones de seres humanos con acceso a ellos. (14) Sin embargo el uso de medicamentos pudiese ocasionar más problemas que beneficios, es por eso que la implementación de la Farmacovigilancia puede ser una herramienta oportuna para garantizar la seguridad del paciente al momento del tratamiento farmacológico.

1.1 Historia de la Farmacovigilancia

Año	Eventos
1848	<i>The Lancet</i> invita a los médicos de Bretaña a reportar muertes relacionadas con la anestesia después de que Hannah Greener de 15 años de edad, residente del Noreste de Inglaterra, muriera a causa de un episodio de fibrilación ventricular durante un procedimiento con anestesia general inducida por Cloroformo. (15)
1906	En Estados Unidos de América se aprueba la creación de <i>The Food and Drug Administration</i> (FDA) con el objetivo primordial de que los fármacos empleados fueran puros y libres de contaminación. (16)
1930	Muerte de 107 niños y adultos al usar sulfanilamida disuelta en dietilenglicol. La FDA exige que las sustancias o productos demostraran eficacia terapéutica y seguridad. (17)
1952	La Asociación Médica Americana, ante la sospecha que Cloranfenicol podía ser el responsable del incremento observado en la incidencia de casos de anemia aplásica, invitó a los médicos a comunicar los casos observados mediante la distribución de un impreso y su correspondiente registro. (18)
1956	En México, se instituye la Campaña Nacional de Erradicación del Paludismo (CNEP), durante las visitas de supervisión se elaboraban reportes detallados en los cuales se incluían reacciones adversas presentadas tras la utilización de antipalúdicos. (1)
1960	Se extiende el registro de efectos indeseables de medicamentos, incluyendo los de Cloranfenicol. (18) Uso de Talidomida para atender la náusea y el vómito durante el embarazo, en Europa, África, Japón, Australia y Canadá. (19)

	Registro de amelia y focomelia en recién nacidos. (6)
	FDA aumenta requisitos para nuevos medicamentos. (17)
1961	En septiembre comenzaron a surgir más casos de focomelia reportados. Un pediatra alemán, Wonderkind Lenz notó que el 50% de las madres de sus pacientes con amelia o focomelia habían consumido Talidomida. (20) Es publicada en <i>The Lancet</i> una carta del médico australiano McBride, en la cual sugería una conexión entre las malformaciones congénitas en los nacimientos de infantes y el hipnótico Talidomida, que era comercializada en varios países con diferentes nombres, la cual se vendía sin receta médica. (21)
1962	En Liege, Bélgica, Suzzane Vandeput es juzgada por el asesinato de su hija Corinne, de tan sólo siete días de nacimiento, al administrarle fenobarbital en su biberón. Corinne había nacido sin brazos y con deformidades en sus pies después de que su madre tomara Talidomida durante su embarazo. (22) En E.U.A. se establece la encomienda <i>Kefauver-Harris</i>, la cual determina los requerimientos para la aprobación de un fármaco mediante estudios pre-clínicos, farmacológicos y toxicológicos, previo a su empleo en los humanos. (16)
1963	Como consecuencia del desastre de la Talidomida, es creado en Gran Bretaña el <i>Committee on the Safety of Medicines</i> (CSM) es designado para monitorear nuevos medicamentos. (15) <i>The World Health Assembly</i> (WHA) adopta una resolución, reafirmar la necesidad de dar más atención a la vigilancia de reacciones adversas medicamentosas (RAM). (15)
1968	La OMS lanza un Proyecto Piloto de investigación para el Monitoreo de Medicamentos. (15) El proyecto piloto es financiado por los Estados Unidos de Norteamérica. La selección del personal fue realizada por la OMS. La sede se ubicó en Alexandria, EUA. (18)
1971	Una reunión de consulta de la OMS formaliza la necesidad de Centros Nacionales para el Monitoreo de Medicamentos además de Centros de Referencia encargados de nuevos estudios sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM). (15)
1972	Aparecen en el reporte técnico de la OMS las definiciones de Medicamento, reacción adversa y monitoreo de los medicamentos. (10)
1978	El programa de monitoreo de Medicamento de la OMS da como resultado la colaboración junto con <i>The Uppsala Monitoring Centre</i> , el cual mantiene la base de datos internacional. (23)

1984	Se crea la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología y la Sociedad Europea de Farmacovigilancia. (23)
2004	La OMS la define a la farmacovigilancia como “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos (reacciones adversas) de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos”. (8)
2015	El Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos cuenta con 120 países como miembros oficiales y con 19 miembros asociados. (24)

Tabla 1.Eventos relevantes en la historia de la Farmacovigilancia

Todos estos eventos traen consigo el desarrollo de la Farmacovigilancia a nivel Internacional a través del programa de Monitoreo de Medicamentos el cual es desarrollado por la OMS en conjunto con *The Uppsala Monitoring Centre* desde 1972, este programa incluye a países miembros, los cuales proveen y son provistos con información relacionada con RAM, todo esto con el fin de apoyar la buena toma de decisiones con respecto a los beneficios y riesgos de las opciones de tratamiento para los pacientes que consumen medicamentos.

1.2 Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos

A nivel mundial, las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, incluyendo a los medicamentos biotecnológicos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, ingresan a la base de datos de la OMS (VigiBase®), dotada de una arquitectura neural, donde se les aplica un procedimiento estadístico que permite encontrar reacciones adversas nuevas (señales). La confirmación de asociación entre la Reacción Adversa y el Medicamento se demuestra mediante la realización de los estudios epidemiológicos. (2)

1.2.1 Notificación

El programa Internacional de Monitoreo de los medicamentos ha seleccionado como metodología para la detección de las RAM, a la Notificación Espontánea. Este método emplea la valoración de la causalidad, cuya finalidad es disminuir la ambigüedad de los datos, así como evitar conclusiones erróneas, mediante la utilización de los algoritmos estandarizados. (2)

1.2.2 Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas

A nivel internacional la OMS sugiere el uso de la clasificación RAM que proponen Ralph Edwards y Jeffrey Aronson (25), las cuales se muestran en la siguiente tabla:

Tipos de reacción	Nemotecnia	Características	Ejemplos
A: dosis dependiente	Aumentada (Augmented)	Común, relacionada con la acción farmacológica del medicamento, predecible, baja mortalidad.	Efectos tóxicos. Efectos colaterales.
B: independiente de la dosis	Rara (Bizarre)	No común, no está relacionada con la acción farmacológica del medicamento, impredecible, alta mortalidad.	Reacciones inmunológicas. Reacciones idiosincráticas.
C: relacionada con dosis y tiempo	Crónica (Chronic)	No común, relacionada con dosis acumulada.	Supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenérgica por cortico esteroides.
D: relacionada con el tiempo	Retrasada (Delayed)	No común, usualmente relacionada con la dosis, ocurre o aparece tiempo después del uso del medicamento.	Teratogénesis. Carcinogénesis. Discinesia tardía.
E: retiro	Término del uso (End of use)	No común, ocurre o aparece después del retiro del medicamento.	Síndrome del retiro de opioides. Isquemia en el miocardio.
F: Falla inesperada en la terapia.	Falla (Failure)	Común, relacionada con la dosis, a menudo causa por interacciones farmacológicas.	Inadecuada dosificación.

Tabla 2. Clasificación de RAM por Ralph Edwards y Jeffrey Aronson

1.3 Programa Permanente de Farmacovigilancia en México

Aunque en 1989 en México aparece el programa de Notificación voluntaria de sospechas de RAM (26), la Farmacovigilancia inicia oficialmente en 1995 con la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia (2) .

En México la Farmacovigilancia se realiza a través del PPFV, el cual es un instrumento implementado por la Secretaría que tiene por objeto conocer el perfil de seguridad y detectar oportunamente problemas potenciales relacionados con el uso de los medicamentos en el territorio nacional, el CNFV es el Organismo oficial de Farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud, encargado de organizar a nivel nacional este programa, además de emitir políticas y lineamientos en Farmacovigilancia acordes con la legislación en materia de salud en el país y con los lineamientos del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos; así como evaluar y comunicar los resultados del programa al Centro Colaborador de la OMS, *The Uppsala Monitoring Centre*.

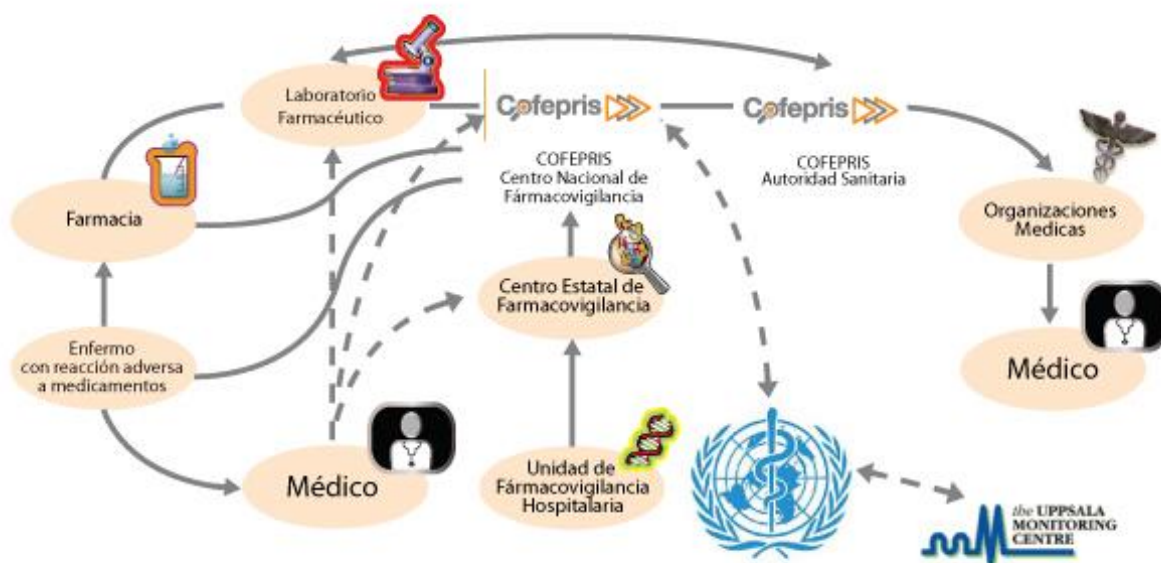


Ilustración 1. Flujo de información en el desarrollo del PPFV en México.

En México desde 2002 se cuenta con una Norma Oficial Mexicana que regula las actividades referentes a la Farmacovigilancia, dicha norma fue modificada en 2012 y para comprender como se desarrolla el PPFV en México es necesario revisar apartados claves de esta norma.

1.3.1 NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia

Tiene como objetivo establecer los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la Farmacovigilancia, la cual es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y organismos del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, centros de investigación clínica, titulares del registro sanitario, distribuidores y comercializadores de los medicamentos, incluyendo vacunas, así como de los remedios herbolarios, que se utilicen en el tratamiento de seres humanos. (2)

Contiene varias definiciones, entre ellas las siguientes:

- **Farmacovigilancia.** La ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nueva acerca de las reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes. (2)

- Estudios de farmacovigilancia intensiva. Al método de la Farmacovigilancia que consiste en obtener información de las sospechas de reacciones a medicamentos de manera sistemáticas, de calidad y completa, caracterizada por su alta calidad y fiabilidad; especialmente cuando se hace necesario determinar la frecuencia de las reacciones adversas, identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos, entre otros. (2)
- Reacción Adversa a un Medicamento (RAM). Cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento para la modificación de una función fisiológica. (2)
- Evento adverso (EA). A cualquier ocurrencia médica indeseable que pueda presentarse durante la etapa de investigación clínica de un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo. (2)
- Sospecha de Reacción Adversa (SRAM). A cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos. (2)
- Notificación. A la acción mediante la cual se hace del conocimiento de la autoridad el informe concerniente a un paciente que ha desarrollado una sospecha, evento o reacción adversa causada por un medicamento y que se realiza a través del formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos debidamente llenado por el notificador. (2)

Debido a que tanto EA, SRA y RAM deben ser notificadas éstas deben ser clasificadas de acuerdo con el numeral 4 contenido en esta Norma Oficial Mexicana.

1.3.1.1 Clasificación de Eventos Adversos Reacciones Adversas y Sospechas de Reacciones Adversas.

Con base en la severidad (intensidad) de la manifestación clínica.

Clasificación Severidad	Características	Requiere tratamiento farmacológico	Requiere suspensión del medicamento
Leves	Signos y síntomas tolerados	No	No
Moderadas	Interfiere con las actividades habituales	Sí	No
Severas	Interfiere con las actividades habituales	Sí	Sí

Con base en el desenlace.

Graves (serias) Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:	Causan la muerte del paciente Ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan. Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria. Son causa de invalidez o incapacidad persistente o significativa. Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
No graves	Que no cumplan los criterios anteriores.

