

REACCIONES ADVERSAS POR ANTIMICROBIANOS EN LA UNIDAD DE  
INFECTOLOGÍA ADULTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO  
MONCALEANO PERDOMO (HUHMP) ENTRE EL 1 DE SEPTIEMBRE Y EL 28  
DE NOVIEMBRE DE 2014.

ANGEL AUGUSTO MUÑOZ PASCUAS  
ELIANA KARINA MUÑOZ CERON

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA - HUILA  
2014

REACCIONES ADVERSAS POR ANTIMICROBIANOS EN LA UNIDAD DE  
INFECTOLOGÍA ADULTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO  
MONCALEANO PERDOMO (HUHMP) ENTRE EL 1 DE SEPTIEMBRE Y EL 28  
DE NOVIEMBRE DE 2014

ANGEL AUGUSTO MUÑOZ PASCUAS  
ELIANA KARINA MUÑOZ CERON

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico (a).

Asesores:

GILBERTO MAURICIO ASTAIZA ARIAS  
Medico  
Magister en educación y desarrollo comunitario  
Doctorado Interfacultades de Salud Pública.

Director  
Dr. GIOVANNI CAVIEDES PEREZ  
Médico Internista y Farmacólogo Clínico, Epidemiólogo.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA - HUILA  
2014

**Nota de aceptación:**

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

-----  
Firma del presidente del jurado

-----  
Firma del jurado

-----  
Firma del jurado

Neiva, Diciembre del 2014.

DEDICATORIA

***A Dios por permitirnos la realización de este sueño  
A nuestras familias por el apoyo incondicional***

ANGEL AUGUSTO  
ELIANA KARINA

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores expresan sus agradecimientos a:

A la Universidad Surcolombiana, por ofertar este programa y llenar nuestras expectativas.

Al asesor Doctor Gilberto Mauricio Astaiza, docente especialista, por su apoyo y nuevos conocimientos.

Al Doctor GIOVANNI CAVIEDES PEREZ, por su dedicación y aportes científicos.

Al Hospital Universitario de Neiva, al programa de la unidad de infectología.

A todos, mil y mil gracias...

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	14
1. ANTECEDENTES	15
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
3. JUSTIFICACIÓN	21
4. OBJETIVOS	22
4.1 OBJETIVO GENERAL	22
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	22
5. MARCO TEÓRICO	23
5.1 EVENTO ADVERSO AL MEDICAMENTO EAM	23
5.2 REACCION ADVERSA AL MEDICAMENTO RAM	23
5.2.1 Clasificación reacción adversa	23
5.2.2 Reacción adversa inesperada	24
5.3 CLASIFICACION DE EAM	24
5.4 FACTORES DE RIESGO	24
5.4.1 Dependientes del fármaco	24
5.4.2 Dependientes del tratamiento	25
5.4.3 Dependientes del paciente	26
5.4.4 Otros factores	27
5.5 B-LACTAMICOS	28
5.6 PENICILINAS	28
5.6.1 Reacciones adversas a la penicilina	28
5.7 CEFALOSPORINAS	28
5.7.1 Reacciones adversas a las cefalosporina	28
5.8 CARBAPENÉMICOS	29

	Pág.	
5.8.1	Reacciones adversas a los carbapenémicos	29
5.9	AMINOGLUCOSIDOS	29
5.9.1	Reacciones adversas de los aminoglucósidos	29
5.10	FARMACOS CONTRA MICOBACTERIAS	30
5.10.1	Reacciones adversas de los fármacos contra micobacterias	30
5.11	FLUOROQUINOLONAS	31
5.12	MACROLIDOS	31
5.13	SULFONAMIDAS	32
5.14	LINCOSAMIDAS	32
5.15	POLIMIXINAS	33
5.16	GLUCOPEPTIDOS	33
5.17	ANTIMICOTICOS	34
6.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	52
7.	DISEÑO METODOLÓGICO	55
7.1	TIPO DE ESTUDIO	55
7.2	UBICACIÓN DEL ESTUDIO	55
7.3	POBLACION	55
7.4	MUESTRA	55
7.5	MUESTREO	55
7.6	TECNICA	56
7.7	PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCION DE DATOS	56
7.8	INSTRUMENTOS	56
7.9	PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	57
7.10	CONSIDERACIONES ÉTICAS	57
8.	RESULTADOS	58
9.	DISCUSION	66
10.	CONCLUSIONES	68
11.	RECOMENDACIONES	69

	Pág.
REFERENCIAS BIBLIOGRAFIAS	70
ANEXOS	74



## LISTA DE TABLAS

		Pág.
<b>Tabla 1</b>	Características sociodemográficas de la población	58
<b>Tabla 2</b>	Ocupación de la muestra	59
<b>Tabla 3</b>	Pacientes con antecedentes de alergia	63
<b>Tabla 4</b>	Diagnósticos principales de ingreso a la unidad	63
<b>Tabla 5</b>	Numero de reacciones adversas por paciente	64
<b>Tabla 6</b>	Medicamentos que presentaron reacciones adversas	64
<b>Tabla 7</b>	Reacciones adversas presentadas a medicamentos agrupadas por sistemas en los pacientes de la unidad de infectología	65
<b>Tabla 8</b>	Casualidad, severidad y mecanismo de la RAM	65

## LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
<b>Grafica 1</b>	Municipios de procedencia de la muestra	59
<b>Grafica 2</b>	Pacientes que ingresaron por primera vez a la unidad	60
<b>Grafica 3</b>	Número de ingresos previos por paciente a la unidad	60
<b>Grafica 4</b>	Numero de diagnósticos infecciosos por paciente al momento de estudio	61
<b>Grafica 5</b>	Numero de antibióticos administrados por paciente	62
<b>Grafica 6</b>	Pacientes que habían recibido tratamiento previo con el medicamento que presento la reacción adversa y si la dosis superaba lo recomendado	62

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
<b>Anexo A</b> Instrumento de reacciones adversas a antimicrobianos en el Hospital Universitario de Neiva, entre el 1 de septiembre y el 28 de noviembre de 2014	75

## RESUMEN

**Objetivos:** Describir las reacciones adversas a antimicrobianos en el servicio de infectología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo así como las características médicas y del paciente que pueden influir en el desarrollo de estas en el año 2014.

**Métodos:** Es un estudio descriptivo, observacional y prospectivo, serie de casos en la unidad de infectología adultos sexto piso del HUHMP. Se revisaron las historias clínicas de la unidad de infectología del hospital, por los investigadores, además se realizó una observación clínica y una entrevista abierta a los pacientes en busca de reacciones adversas y se registraron manualmente en un instrumento de recolección de datos, se utilizó el paquete estadístico Microsoft office Excel 2010 para tabular los datos y programa estadístico SPSS versión 19 para el análisis de las variables.

**Resultados:** Las reacciones adversas más frecuentes fueron las que comprometían el sistema hematológico, el antimicrobiano que más presento RAM fueron TMP/SMX, se presentaron más en los hombres, provenientes de Neiva con un estrato socioeconómico de 2 y la etnia fue mestizo, con una ocupación laboral de oficios varios seguida de taxistas. De los pacientes que ingresaron a la unidad de infectología del HUHMP los de mayor frecuencia fueron los que ya habían tenido ingresos previos, tenían más de un diagnóstico infeccioso al momento del estudio, y que tenían manejo con más de 3 antibióticos, además de los pacientes que habían tenido un antecedente previo de alergia ya sea al medicamento o a los alimentos.

**Conclusiones:** Existen muchos factores que influyen en el desarrollo de una reacción adversa en los pacientes hospitalizados, entre ellos el antecedente de alergia, el número de ingresos, el manejo previo con el medicamento. Además se notó que la edad es directamente proporcional a la frecuencia de presentación de la reacción adversa, debido a que disminuye la reserva funcional, tienen múltiples comorbilidades y están expuestos a la polifarmacia

**Palabras Claves.** Infectología, reacciones adversas a antimicrobianos, gérmenes multiresistentes.

## ABSTRACT

**Targets:** To describe the adverse reactions to antimicrobial in the service of infectología of the University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo as well as the medical characteristics and of the patient that they can influence in the development of of these the year 2014.

**Methods:** It is a descriptive study, observational and pilot, series of cases in the unit (unity) of adult infectología sixth apartment of the HUHMP. There were checked the case histories of the unit (unity) of infectología of the hospital, for the investigators, also there was realized a clinical observation and an interview opened to the patients in search of adverse reactions and they registered manually in an instrument of compilation of information, Microsoft used the statistical bundle office Excel 2010 to tabulate the information and statistical program SPSS version 19 for the analysis of the variables.