Tabla 4. Clasificación de EA, RAM y SRAM con base en el desenlace.

La notificación de los EA, SRA y RAM de acuerdo con la calidad de la información entendiendo por ello la exhaustividad e integridad de los datos que contiene, se clasifican en:

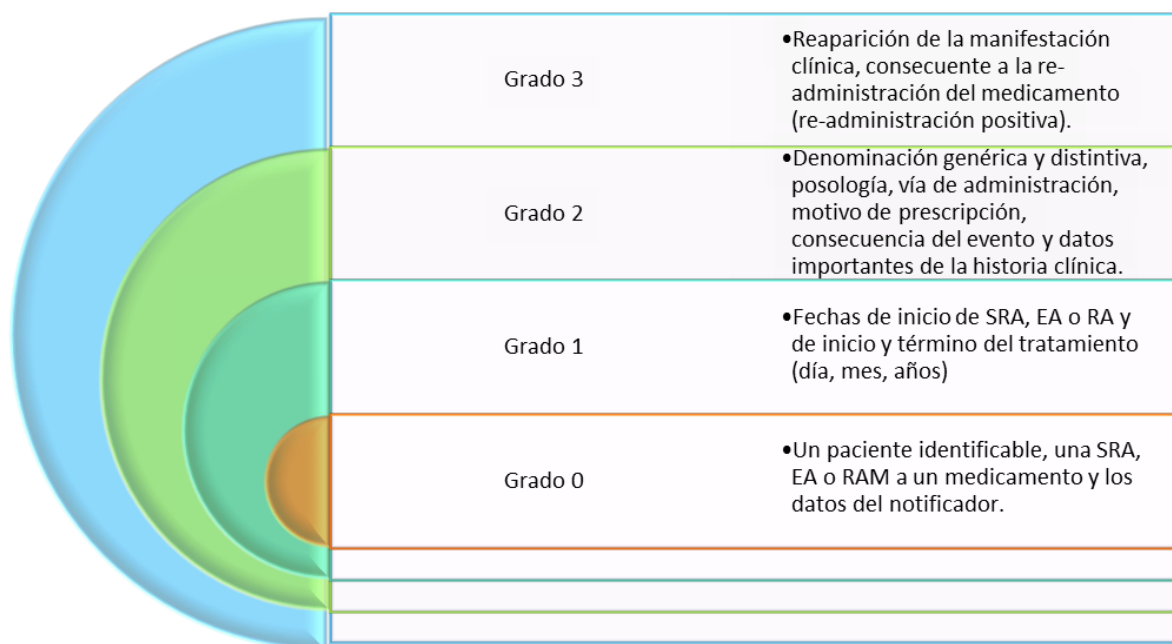


Figura 1. Clasificación de EA, RAM y SRAM con base en la calidad de la información.

Con base en la causalidad

	Evento (manifestación clínica o prueba de laboratorio anormal)	Se puede atribuir a la evolución natural del padecimiento	Se puede atribuir a la administración de otros medicamentos	Al suspender la administración del medicamento:
Cierta	Ocurre posterior a la administración.	No	No	La respuesta es clínicamente evidente.
Probable	Sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración.	Difícilmente	Difícilmente	La respuesta es clínicamente razonable
Posible	Sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración	Puede	Puede	No se dispone de la información, o bien, no está clara.
Dudosa	Sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración que hace la relaciones de causalidad improbable (no imposible)	Podría	Podría	
Condicional inclasificable	No puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos aún están siendo analizados.			
No evaluable- inclasificable	Reporte sugerente de una reacción adversa, no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.			

Tabla 5. Clasificación de EA, RAM y SRAM con base en la causalidad.

Cuando se presenta un EA, SRAM o RAM el notificador debe llenar el formato de Aviso de Sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos [Anexo 1] (2) Este formato contiene apartados claves para la clasificación de dichas EA, SRA y RAM.

1.3.1.2 Notificación

La Notificación espontánea es un método empleado en Farmacovigilancia, consiste en el reporte que hacen los profesionales de la salud, paciente o familiares, en lo concerniente a las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos. (2)

Los profesionales de la salud son profesionistas con un perfil relacionado con las ciencias químicas, médicas o farmacéuticas, con título o certificado de especialización, legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes, que ejercen actividades profesionales para proveer cuidados de salud en los humanos pueden participar en el PPFV.

1.3.1.3 Organización

Las reformas del Sector Salud de 1995 también trae consigo el establecimiento de Centros de Farmacovigilancia en cada entidad federativa, posteriormente en 1999 México pasa a ser país miembro del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. (2) Todos estos eventos tienen como consecuencia un fortalecimiento en las actividades relacionadas con la Farmacovigilancia.

Es hasta el año 2012 cuando la Norma Oficial Mexicana para la Instalación y operación de la Farmacovigilancia contiene un apartado especial para describir la organización con la cual se desarrolla el PPFV.

Un CIFV es una unidad de Farmacovigilancia que participa oficialmente en el PPFV de manera coordinada con el Centro Nacional, ésta puede estar incluida en los servicios de salud de los estados de la República Mexicana, las instituciones de salud de las Escuelas de Medicina o de Farmacia o en un centro de toxicología clínica. (27)

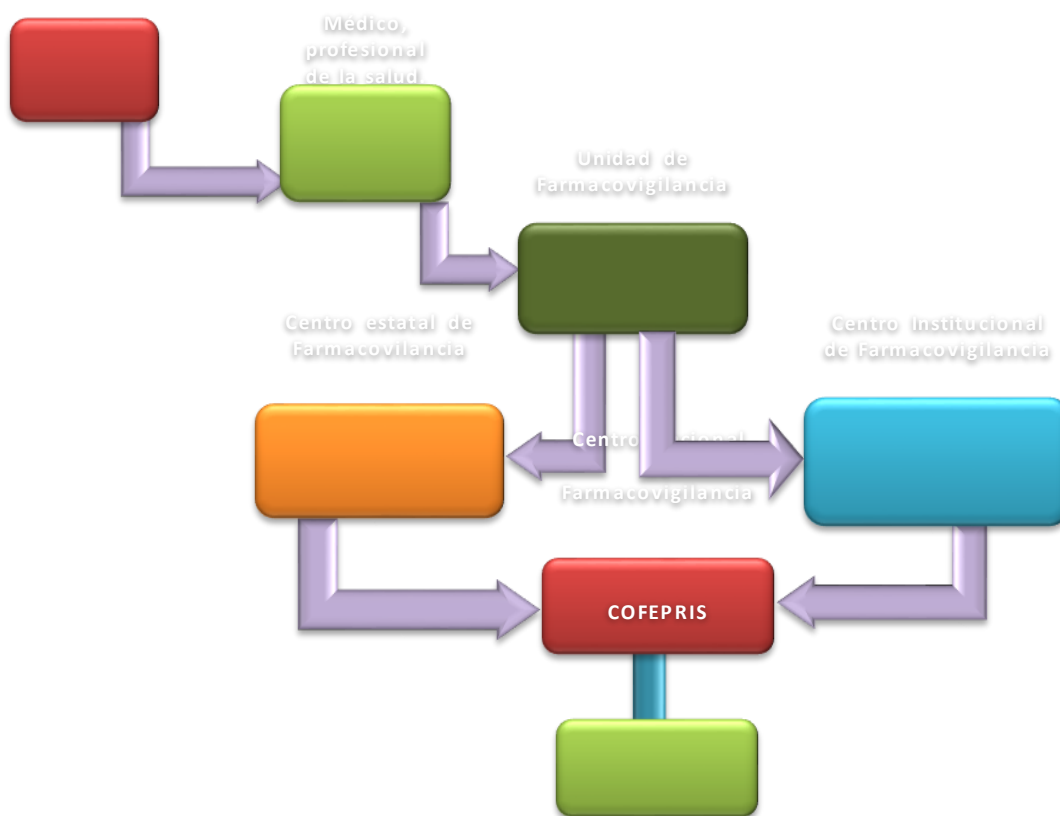


Ilustración 2. Organización en el PPFV.

La Benemérita Universidad Autónoma de Puebla cuenta con la Facultad de Ciencias Químicas, en donde se imparten las Licenciaturas en Farmacia y Químico Farmacobiólogo, de acuerdo a la

Norma Oficial Mexicana, la institución puede participar en el PPFV con un Centro Institucional de Farmacovigilancia.

1.4 Centro Institucional de Farmacovigilancia BUAP-FCQ

El Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) BUAP-FCQ, se establece el 11 de junio de 1999 ante la presencia de las autoridades responsables del Programa Nacional de Farmacovigilancia y se incorpora al HUP a partir del 27 de julio de 2001. (3) Este centro pertenece a la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), participó en la elaboración de la NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, adicionalmente ha desarrollado 29 tesis de temas relacionados con Farmacovigilancia y ha contribuido a la formación de 43 farmacéuticos y químicos farmacobiólogos al incorporarlos a los servicios hospitalarios. (28)

1.4.1 Hospital Universitario de Puebla

La unidad médica Hospital Universitario de Puebla antes Hospital Civil de Puebla creado por decreto del 19 de agosto de 1965 y construido por la SSA, la fundación Mary Street Jennkins y el antiguo Hospital general de Beneficencia Pública y el 12 de agosto de 1973 el H. Congreso del estado, decretó la cesión gratuita, a favor de la Universidad Autónoma de Puebla, de los inmuebles que integran las unidades del Hospital Civil, con el único objeto de crear un hospital escuela. De esta manera el Hospital civil dejó de depender del Estado y cambio su denominación por Hospital Universitario de Puebla. (29)

En la actualidad el Hospital Universitario de Puebla es una Unidad Administrativa dependiente de la Rectoría de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y se encuentra insertado en el sistema estatal de salud como un componente del mismo, con más de 32 años de prestar atención a la población de los 217 municipios del estado de Puebla y entidades circunvecinas (Veracruz, Oaxaca, Guerrero y Tlaxcala) que han encontrado en esta unidad médica un referente para especialidades médicas que no se encuentran al alcance en sus entidades y han recibido una respuesta inmediata a sus problemas de salud. (30)

El Hospital Universitario mantiene una cobertura para 139,000 usuarios, es considerado un hospital de mediana capacidad y por el tipo de atención como un Hospital General, ubicado en el segundo nivel de atención y servicios de tercer nivel, con 39 especialidades y sub-especialidades médicas, formador de recursos humanos en salud en pregrado y posgrado, reconocido en sus programas por la Comisión Nacional de Formación de Recursos humanos en Salud y como unidad receptora de residencias médicas. (30)

El CIFV BUAP-FCQ brinda atención a los pacientes del HUP, incluyendo a los pacientes que requieren atención por parte del Servicio de Radiología e imagen, ya que en éste pueden ocuparse Medios de Contraste Radiológico Iodados (MCRI) en procedimientos tales como Tomografía Axial

Computarizada, dichos medios pueden provocar diferentes RAM a los pacientes, por lo cual se requiere especial atención por parte del CIFV.

1.5 Uso de Medios de Contraste Radiológicos Iodados en Tomografía Axial Computarizada

La tomografía axial computarizada (TAC) es un método imagenológico de diagnóstico médico, que permite observar el interior del cuerpo humano, a través de cortes milimétricos transversales al eje céfalo-caudal, mediante la utilización de los rayos X. (31)

Algunos ejemplos de usos diagnósticos de este método radiológico es la identificación de anomalías de cerebro, medula espinal, tumores cerebrales, y accidentes cerebro-vasculares, sinusitis, aneurisma de aorta, infecciones torácicas, enfermedades de órganos como el hígado, los riñones y los nódulos linfáticos del abdomen y muchos otros más.

Los medios de contraste pueden ser usados en esta técnica para mejorar las diferencias entre los tejidos del cuerpo en las imágenes. Los medios de contraste cambian la respuesta de los tejidos sometidos a electromagnetismo o ultrasonido por una variedad de mecanismos.

Los medios de contraste pueden clasificarse en positivos y negativos. Los medios de contraste positivos atenúan los rayos X más de lo que hacen los tejidos blandos en el cuerpo, estos a su vez pueden ser divididos en hidrosoluble (contraste con yodo) y no hidrosolubles (contraste con bario). Los medios de contraste negativos atenúan los rayos X menos de lo que hacen los tejidos blandos del cuerpo. (32)

1.5.1 Medios de Contraste Radiológicos Iodados

Los MCRI hidrosolubles pueden difundirse a lo largo del espacio extracelular, son usados principalmente durante las TAC, angiografías y otras radiografías convencionales. Pueden ser ministradas directamente en cavidades corporales, por ejemplo, el tracto gastrointestinal o tracto urinario.