**Results:** The most common adverse reactions were hematologic system implicating the antimicrobial that presented more RAM were TMP / SMX, appeared more men from Neiva with 2 socioeconomic status and ethnicity was mestizo, with a occupation for various occupations followed by taxi drivers. Of the patients admitted to the infectious diseases unit of HUHMP the most frequent were those who had had previous admissions, had more than one infectious diagnosis at the time of the study, and had management with more than 3 antibiotics plus patients who had had a previous history of allergy to either the drug or food

**Conclusions:** Many factors influence the development of an adverse reaction in hospitalized patients, including a history of allergy, the number of admissions, the previous management with medication. Also noticed that age is directly proportional to the frequency of occurrence of adverse reaction due to decreased functional reserve, have multiple comorbidities and are exposed to polypharmacy

**Key words.** Adverse reaction, adverse effect, antimicrobial, risk factor, drug reaction.

## INTRODUCCIÓN

La terapia antimicrobiana salva a miles de vidas humanas y alivia el sufrimiento de muchas otras; sin embargo, es cada vez mayor el riesgo de obtener un efecto diferente por el uso inadecuado que se hace de ella. Los antimicrobianos constituyen uno de los grupos farmacológicos de mayor prescripción y uso, ocupando el primero o segundo lugar en los gastos de farmacia de un hospital. Aproximadamente al 30% de pacientes hospitalizados se les administra antimicrobianos pudiendo llegar hasta el 65% cuando el uso de estos es inadecuado<sup>1</sup> En la actualidad la utilización inadecuada representa serios problemas en el contexto de salud pública a escala mundial.

El uso inapropiado de antimicrobianos, ha originado la emergencia de gérmenes multiresistentes lo que ha dado lugar al uso de medicamentos nuevos a menudo más caros y potentes y esto puede ocasionar un gasto muy elevado para el sistema de salud<sup>2</sup>, paralelo al desarrollo de nuevos fármacos hay un incremento en el potencial de efectos adversos; aunque los efectos terapéuticos de las nuevas moléculas pueden ser mayores y más selectivos, su seguridad debe ser evaluada continuamente. Diferentes investigaciones confirman que los efectos adversos a medicamentos provocan un impacto negativo en la evolución clínica de los pacientes, aumentan de manera considerable los costos de la atención hospitalaria y constituyen un problema de salud a nivel mundial<sup>3</sup>.

No se han publicado datos sobre las reacciones adversas a antimicrobianos más graves, características del paciente, su tratamiento, factores médicos y familiares, que llevan a la manifestación de la misma, así como la incidencia y mortalidad de estos pacientes por dicha reacción. Para tratar de aportar datos que puedan ser fuente de consulta y que sirvan de base para conocer esta grave problemática en la región, se diseña el presente estudio con un enfoque descriptivo. Se analizan las variables asociadas a pacientes que han ingresado a la unidad de infectología de adultos del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en el periodo comprendido de septiembre a noviembre del 2014.

---

<sup>1</sup> Bouza E, Cosin J; Grupo cooperativo para el estudio de la infección. Estudio de prevalencia de infección hospitalaria y consumo de antimicrobianos. *Med Clin (Barc)*.1986; 87: 353-358.

<sup>2</sup> Giuliana Rodriguez, Beatriz y Romero, Frine Samalvides. (julio 2014) Características de la prescripción de antimicrobianos en pacientes hospitalizados en el Departamento de enfermedades infecciosas en un hospital de Lima, Perú[En línea] volumen 25 2014, [Consultado 25 Septiembre de 2014] Disponible en [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2014000300002](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2014000300002)

<sup>3</sup> MSc. Giset Jiménez López *et al.* (octubre 2014) Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años, [En línea] *Rev Cubana Salud Pública* vol.40 no.4 [Consultado el 29 de octubre de 2014] Disponible en [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662014000400003&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662014000400003&script=sci_arttext)

## 1. ANTECEDENTES

Son múltiples los estudios que se han realizado sobre reacciones adversas a medicamentos, en donde se analizan diferentes factores tanto del paciente como de su tratamiento que desencadenan dicha reacción, estudios como el realizado en el año 2006 por Jorge E Machado-Alba y Juan C. Moncada Escobar, un estudio de fármaco vigilancia, descriptivo y prospectivo en donde analizaron los factores asociados con la aparición de las reacciones adversas en los pacientes que consultaron a Instituciones Prestadoras de Servicios en Pereira, Colombia.