Todos estos MCRI están basados en anillos de benceno con tres átomos de yodo. Un monómero contiene un anillo de triyodobenceno y un dímero contiene dos anillos de triyodobenceno. (32)

Los MCRI pueden ser divididos en dos grupos, iónicos y no iónicos, esto con base en su hidrosolubilidad. (33) En el cuerpo, el agua es polarizada de una manera desigual con polos positivos alrededor de los átomos de hidrógeno y en polos negativos alrededor de átomos de oxígeno. Los medios de contraste iónicos son hidrosolubles ya que son disociados en iones positivos y negativos, los cuales son atraídos a los polos negativos y positivos de las moléculas de agua. Los medios de contraste no iónicos no se disocian en presencia de agua debido a sus grupos polares OH. Los polos eléctricos en los medios de contraste son atraídos eléctricamente a los polos de las moléculas del agua. (32)

Otra clasificación que puede ser usada en los MCRI está en función de su osmolaridad, estas clasificaciones son medios de contraste de baja y alta osmolaridad. Una indicación de la osmolaridad en un medio de contraste está dada por la proporción en la que se encuentra, esto se obtienen al dividir el número de átomos de yodo en la solución sobre el número de partículas en la solución.

$$\text{Razón} = \frac{\text{Número de átomos del MCRI}}{\text{Número de partículas en la solución}}$$

Los MCRI de alta osmolaridad tienen más partículas por átomos de yodo y en consecuencia una menor proporción. Así los monómeros tienen una razón de 1.5 (tres átomos de yodo por dos partículas en la solución), los monómeros no iónicos y los dímeros iónicos tienen una razón de 3 (tres partículas de yodo por partícula en la solución) y los dímeros no iónicos tienen una razón de 6 (seis átomos de yodo por partícula en la solución). Los dímeros no iónicos son isotónicos con la sangre (300 mosm kg⁻¹).

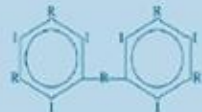
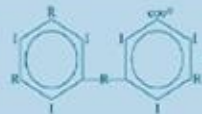
	Molécula	Iodo/mol	Razón
No iónico	Dímero 	6/1	6
	Monómero 	3/1	3
Iónico	Dímero 	6/2	3
	Monómero 	3/2	1.5

Ilustración 3. Ejemplos de razón de yodo/ moléculas en MCRI. (32)

La osmolaridad de los MCRI afecta la incidencia de la aparición de RAM, particularmente cuando esta se encuentra por encima de los 800 mosm kg⁻¹. Los primeros MCRI tenían una alta osmolaridad (1,500-2,000 mosm kg⁻¹) y en consecuencia se desarrollaron medio con menor osmolaridad.

1.5.2 Reacciones Adversas por Medios de Contraste Radiológicos Iodados

El medio de contraste ideal debería alcanzar una alta concentración en tejidos sin producir ninguna reacción adversa, pero esto aún no se logra ya que todos los medios de contraste producen reacciones adversas (5). Sin embargo el uso de MCRI no puede ser reemplazado, ya que representan un importante avance para el diagnóstico oportuno, es importante que en todos los casos deba valorarse el riesgo-beneficio.

Hay potenciales riesgos asociados a la ministración de medios de contraste ya que pueden ocurrir reacciones adversas, además estos medios de contraste pudiesen interactuar con algunos medicamentos y pruebas clínicas durante el manejo del paciente. (34) Estas RAM pueden presentarse después de la inyección intravascular o bien después de la ministración oral o en cavidades, ya que estas moléculas pueden pasar a circulación.

1.5.2.1 Factores que predisponen a la aparición de RAM por MCRI

Existen diversos factores que predisponen a la aparición de reacciones adversas, es de vital importancia considerarlos al momento de la valoración beneficio-riesgo del uso de los MCRI. Estos factores podrían analizarse con base en su origen, es decir, estos factores pueden estar en función del paciente (35), en función del tipo de MCRI (32) y en función del manejo de dicho medio (36).

Factores que están en función del paciente tenemos los siguientes:

- ✓ Insuficiencia renal pre-existente.
- ✓ Daño renal por Diabetes mellitus.
- ✓ Deshidratación.
- ✓ Insuficiencia cardiaca congestiva.
- ✓ Alteraciones tiroideas.
- ✓ Presencia de alergia.
- ✓ Ansiedad.
- ✓ Farmacoterapia concomitante.

Factores que están en función del tipo de MCRI tenemos el siguiente:

- ✓ Osmolaridad.

Factores que están en función del manejo de dicho medio:

- ✓ Temperatura de ministración.

1.5.2.2 Tipos de Reacciones Adversas Medicamentosas presentadas tras la ministración de Medios de Contraste Radiológicos Iodados

Aunque la clasificación de las RAM propuesta por la OMS es la de Ralph Edwards y Jeffrey Aronson, existen clasificaciones alternativas.

- ❖ Renal y no renal. Esta clasificación facilita el estudio de las RAM que se producen tras la ministración de MCRI.

En 2001, Morcos y Thomsen clasifican las RAM a los MCRI en:

Tipo de RAM	Subtipo de RAM	Características	Ejemplos
Renal		La función renal se reduce tras la ministración intravascular de MCRI, esta puede presentarse durante los 3 días posteriores. (37)	Nefropatía inducida por MCRI.
No Renal	Agudas	Se presentan en la primera hora después de la ministración del MCRI. (38)	Prurito, urticaria, angioedema, náusea, vómito, rinorrea, cianosis, broncoespasmo, paro respiratorio, taquicardia, paro cardíaco, shock anafiláctico.
	Retardadas	Los reportes de RAM retrasadas se presentan entre 1 hora y una semana después de la ministración de MCRI. (39)	Dolor de cabeza, rash, náusea, urticaria y fiebre.

Tabla 6. Clasificación de RAM, y ejemplos. (37)

1.5.3 Mecanismos de acción de las Reacciones Adversas Medicamentosas a Medios de Contraste Radiológicos Iodados

Para facilitar la revisión de los mecanismos de las RAM a MCRI se puede hacer una revisión a partir de la clasificación de Morcos y Thomsen.

1.5.3.1 Renales

La fisiopatología en la Nefropatía causada por MCRI aún no es del todo completa, mecanismos señalan que esto es principalmente un efecto citotóxico, que incluyen factores autócrinos y paracrinos que modifican la hemodinamia a nivel renal alterando propiedades reológicas que afectan la hemodinamia renal así como la tubulodinamia, causando hipoxia regional. (37)

En conjunto esto sucede en tres mecanismos relativamente distintos:

- ✓ Reducción de la perfusión renal (efectos hemodinámicos).
- ✓ Toxicidad sobre las células tubulares.
- ✓ Alteraciones en la bioquímica endógena.

1.5.3.2 No renales Agudas

Las RAM renales agudas pueden clasificarse en dos subtipos:

- ✓ RAM que pueden presentarse en sujetos susceptibles.
- ✓ RAM que pueden presentarse en cualquier persona

Estas incluyen intolerancia a medicamentos (bajo umbral a la acción farmacológica del medicamento), idiosincrasia (por determinantes genéticas, reacción anormal del medicamento por una deficiencia metabólica o enzimática), alergia (reacción inmunológica, caracterizada por previa exposición, mediada por anticuerpos o linfocitos, y reaparece tras la exposición), y pseudoalergia (no hay activación específica del complemento y no hay liberación específica de histamina, imitando reacciones alérgicas del tipo I).

Aunque algunas RAM son difíciles de clasificar, la mayoría son considerados idiosincráticos o como pseudoalergias. Estas son impredecibles y son independientes de la dosis, y muchas pueden estar relacionadas con la liberación de histamina y otros mediadores biológicos como la serotonina, prostaglandinas, bradicinina, leucotrienos, adenosina y endotelina. (35)

1.5.3.3 No renales Retrasadas

Las RAM retrasadas en muchos casos pueden causar incomodidad y puede requerir tratamiento específico (esteroides, antihistamínicos). Se han propuesto mecanismos fisiopatológicos para explicar estas RAM, de cualquier manera los mecanismos celulares y moleculares no han sido ampliamente documentados. Aunque no se conoce completamente la patogénesis, estas se clasifican en las de tipo IV, reacciones de hipersensibilidad. Literatura reciente sugiere que los mecanismos están mediados por células T, incluyendo a los linfocitos CD4 y CD8.

En pacientes que presentaron RAM retrasadas a MCRI mostraron reacción cruzada con otros MCRI durante pruebas cutáneas, pero raramente presentaron reacción con yodo inorgánico, esto sugiere que toda la molécula del MCRI tiene un papel inmunogénico. (39)

1.5.3.4 Interacciones medicamentosas

La presencia de farmacoterapia concomitante puede aumentar la posibilidad de la aparición de RAM, se han reportado interacciones con neurolépticos, analgésicos, antieméticos, sedantes, betabloqueadores y diuréticos (36), la interacción con el MCRI que pudiese presentarse con mayor frecuencia es Metformina (40) (41), debido a la prevalencia de Diabetes Mellitus en México.

Metformina.

En pacientes con Diabetes mellitus cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes para controlar los niveles de glucosa en sangre se requiere el uso de biguanidas, la de primera elección es metformina, ya que esta presenta un menor riesgo de provocar acidosis láctica, sin embargo el desarrollo de Diabetes mellitus conlleva *per se* a una disminución de la función renal, por lo que al ministrarse el MCRI puede llevar al desarrollo de Nefropatía, la posibilidad de que los diabéticos con enfermedad renal puedan desarrollar Nefropatía y la presentación de acidosis láctica desemboca en la restricción de la ministración de metformina cuando se usan los MCRI. (37)

Las interacciones medicamentosas se pueden clasificar como:

- Mayor. Cuando la interacción es clínicamente significativa en un grado alto. El riesgo de la interacción es mayor que el beneficio. (40)
- Moderado. Cuando la interacción es clínicamente significativa en un grado moderado. Por lo general, evite la combinación; utilizar sólo en circunstancias especiales. (40)
- Menor. Cuando la interacción es clínicamente significativa en un grado menor. Se recomienda minimizar los riesgos; evaluar el riesgo y considerar un medicamento alternativo, tome medidas para eludir el riesgo de interacción y/o instituir un plan de monitoreo. (40)

1.5.3.5 Efectos de los MCRI en la función tiroidea

Los MCRI pueden inducir hipertiroidismo y crisis tirotóxicas, particularmente en pacientes con diagnóstico o sospecha de hipertiroidismo o bocio (36). Se recomienda monitorizar la función tiroidea. (41)

El yodo es una necesidad esencial para la síntesis de hormona tiroidea. La glándula tiroidea tiene mecanismos intrínsecos de regulación, estos mantienen la función tiroidea incluso en la presencia de exceso de yodo. Cuando se dan grandes cantidades de yoduro a sujetos con una función tiroidea normal la síntesis de hormonas tiroideas disminuye transitoriamente durante aproximadamente dos días. Esta inhibición aguda de la síntesis de hormona tiroidea por incremento de la concentración de yodo es llamada “El efecto Wolff-Chaikoff”. (42)

2. Justificación

Algunas de las Reacciones Adversas que se presentan en los pacientes a quienes se les ministra Medio de Contraste Radiológico Iodado suelen ser graves y otras incluso mortales, además ha aumentado el número de casos de Reacción Adversa esto como consecuencia del aumento del uso de estos agentes de diagnóstico, ya que durante las últimas dos décadas el uso de la Tomografía Axial Computarizada se ha incrementado, aproximadamente en 800% (43).

El desarrollo del Programa Permanente de Farmacovigilancia en el Servicio de Radiología e Imagen del Hospital Universitario de Puebla permite ofrecer una mayor seguridad durante el uso de los Medios de Contraste Radiológicos Iodados, además de conocer el número y el tipo de Reacción Adversa que generan y llevar a la formulación de propuestas para mejorar la seguridad y la calidad de la atención al paciente.

3. Objetivos

3.1 General

Desarrollar un estudio de Farmacovigilancia Intensiva en el Servicio de Radiología e Imagen del Hospital Universitario de Puebla.

3.2 Particulares

1. Desarrollar un estudio de Farmacovigilancia Intensiva en pacientes del Servicio de Radiología e imagen a quienes se les ministre Medios de Contraste Radiológicos Iodados.
2. Diseñar una propuesta que permita prever el riesgo de aparición de Reacciones Adversas, ayudando así a promover la seguridad del paciente.

4. Metodología

Se realiza un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal, en los pacientes que son sometidos a Tomografía Axial Computarizada, en los cuales se les ministra Medio de Contraste Radiológico Iodado en el Servicio de Radiología e imagen del Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de febrero a junio de 2014.

A través del desarrollo del PPFV en el Servicio de Radiología e imagen, específicamente en el área de tomografía, al presentarse una SRAM, se procede al llenado del Formato de Aviso de Sospecha de reacciones adversas de medicamentos [**Anexo 1. Formato de aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos**], posteriormente los datos son analizados, agrupados y sometidos a un análisis univariado, todo esto bajo la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. (44)

Desarrollo del Programa Permanente de Farmacovigilancia en el servicio de Radiología e Imagen en el área de tomografía del Hospital Universitario de Puebla

- 1) Identificación de Pacientes que serán sometidos a algún estudio empleando Medio de contraste radiológico Iodado
- 2) Observación del desarrollo del estudio
- 3) Detección de las sospechas de reacciones adversas que se presenten en los pacientes sometidos a estudio radiológico con medio de contraste.
- 4) Llenado del Formato de Aviso de Sospecha de reacciones adversas, entrevistando al paciente que presentó la reacción adversa, recabando la información necesaria.
- 5) Notificación de las Sospechas de Reacciones adversas a medicamentos al Centro Institucional de Farmacovigilancia BUAP-FCQ para su revisión y posterior envío al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- 6) Análisis del caso, considerando medicamento sospechoso, farmacoterapia concomitante, antecedentes y datos clínicos importantes del paciente.
- 7) Evaluación de la notificación
- 8) Elaboración de la respuesta a la notificación y revisión por el Centro Institucional de Farmacovigilancia BUAP-FCQ.
- 9) Entrega de la respuesta al Jefe de Servicio de Radiología e Imagen.
- 10) Formulación de propuestas para prevenir el riesgo de aparición de RAM.

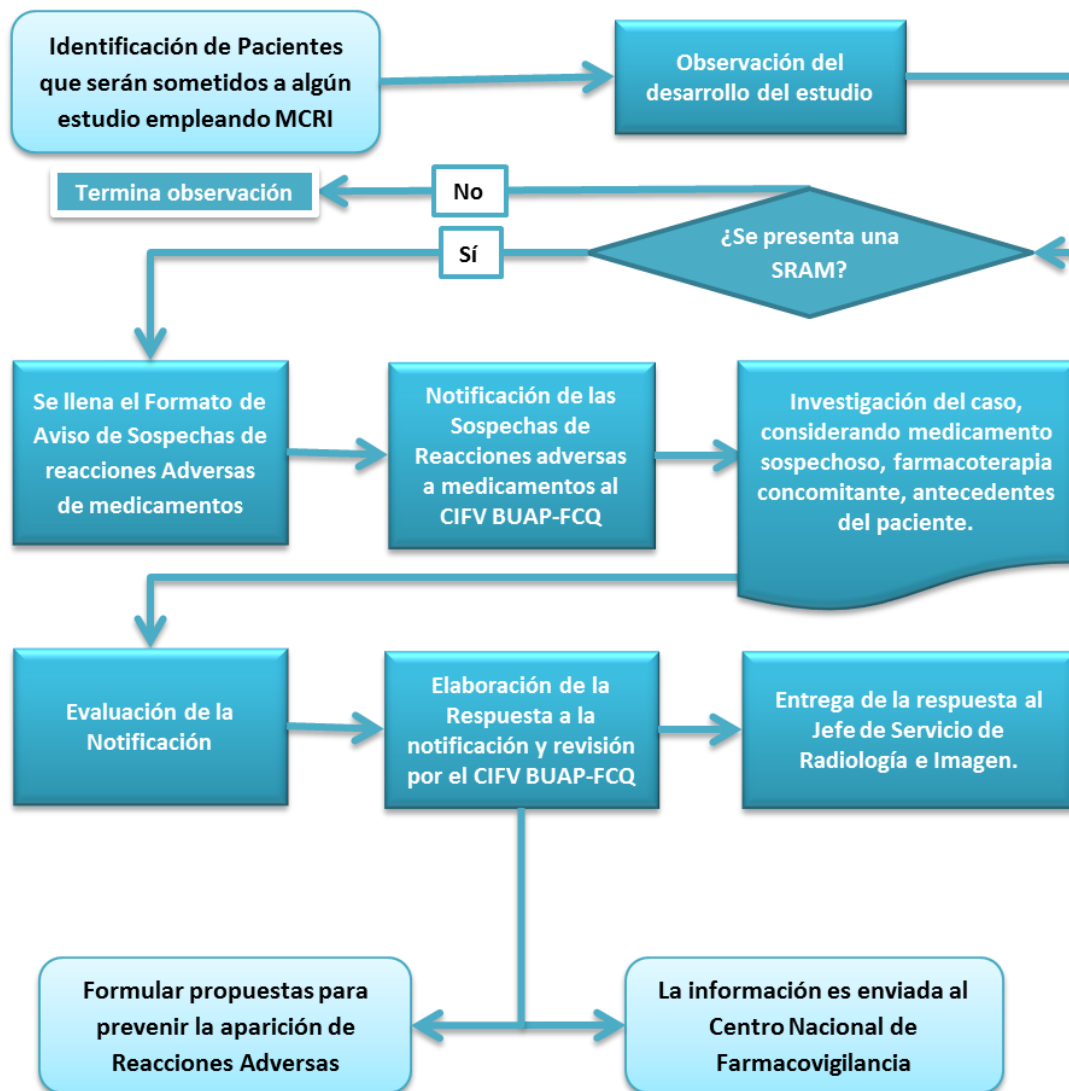
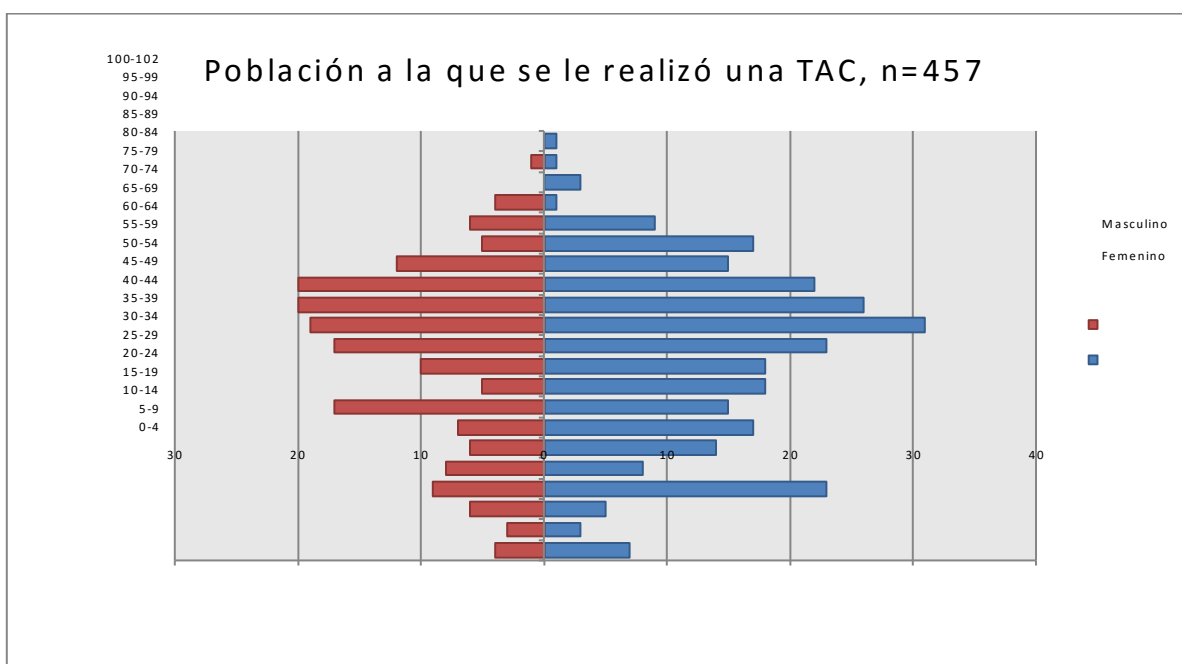


Ilustración 4. Esquema de trabajo para desarrollar el PPFV en el área de Tomografía.

5. Resultados y discusión

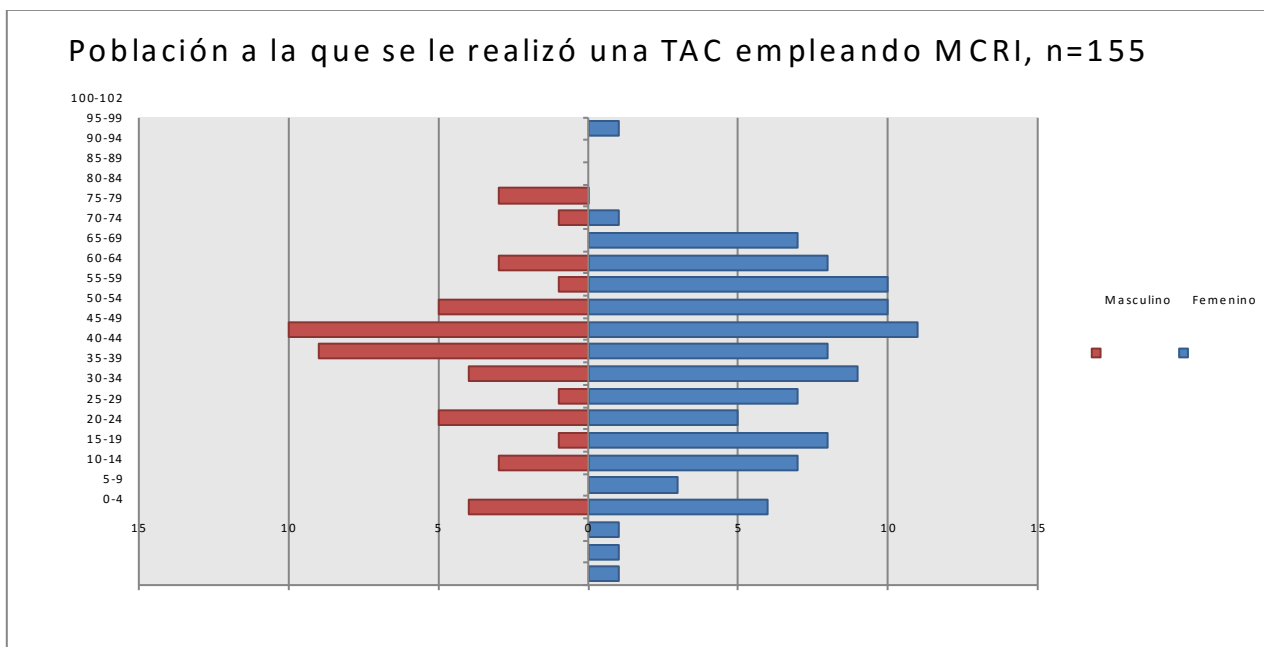
5.1 Resultados

Durante el periodo de febrero a junio de 2014, se realizó un estudio de Farmacovigilancia Intensiva en los pacientes que son sometidos a Tomografía Axial Computarizada, en los cuales se les ministra Medio de Contraste Radiológico Iodado en el Servicio de Radiología e imagen del Hospital Universitario de Puebla, durante el periodo de estudio se realizó la detección de reacciones adversas, encontrándose que se realizaron TAC a 457 pacientes, 278 del sexo femenino (61%) y 179 del sexo masculino (39%), también se clasificó por intervalos de edad, las cuales se muestran en la Gráfica 1.



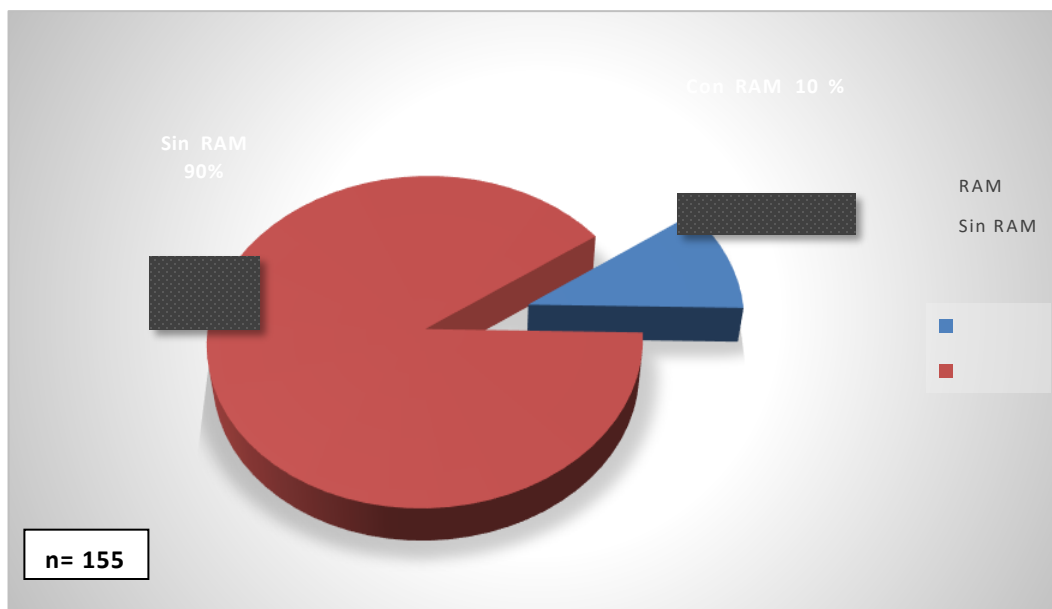
Gráfica 1. Población a la que se le realizó una TAC.

De los 457 pacientes totales a quienes se les realizó una TAC, sólo a 155 se les ministró MCRI durante su estudio, esto equivale al 34% del total de estudios realizados. De las 155 TAC con contraste, 104 se realizaron a pacientes del género femenino (67%) y 51 a pacientes del género masculino (33%).



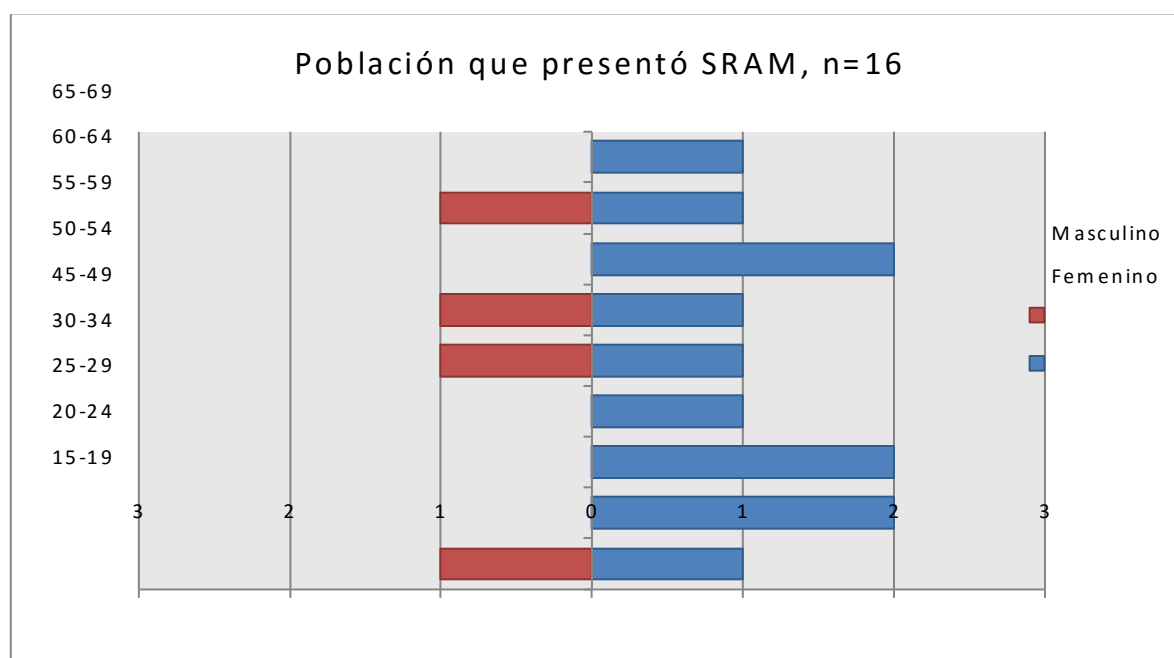
Gráfica 2. Población a la que se realizó una TAC empleando MCRI.

La incidencia de RAM a MCRI es de 10.32% [Gráfica 3] coincidiendo con algunos estudios internacionales, ya que estos marcan una incidencia de hasta el 15% (45), sin embargo otros autores reportan incidencias más bajas (2% al 8%) (35), dependiendo del tipo y características de la sustancia radiopaca empleada.



Gráfica 3. Pacientes que presentaron alguna SRAM.

De los 16 pacientes que presentaron RAM, 12 corresponden al género femenino (75%) y 4 corresponden al género masculino (25%). La distribución de la población se muestra en la Gráfica 4. Se puede observar que las RAM se presentaron en el intervalo de 15 a 69 años, la bibliografía reporta como grupo de riesgo para desarrollar una RAM a los menores de un año y mayores a 60 años (46), 3 de los 16 pacientes que presentaron RAM se encuentran en dicho grupo.



Gráfica 4. Población que presentó SRAM.

Debido a que varios de los pacientes presentaron más de una SRAM se contabilizaron 43, en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se señala el número, tipo y porcentaje de las SRAM. La manifestación clínica más frecuente es sensación de calor en la zona de inyección del MCRI, las RAM que se consideraron graves (ponen en peligro la vida del paciente) fueron Shock Anafiláctico y laringo espasmo con un caso para cada una.

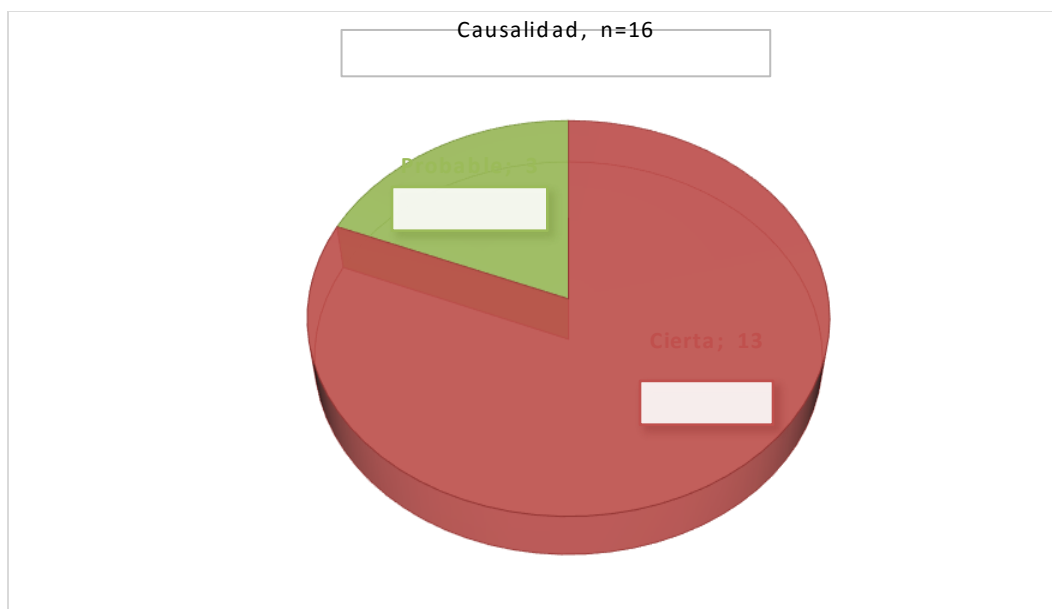
Reacciones	Número de reacciones	% De reacciones
Sensación de calor (zona de inyección)	9	20.9
Náusea	7	16.3
Prurito	3	7.0
Disgeusia	3	7.0
Garganta irritada	3	7.0
Mareo	2	4.7
Urgencia urinaria	2	4.7
Disnea	2	4.7
Émesis	2	4.7
Urticaria	2	4.7
Tinnitus	1	2.3
Incremento de mareo y náusea	1	2.3
Disfagia	1	2.3
Shock anafiláctico	1	2.3
Enrojecimiento de piel	1	2.3
Sialorrea	1	2.3
Laringoespasmo	1	2.3
Sensación de calor generalizado	1	2.3
Total	43	100

Tabla 7. Manifestaciones clínicas presentadas tras la ministración de MCRI.

5.1.1 Clasificación de eventos adversos, sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos

Todas las Reacciones Adversas se evaluaron de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, y se obtuvieron los siguientes resultados:

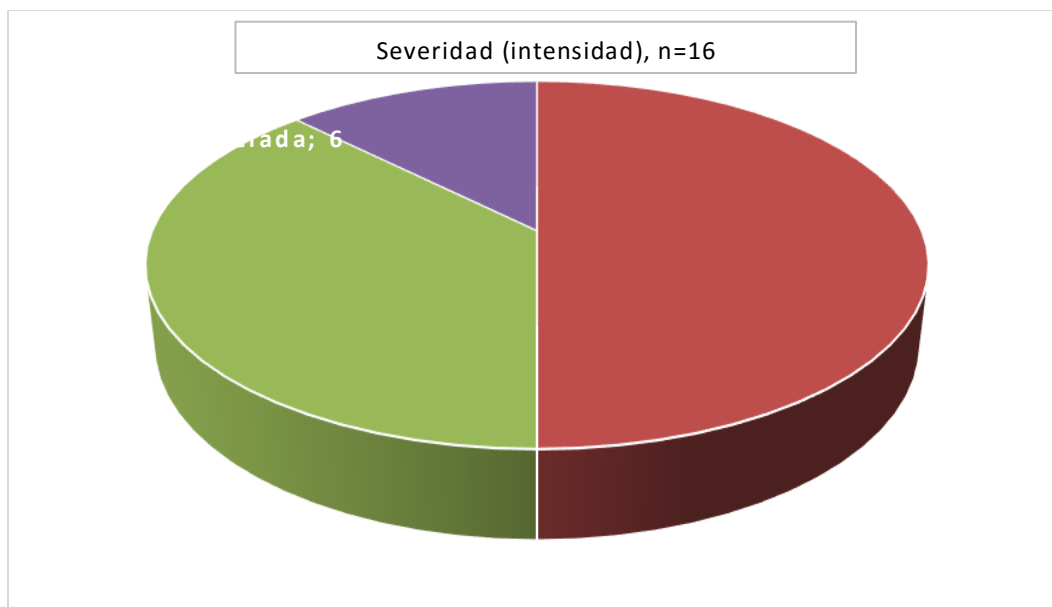
4.4 Evaluación de causalidad para RAM:



Gráfica 5. Clasificación de las RAM con base en la Causalidad.

Todas las RAM ocurrieron posteriores a la ministración del MCRI, las manifestaciones clínicas presentadas no pueden ser atribuidas a la ministración de otros medicamentos, ya que se le pide al paciente que suspenda su medicación 24 horas previas a la realización de la TAC.

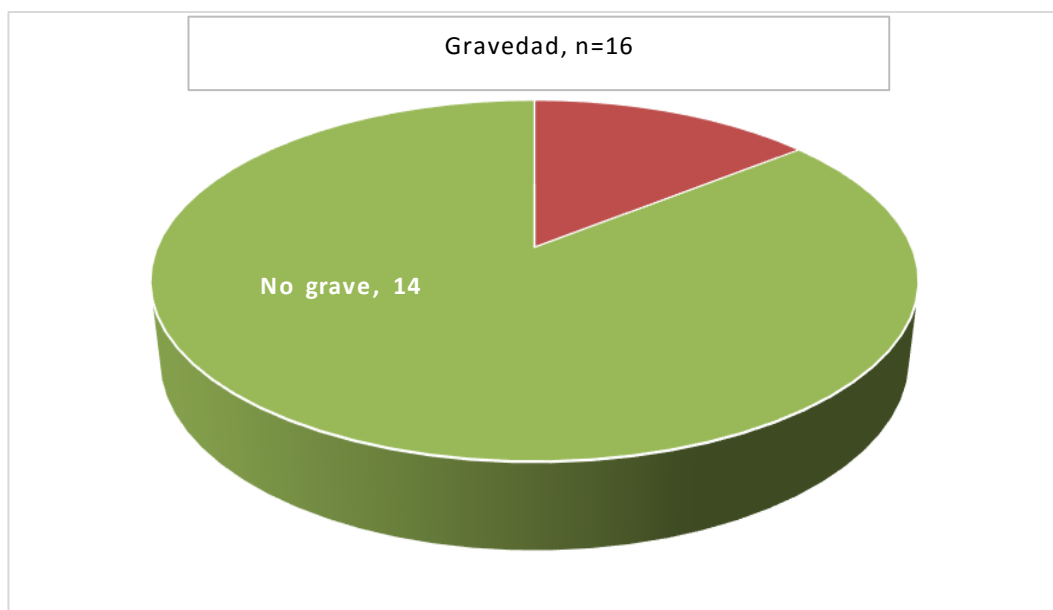
4.1 Clasificación de RAM según la severidad (intensidad) de la manifestación clínica:



Gráfica 6. Clasificación de RAM con base en la Severidad, intensidad de la manifestación clínica.

Se reportaron los tres niveles de intensidad de la manifestación clínica, de los 16 pacientes 8 presentaron manifestaciones clínicas leves, los otros 8 pacientes requirieron tratamiento farmacológico para contrarrestar las manifestaciones clínicas, 2 de estos 8 pacientes requirieron, además, atención en el servicio de urgencias.

4.2 Clasificación de RAM según la gravedad de la manifestación clínica (desenlace).



Gráfica 7. Clasificación de las RAM con base en la gravedad de la manifestación clínica.

Debido a que 2 de los 16 pacientes desarrollaron una manifestación clínica importante (shock anafiláctico y laringo espasmo) las cuales pusieron en peligro la vida de los pacientes en el momento en el que se presentaron, requiriendo atención por el servicio de urgencias.

4.3 Clasificación de las SRAM con base en la Calidad de la información:

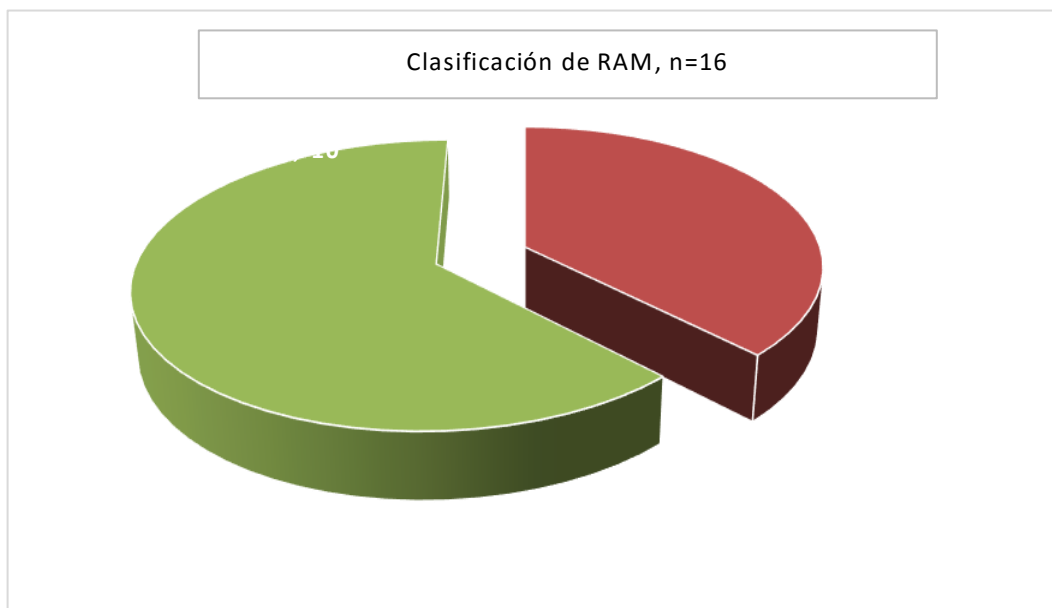
Debido a que los estudios de Farmacovigilancia intensiva requieren obtención de información de las SRAM de manera sistemática, adicionado a la estructura de la metodología para la realización del presente trabajo, se pudo obtener la información necesaria para que se en todos los casos se contara con información de grado 2. Sólo en 1 de los pacientes se presentó una readministración positiva, clasificándose así como una notificación con grado 3 con base en la calidad de la información.



Gráfica 8. Clasificación de SRAM con base en la Calidad de la información.

5.1.2 Clasificación de las RAM a nivel internacional

Clasificación de tipo de RAM. (Clasificación propuesta por Ralph Edwards, Uppsala Monitoring Center).



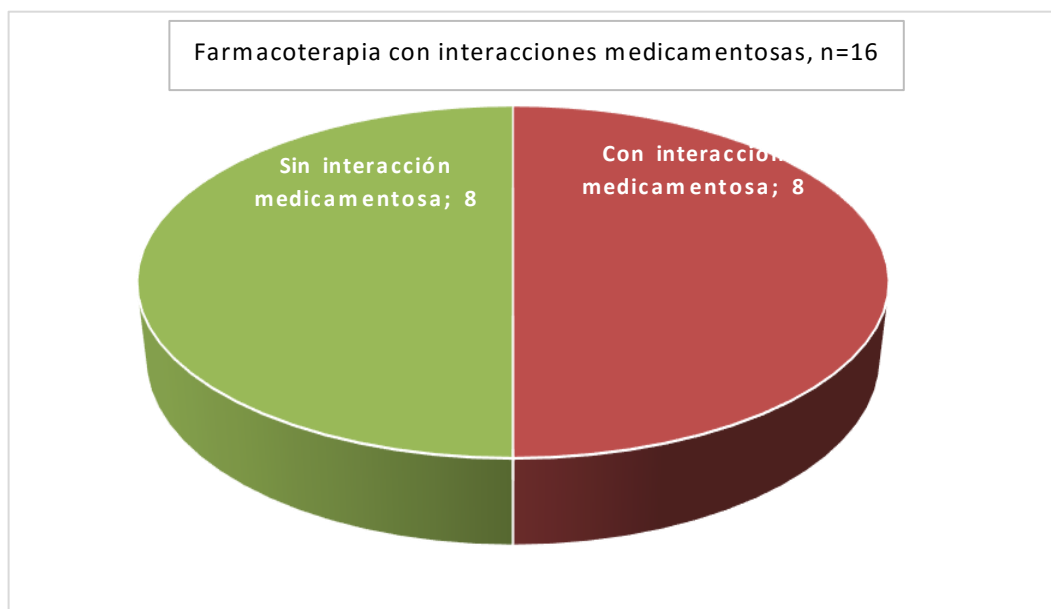
Gráfica 9. Clasificación de RAM con base en la Clasificación propuesta por Ralph Edwards y Jeffrey Aronson.

Después de analizar cada caso de las RAM se designaron con la clasificación propuesta por Ralph Edwards y Jeffrey Aronson, la cual se utiliza a nivel internacional. En 6 de los 16 casos se clasificaron como RAM de Tipo A, las manifestaciones clínicas son predecibles, debido a que guardan relación con la acción farmacológica del medicamento. En los 10 casos restantes las manifestaciones clínicas eran impredecibles y guardaban una relación con reacciones inmunológicas, las cuales se encuentran ya reportadas en la bibliografía. (36) (38) (46)

5.1.3 Interacciones Medicamentosas

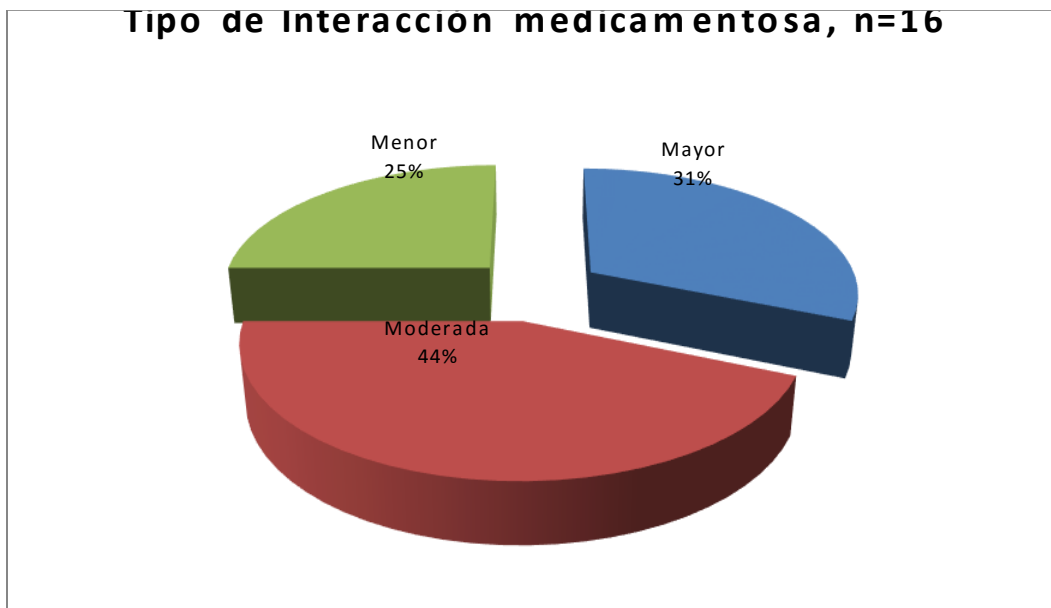
Para analizar cada caso de SRAM también se consideraba la farmacoterapia concomitante, esto para la búsqueda y análisis de interacciones medicamentosas, de acuerdo a *Interactions checker* (40) se obtuvo la siguiente información:

La mitad de los pacientes presentaron al menos una interacción medicamentosa.



Gráfica 10. Número de pacientes que presentaron al menos una interacción medicamentosa.

En total, estos 8 pacientes presentaron 16 tipos de interacciones medicamentosas, las cuales se clasificaron de la siguiente manera:



Gráfica 11. Tipos de interacciones medicamentosas.

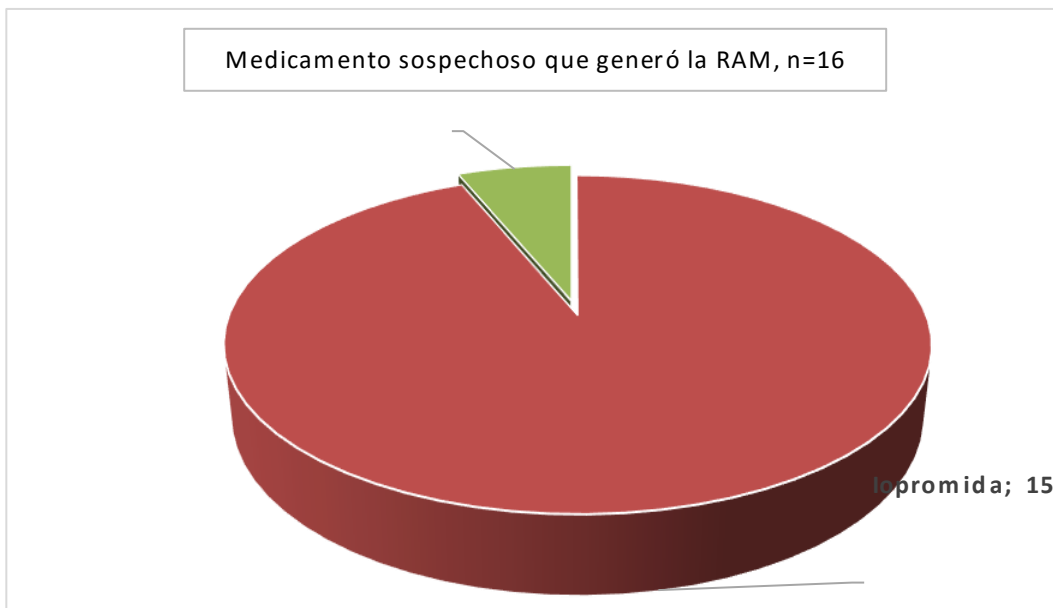
Metformina interacciona con el MCRI, esta relación es clasificada como una interacción de grado mayor, 3 de los 16 pacientes (19%) la presentaron.

Con la información presentada se puede inferir que estas interacciones favorecen la aparición de la RAM, sin embargo, se debe mencionar que al paciente se le da la indicación de suspender su medicación 24 horas previas a la realización de su estudio.

5.1.4 Medicamento generador de la RAM

Aunque en el Cuadro Básico de Medicamentos (47) del HUP sólo se cuenta con lopromida como Agente de diagnóstico para su uso durante una TAC, se reportó un caso en el cual el agente de diagnóstico es diferente a lopromida, el cual es loversol.

Los MCRI usados fueron lopromida con 15 ministraciones e loversol con sólo 1.



Gráfica 12. Medicamento que generó la RAM.

6. Propuestas para el desarrollo del PPFV en el área de Tomografía en el HUP

Los MCRI que se ministraron fueron Iopromida e Ioversol, sin embargo se desconoce el origen del segundo, además de que el mismo fue ministrado caduco y por una vía incorrecta (vía oral), por lo cual este hecho no puede ser catalogado como RAM, sin embargo se consideró importante hacer el reporte de este caso, que debe ser clasificado como error en la medicación. Esta situación nos obliga a sugerir la propuesta de llevar un control más estricto de la administración del medio de contraste, este control debe ser fácil y ser concreto en los datos mínimos requeridos para mantener la seguridad del paciente.

Problemas como desconocer el riesgo del paciente para presentar alguna RAM y no contar con calidad y fiabilidad en los datos para la identificación y notificación de RAM retardadas a los MCRI llevó a formular las siguientes propuestas.

6.1 Propuestas para las fases de preministración, ministración y posministración de los MCRI

La propuesta de control consiste realizar diferentes actividades durante las fases de preministración, ministración y posministración de los MCRI, a continuación se definen cada una de las fases y las propuestas para cada una de ellas.

La fase preministración, comprendiéndose como las acciones previas a la ministración del MCRI, debemos considerar que la Farmacovigilancia también se encarga de la prevención de la aparición de las RAM.

- Reactivar la aplicación del Protocolo para la Evaluación de Factores de Riesgo a MCRI [

- **Anexo 3. Protocolo de Evaluación de Factores de Riesgo a Medios de Contraste Radiológicos Iodados (MCRI).**]. Se elaboró y aprobó para su aplicación por el Comité de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario de Puebla en 2009, dicho protocolo consiste en un cuestionario que se aplica previo a la ministración del agente de diagnóstico, con el cual se sabrá oportunamente si el paciente cuenta con riesgo habitual, moderado o aumentado de desarrollar una RAM.

La fase de ministración, comprendiéndose como las acciones durante la ministración del MCRI, en esta fase se pretende identificar, notificar y evaluar todas las SRAM agudas generadas por estos agentes de diagnóstico.

- Presencia de un farmacéutico capacitado para la detección de SRAM cumpliendo así con el desarrollo del PPFV, con lo cual se podrá registrar cada una de las Sospechas de RAM presentadas, así como la obtención de la información necesaria para la Notificación.

La fase posministración, comprendiéndose como las acciones posteriores a la ministración del MCRI, en esta fase se pretende registrar la información necesaria para la Notificación de las SRAM retardadas generadas por estos agentes de diagnóstico, con lo cual se facilitaría la investigación del caso, dando mayor calidad y fiabilidad a la información.

- Utilización de una etiqueta o formato con espacios a llenar al momento de la ministración, el cual se podría colocar en la parte trasera de la solicitud del estudio que el paciente presenta para pasar al área de tomografía o bien esta información podría proporcionarse al médico del paciente para que quede registrado en su expediente clínico, con la información necesaria como se muestra en la Ilustración 5.

Fecha: __/__/____ Hora de ministración: ____ ()am ()pm

Nombre del paciente: _____

ID del Paciente: _____

Nombre comercial del Medio de Contraste: _____

Dosis: _____ ml

Fecha de Caducidad: : __/__/

Lote: _____

Vía de ministración: _____



Ilustración 5. Sello para el seguimiento del paciente

7. Conclusiones

La vigilancia de la seguridad de los medicamentos es importante en cualquier unidad hospitalaria y, más aún, si consideramos que los MCRI son potencialmente generadores de RAM, por ende se incrementa la importancia del desarrollo de la Farmacovigilancia en los servicios de Radiología e Imagen, con el fin de aumentar la seguridad durante el proceso de la medicación.

En el presente trabajo se observó que, aunque todas las manifestaciones clínicas notificadas se encuentran ya reportadas en la literatura, se debe considerar que cada paciente responde de manera distinta a los medicamentos.

De los 155 pacientes sometidos a estudio bajo medio de contraste, 16 presentaron RAM a dicho medio, al 50% se les ministró medicación para contrarrestar las manifestaciones clínicas presentadas, 2 de ellos requirieron atención en el servicio de urgencias; estos datos revelan la necesidad de prestar atención a todas las RAM presentadas en el Servicio de Radiología e Imagen.

Aunque existen indicaciones previas a la ministración del MCRI, como suspender la medicación previamente prescrita y realizar pruebas de función renal, no se dan indicaciones posteriores a la ministración de estos, como consumo de medicamentos o bien, identificación y tratamiento de RAM retardadas, como crisis tirotóxica o trastorno tiroideo, por lo cual se sugiere dar seguimiento del estado clínico de estos pacientes.

En el presente trabajo se cumplió con el objetivo de realizar un estudio de Farmacovigilancia intensiva, además de diseñar propuestas, con las cuales se pretende disminuir la frecuencia de las RAM a MCRI, para las diferentes fases del uso de estos agentes de diagnóstico, sin embargo se debe considerar que siempre se pueden realizar mejoras para detectar, caracterizar y prevenir los potenciales riesgos a los que pueden estar expuestos los pacientes.

Al contar con profesionales de la salud capacitados para la identificación de RAM, como lo son los farmacéuticos, además de conocer y participar activamente durante todo el procedimiento para la ministración de MCRI permite proponer acciones para minimizar los problemas relacionados a la seguridad de los pacientes durante el uso de estos agentes de diagnóstico.

8. Anexos

Anexo 1. Formato de aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos



SECRETARÍA DE SALUD
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA
COFEPRIS-04-017 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES
ADVERSAS DE MEDICAMENTOS
(INFORMACIÓN CONFIDENCIAL)



ANTES DE LLENAR EL FORMATO LEER CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO
 DEBERA LLENARSE EN LETRA DE MOLDE O A MÁQUINA

N° DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)	No DE NOTIFICACIÓN (general)	N° DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)	FECHA:
--	------------------------------	----------------------------------	--------

I. DATOS DEL PACIENTE

Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento			Edad		Sexo		Estatura (cm)	Peso (kg)
	Año	Mes	Día	Años	Meses	☐ F	☐ M		

II. DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA

Inicio de la reacción			Descripción del(os) evento(s) adverso(s) (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)	Consecuencia del Evento
Día	Mes	Año		
				☐ Recuperado sin secuela ☐ Recuperado con secuela ☐ No recuperado ☐ Muerte - debido a la reacción adversa ☐ Muerte – el fármaco pudo haber contribuido ☐ Muerte – no relacionada al medicamento. ☐ No se sabe

III. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Nombre Genérico	Denominación Distintiva			Laboratorio Productor		
Número de Lote	Fecha de Caducidad			Dosis		
Vía de Administración y forma farmacéutica	Fechas de la Administración					Motivo de Prescripción
	DÍA	Inicio MES	AÑO	DÍA	Termino MES	
¿Se retiró el medicamento sospechoso? ☐ Si ☐ No ¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? ☐ Si ☐ No ☐ No se sabe ¿Se disminuyó la dosis? ☐ Si ¿A Cuánto? ☐ No				¿Se cambió la Farmacoterapia? ☐ Si ¿A cuál? ☐ No ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? ☐ Si ☐ No ☐ No se sabe Si no se retiró el medicamento. ¿Persistió la reacción? ☐ Si ☐ No ☐ No se sabe		

IV. FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS				MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO			TERMINO	
			DÍA	MES	AÑO	DÍA MES AÑO	

V. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA: Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio.

VI. PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN

ÚNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO PRODUCTOR		NOTIFICADOR INICIAL
Nombre y dirección del laboratorio productor		Nombre y Dirección del Profesional
TELÉFONO:		TELÉFONO:
Fecha de recepción en el laboratorio Día _____ Mes _____ Año _____	¿Informado en el periodo estipulado? ☐ Si ☐ No	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? ☐ Si ☐ No
Origen y tipo del informe ☐ Inicial ☐ Seguimiento ☐ Estudio ☐ Literatura ☐ Profesional de la salud ☐ Paciente ☐ Hospital ☐ Asistencia extrahospitalaria		Tipo de informe: ☐ inicial ☐ seguimiento Origen: ☐ hospital ☐ asistencia extrahospitalaria

I. INFORMACIÓN DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO

1. **INICIALES DEL PACIENTE.** Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente.
2. **FECHA DE NACIMIENTO.** Indicar año, mes y día en que nació el paciente.
3. **EDAD.** En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarla en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
4. **SEXO.** Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
 5. **ESTATURA.** Indicar la estatura del paciente en cm.
 6. **PESO.** Indicar el peso del paciente en kg.

II. DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA:

7. **INICIO DE LA REACCIÓN.** Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento
8. **DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN, RESULTADOS DE LABORATORIO Y EXPLORACIÓN.** Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivo la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detectara falta de respuesta terapéutica a un medicamento debe comunicarse como una reacción adversa.
9. **CONSECUENCIAS DEL EVENTO.** Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cual fue el resultado final.

III. INFORMACIÓN DEL O LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

10. Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria (En pediatría indicar la dosis por kg. de peso). Señale la vía de administración y forma farmacéutica así como fecha

de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción.

11. **CONSIDERACIONES DEL EVENTO.** Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

IV. FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

12. Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.

V. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

13. Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo.

VI. PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN.

14. Para laboratorios productores
Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

15. Notificador Inicial

Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

NOTA: Tiempo de envío: Evento serio de Estudio clínico a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.

Evento no serio de Estudio clínico al final del estudio

Informe espontáneo: serio a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.

Informe espontáneo evento no serio a más tardar 15 días hábiles posteriores a la notificación.

NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.

INSTRUCTIVO PARA LLENAR EL FORMATO.

LA INFORMACION QUE USTED PROPORCIONE ES Estrictamente CONFIDENCIAL

ESTE INFORME DEBE SER ENVIADO A: CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA BUAP-FCQ 13 SUR 2701

AREA DE EPIDEMIOLOGIA TEL: 229-55-00 EXT.6218 Y 6219 PUEBLA, PUE.

O AL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA UBICADO EN OKLAHOMA 14 COL. NAPOLES, BENITO

JUÁREZ D.F. C.P.03810, MÉXICO D.F. FAX (0155) 50805200

Anexo 1. Formato de aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos.

Anexo 2. Clasificación de Interacciones Medicamentosas.

Clasificación de Interacciones Medicamentosas (40)

Mayor Alto significado clínico. Evite combinaciones; el riesgo de la interacción es mayor que el beneficio.

Moderado	Moderado significado clínico. Por lo general, evite la combinación; utilizarlo sólo en circunstancias especiales.
-----------------	---

Menor	Mínimo significado clínico. Minimizar el riesgo; evaluar el riesgo y considerar un medicamento alternativo, tomar medidas para evitar el riesgo de interacción y / o instituir un plan de monitoreo.
--------------	--

Anexo 2. Clasificación de Interacciones Medicamentosas, Drug.com.

Anexo 3. Protocolo de Evaluación de Factores de Riesgo a Medios de Contraste Radiológicos Iodados (MCRI).



Protocolo de Evaluación de Factores de Riesgo a MCRI

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN

CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA BUAP- FCQ



PROTOCOLO No: _____

Apellidos: _____ Nombre: _____

Fecha de Nac.: ____/____/____ Edad: _____ Sexo: F () M ()

Solicitante: _____ Servicio: _____

Diagnóstico (s): _____

Ambulatorio () Hospitalizado () Cama: _____ Piso: _____ No. Exp HUP: _____

Estudio a realizar: _____

Fecha de Interrogatorio: ____/____/____ Fecha de Estudio: ____/____/____

DETERMINACIÓN DE FACTORES DE RIESGO

I **Edad:** mayor de 60 años o menor de 1 año: SI () NO ()

El paciente presenta:

Deshidratación: SÍ () NO () Fiebre: SÍ () NO () Diarrea: SÍ () NO ()

Vómito: SÍ () NO ()

De 2 puntos a cada SÍ contestado

II **Estudios previos con MCRI:**

Fecha y tipo del último estudio efectuado con MCRI: _____

El paciente presentó alguna Reacción adversa con el MCRI: SÍ () NO ()

Si la Respuesta es **SÍ**, el paciente es catalogado como de **riesgo aumentado** y se encuentra **contraindicado** el estudio con MCRI

Reacciones Menores: Urticaria limitada () Prurito () Hipotensión Arterial leve ()

Rinitis () Dolor de Brazo () Cefalea () Enrojecimiento Facial ()

Náusea () Inflamación Parotídea () Calor () Conjuntivitis ()

Reacciones Mayores: Urticaria Generalizada () Angioedema () Convulsiones ()

Edema Pulmonar () Broncoespasmo () Insuficiencia Renal Aguda ()

Edema Laríngeo () Arritmia Cardíaca () Paro Cardiorrespiratorio ()

Hipotensión severa/ Shock ()

Otras: _____

III Antecedentes personales de:

Enfermedad alérgica: **SÍ** () **NO** () ¿Cuál? _____

Si la Respuesta es **SÍ**, el paciente es catalogado como de **riesgo aumentado** y se encuentra **contraindicado** el estudio con MCRI

IV Antecedentes personales de:

Diabetes Mellitus: **SÍ** () **NO** ()

Enfermedad renal: **SÍ** () **NO** () ¿Cuál? _____

Enfermedad cardiovascular: **SÍ** () **NO** () ¿Cuál? _____

Enfermedad asociada con potencial afectación Renovascular: **SÍ** () **NO** ()

¿Cuál? _____

De 2 puntos a cada SÍ contestado

V Determinación de Creatinina Serica:

1.6 mg/dl y 2.9 mg/dl () Emplear el 50% de la dosis del medio de contraste y de tipo no iónico

> 3 mg/dl () Considerar técnicas imagenológicas alternativas.

Valores de referencia de creatinina: Mujeres: 0.5 – 1.3mg/dL Hombres: 0.5 – 1.5mg/dL

Valores de creatinina del paciente: _____ Fecha de Estudio: ____/ ____/ ____

VI Antecedentes heredo familiares de atopias: SÍ () NO ()

¿Cuál? _____

(Asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica.)

De 1 punto si respondió afirmativamente

VII Medicación actual: Bloqueadores β -Adrenérgicos () Interleukina 2 ()

Biguanidas () Diuréticos () Anticoagulantes () Antagonistas del Ca ()

Anticonvulsivantes () Inhibidores de la ECA () Laxantes ()

De 2 puntos a cada opción marcada

Nombre genérico o comercial del o los medicamentos y dosis:

De 2 puntos a cada opción marcada

Nota: En el caso de las Biguanidas como la Metformina, se recomienda interrumpir el medicamento al menos 48 horas antes del estudio radiológico y continuar con el tratamiento 48 horas después de la inyección del Medio de Contraste.

DE ACUERDO A LOS DATOS OBTENIDOS SE CONSIDERA QUE EL PACIENTE

PRESENTA:

0-1 puntos RIESGO HABITUAL ()

2-6 puntos RIESGO MODERADO ()

> 6 puntos RIESGO AUMENTADO ()

RECOMIENDACIONES:

Corroborar que el paciente se encuentre bien hidratado previo a la realización del estudio.

Suspender la administración de cualquier fármaco considerado como nefrotóxico un tiempo mínimo de 24 horas previo al estudio.

RIESGO MODERADO: La utilización del MCRI queda a criterio del médico radiólogo así como la utilización de un esquema farmacológico de premedicación (Corticoides, Antihistamínicos o Efedrina) o el empleo de un medio de contraste no iónico.

RIESGO AUMENTADO: NO SE RECOMIENDA EL EMPLEO DE MCRI.

OBSERVACIONES: _____

9. Abreviaturas

Abreviatura	Significado
BUAP	Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
CIFV	Centro Institucional de Farmacovigilancia
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
CSM	<i>Committee on the Safety of Medicines</i>
EA	Evento Adverso
FCQ	<i>Facultad de Ciencias Químicas</i>
FDA	<i>The Food and Drug Administration</i>
HUP	Hospital Universitario de Puebla
MCRI	Medios de Contraste Radiológicos Iodados
OMS	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
PPFV	Programa Permanente de Farmacovigilancia
PRM	Problemas Relacionados con los Medicamentos
RAM	Reacciones Adversas a Medicamentos
SRAM	Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos
TAC	Tomografía Axial Computarizada

10. Definiciones

Término	Definición
Amelia	Ausencia de una extremidad.
Angioedema	Hinchazón edematosa, no pruriginosa y generalmente indolora. Las lesiones comprometen a la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo y se considera la extensión profunda de la urticaria.
Cefalea	Dolor en una parte o en toda la cabeza, en cualquiera de sus variedades.
Disfagia	Dificultad o imposibilidad de tragar.
Disgeusia	Alteración del sentido del gusto.
Disnea	Dificultad para respirar.
Edema	Hinchazón blanda de una parte del cuerpo, que cede a la presión y es ocasionada por la serosidad infiltrada en el tejido celular.
Émesis	Vómito.
Fibrilación	Contracción espontánea e incontrolada de las fibrillas del músculo cardíaco que puede provocar la muerte.
Focomelia	(Etimológicamente del griego φώκη -fóke- foca y μέλος -melos- miembro) es una enfermedad que se manifiesta por una malformación de origen teratogénico consistente en la ausencia de elementos óseos y musculares en el miembro superior o inferior, quedando reducido a un muñón o prominencia que se implanta a nivel del hombro o de la cintura y que asemeja las aletas de la foca. Puede afectar a un solo miembro o a varios.
Laringoespasma	Espasmo que afecta a la laringe.
Shock anafiláctico	Estado de hipersensibilidad o de reacción exagerada a la nueva introducción a una sustancia extraña, que al ser administrada por primera vez provocó reacción escasa o nula.
Sialorrea	Flujo exagerado de saliva.
Tinnitus	Percepción de golpes o pitidos en el oído que no proceden de ninguna fuente externa; acufeno.
Urografía	Radiografía de las vías urinarias mediante el empleo de técnicas de contraste.
Urticaria	Reacción vascular de la piel caracterizada por eritema y formación de habones, puede tener origen alérgico, infeccioso, o por agentes físicos.

11. Índice de Tablas

Tabla 1.Eventos relevantes en la historia de la Farmacovigilancia	8
Tabla 2. Clasificación de RAM por Ralph Edwards y Jeffrey Aronson	9
Tabla 3. Clasificación de EA, RAM y SRAM con base en la severidad.	11
Tabla 4. Clasificación de EA, RAM y SRAM con base en el desenlace.....	12
Tabla 5. Clasificación de EA, RAM y SRAM con base en la causalidad.....	13
Tabla 6. Clasificación de RAM, y ejemplos. (37)	19
Tabla 7. Manifestaciones clínicas presentadas tras la ministración de MCRI.	29

12. Índice de Ilustraciones

Ilustración 1. Flujo de información en el desarrollo del PPFV en México.....	10
Ilustración 2. Organización en el PPFV.....	14
Ilustración 3. Ejemplos de razón de lodo/ moléculas en MCRI. (32)	17
Ilustración 4. Esquema de trabajo para desarrollar el PPFV en el área de Tomografía.	25
Ilustración 5. Sello para el seguimiento del paciente.....	37

13. Índice de Gráficas

Gráfica 1. Población a la que se le realizó una TAC.	26
Gráfica 2. Población a la que se realizó una TAC empleando MCRI.....	27
Gráfica 3. Pacientes que presentaron alguna SRAM.	27
Gráfica 4. Población que presentó SRAM.	28
Gráfica 5. Clasificación de las RAM con base en la Causalidad.	30
Gráfica 6. Clasificación de RAM con base en la Severidad, intensidad de la manifestación clínica.	30
Gráfica 7. Clasificación de las RAM con base en la gravedad de la manifestación clínica.	31
Gráfica 8. Clasificación de SRAM con base en la Calidad de la información.....	32
Gráfica 9. Clasificación de RAM con base en la Clasificación propuesta por Ralph Edwards y Jeffrey Aronson.....	32
Gráfica 10. Número de pacientes que presentaron al menos una interacción medicamentosa.	33
Gráfica 11. Tipos de interacciones medicamentosas.	34
Gráfica 12. Medicamento que generó la RAM.	35

14. Referencias Bibliográficas

1. Archivo Histórico. Departamento de Archivos de Concentración e Histórico. Portal de Transparencia. [Online]. [cited 2015 Junio 11. Available from: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/scia/c05-consulta-histo.php?pagina=5&orden=c_seccion&consulta=&consulta1=&id_area1=.
2. Secretaría de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. 2012..
3. Teresa Márquez Cabrera LMML. Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) BUAP-FCQ. Puebla: Facultad de Ciencias Químicas.
4. Cutroneo P, Polimeni G, Curcuruto R, Calapai G, Caputi AP. Adverse reactions to contrast media: An analysis from spontaneous reporting data. *Pharmacol Res.* 2007 Marzo; 56(2007).
5. Thomsen HS, Muller RN, Mattrey RF. MR and CT contrast agents for perfusion imaging and regulatory issues Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2014.
6. Mendoza-Patiño N. Farmacología médica México, D.F.: Panamericana; 2008.
7. Villanueva-Meyer M. Paul Ehrlich (1854-1915): Visionario pionero de la hematología, la quimioterapia y la inmunología. Especial para Galenus. .
8. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra;; 2004. Report No.: 9.
9. Secretaría de Salud. Artículo 221. México, D.F.: Secretaría de Salud, Ley General de Salud; 2007.
10. World Health Organization. International Drug Monitoring: The role of National Centres. Technical Report Series. Ginebra;; 1972.
11. Smith W, Seidl LG, Cluff LE. Studies on the Epidemiology of Adverse Drug Reactions. 1966 Octubre; 65(4).
12. Pirmohamed M, Park BK. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. 2011 Junio; 22(6).
13. K F. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49(2).
14. Camarasa J, Faura CC, Iglesias-Osma MC, del Pozo E. Aportaciones de los medicamentos a la salud y calidad de vida de los pacientes. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica.* 2011 Septiembre; 9(3).
15. Scurti V, Romero M, Tognoni G. A plea for a more epidemiological and patient-oriented

- pharmacovigilance. Eur J Clin Pharmacol. 2012 Febrero; 68(1).
16. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. Lancet. 1998 Abril; 351(9110).
 17. López-Muñoz F, Álamo C. Historia de la Psicofarmacología Madrid, España.: Panamericana; 2007.
 18. Rodríguez-Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral-Barnés C, Hernández-Satillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia I. El inicio. Rev Med IMSS. 2003. Noviembre; 42(4).
 19. Chávez-Viamontes JÁ, Quiñones-Hernández J, Bernárdez-Hernández O. Talidomida, contextos históricos y éticos. Rev Hum Med. 2009 Diciembre; 9(3).
 20. British Society for the History of Pharmacy. Thalidomide and its aftermath. [Online]. [cited 2015 Febrero 4. Available from: <https://www.rpharms.com/museum-pdfs/e3a-thalidomide-and-its-aftermath-2011.pdf>.
 21. Richesson GaRL. Pharmacovigilance Andrews RLR•JE, editor. London: Springer; 2012.
 22. Reuters. Wild Cheering Greets Acquittal of "Drug Baby" Mother. The Age. 1962.
 23. Uppsala Monitoring Centre. The WHO programme. [Online]. [cited 2015 Febrero 6. Available from: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98078&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322>.
 24. Center UM. WHO Programme Members. [Online].; 2015 [cited 2015 Abril 08. Available from: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=100653&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7442>.
 25. Edwards RI, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000 Octubre; 356.
 26. Hernández-Solís M, Juárez-Olguin H. Farmacovigilancia en Pediatría. Acta Pediatr Méx. 2010; 31(5).
 27. Estrada-Hernández LO, Morales-Enríquez MdL, Rios-Smith MD, Estrada-Hernández MdR, Rivera-Zetina DJ. La farmacovigilancia en México. Una necesidad imperante. Med Int Mex. 2013 Abril; 29(2).
 28. Márquez-Cabrera T. Incorporación del Farmacéutico a los servicios hospitalarios. Puebla: BUAP, Centro Institucional de Farmacovigilancia BUAP-FCQ; 2015.
 29. Hospital Universitario de Puebla. Acta de Cesión. [Online]. [cited 2015 Febrero 23. Available from: <http://www.hup.buap.mx/>.
 30. HUP. Hospital Universitario de Puebla. [Online]. [cited 2015 Febrero 23. Available from: <http://www.hup.buap.mx/>.

31. Corbo-Pereira DN. Tomografía Axial Computada. In ; 2004; Uruguay: Seminario de Ingeniería Biomédica.
32. Thomsen HS, Bellin MF, Jakobsen JA, Webb JAW. Contrast Media Classification and Terminology Berlin: Springer; 2014.
33. Dwason P, Cosgrove DO, Grainer RG. Textbook of contrast media Oxford: Isis Medical Media; 1999.
34. Sameh K, Morcos , Bellin MF. Requests for Imaging Using Contrast Media: What information Must be Provided Berlín: Springer; 2014.
35. Thomsen HS. Management of Acute Adverse Reactions to Contrast Media Berlín: Springer; 2014.
36. Bayer. Iopromida. Centro OnLine de Información de los Medicamentos. Barcelona: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ficha Técnica o resumen de las Carcterísticas del Producto; 2012. Report No.: 73.430.
37. Thomsen HS, Stacul F, Webb JAW. Contrast Medium-Induced Nephropathy Berlin: Springer; 2014.
38. Clement O, Webb JAW. Acute Adverse Reactions to Contrast Media: Mechanisms and Prevention Berlín: Springer; 2014.
39. Stacul F, Bellin MF. Late adverse reactions to iodine-based contrast media Berlín: Springer; 2014.
40. Drugs.com. Drugs Interactions Checker. [Online].; 2015 [cited 2015 Febrero 23. Available from: <http://www.drugs.com/drug-interactions/sterile-water.html>.
41. Morcos SK. Contrast Media and Interactions with Other Drugs and Clínica Test. Tercera ed. Berlín: Spriger; 2014.
42. Van der Molen AJ. Effects of Iodine-Based Contrast media on Thyroid Function Berlín: Springer; 2014.
43. Seong JM, Choi NK, Lee J, Chang Y, Kim L, Yang BR, et al. Comparison of the Safety of Seven Iodinated Contrast Media. J Korean Med. 2013 Diciembre; 28(12).
44. Cámara de Diputados el H. Congreso de la Unión. Ley Federal de Protección de Datos Personales en Manos de Particulares. México;; 2010. Report No.: DOF 05-07-2010.
45. Thomson HS, Nielsen YW. Optimal Management of acute nonrenal adverse reactions to iodine-based contrast media. 2013; 6.
46. Morales MM, Otamendiz NO. Reacciones adversas a medios de contrastes yodados. 2010;

14(4).

47. Comité de Farmacia y Terapéutica. Estadísticos HUP. [Online].; 2014 [cited 2015 Agosto 30]. Available from: http://webserver.siaa.siu.buap.mx:4555/hu_sc_prod/ESTADISTICA.HU.