Ellos encontraron que de un total de 91 notificaciones en donde la mayoría de los pacientes eran mujeres, un 39,5% utilizaban un solo medicamento, lo que nos lleva a uno de nuestros objetivos de investigación, y es saber si el número de medicamentos que se le administran a los pacientes es decir la polifarmacia influye en la presentación de la reacción adversa, además también es interesante saber si el sexo como en este caso el femenino, influye de igual manera. Dentro de las reacciones la más frecuente que encontraron fue la urticaria encontrando que el 13,2% fueron reacciones graves.

Estos autores para realizar su estudio utilizaron un protocolo de preguntas que iban consignando en un instrumento de reporte de RAM, en donde recogían datos sociodemográficos, variables relacionados con el medicamento, la dosis y número de fármacos administrados, pero al final llegaron a la conclusión que a mayor edad era más frecuente encontrar una reacción adversa debido a la polifarmacia, no encontraron relación alguna entre el sexo y la presentación de la RAM, pero si hablan de una mayor presentación en pacientes que recibían antibióticos por vía parenteral,<sup>4</sup> datos que no son apoyados por el estudio realizado por Quinteros R.A. y Fica A.C. en el Hospital Clínico de la Universidad de Santiago de Chile en el año 2010, ellos encontraron que 33 pacientes con micosis sistémicas se les administro anfotericina B deoxicolato, en este caso están estudiando uno solo medicamento pero a favor se tiene que es un antimicrobiano que entra a ser parte de nuestro estudio, para ellos durante la infusión del fármaco se presentaron reacciones adversas pero no fue la urticaria la que mayor frecuencia presento sino fiebre la más frecuente (25%); vómitos se presentaron en 15,2% (5/33), calofríos en 7,1% (2/28) y flebitis en 6,7%. Se desarrolló nefrotoxicidad en 3 de 32 tratamientos (9,4%) en los cuales se contó con información de seguimiento de la función renal. La hipokalemia se presentó en ocho tratamientos (21,6%) Al menos 40% de los tratamientos se asoció a alguna de estas cuatro manifestaciones

---

<sup>4</sup> Jorge E Machado-Alba y Juan C. Moncada Escobar, Reacciones Adversas Medicamentosas en Pacientes que consultaron a Instituciones Prestadoras de Servicios en Pereira, Colombia. En: Rev. salud pública. 8 (2): 200-208, 2006. [En línea] [Consultado 2 Octubre de 2014]. Disponible en: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42280208>>

clínicas; En la mayoría de los casos no se observó una respuesta favorable ya que las reacciones adversas relacionadas a la infusión de anfotericina B deoxicolato se presentaron en casi la mitad de los pacientes, y otro dato de suma importancia que se evidencia en este artículo es que no se relacionaron muertes por reacciones adversas a los medicamentos,<sup>5</sup> lo que nos lleva a cuestionar cual es la morbimortalidad de los pacientes por estas reacciones adversas presentadas, pero el estudio realizado por Julio plaza y colaboradores, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) Clínica Dávila S.A., en el año 2008, un estudio prospectivo y de cohortes, si apoya el hecho de que la polifarmacia aumenta el riesgo de presentar reacciones adversas, contrario a lo que encontraron en el estudio de Jorge E Machado-Alba y Juan C. Moncada Escobar los cuales asociaban el uso de un solo medicamento, Julio *et al.* Llevó un reporte de los fármacos administrados a los pacientes internados en la unidad, analizando la posibilidad de desencadenar reacciones adversas teniendo en cuenta las interacciones medicamentosas por la polifarmacia. Encontraron que un 23% de eventos adversos clínicamente significativos fueron atribuibles a las interacciones medicamentosas<sup>6</sup>. Lo que nos lleva a evaluar esta característica como un posible factor predisponente para que un paciente desarrolle una reacción adversa con mayor facilidad que otro que recibe el mismo medicamento.

Un artículo publicado en Cuba, de un estudio de fármaco vigilancia, observacional, descriptivo y transversal, apoya la hipótesis de Jorge E Machado-Alba et al. Sobre la presentación de estas reacciones más en el género femenino que en el masculino, ellos utilizando la base de datos nacional de fármaco vigilancia durante el periodo 2003-2012, encontraron que la distribución por sexo se comportó con un predominio del femenino, además los medicamentos que más presentaban reacciones adversas fueron los antibacterianos, siendo los responsables del 97,1% de las reacciones más graves, además encontraron un predominio de la presentación de la reacción adversa entre la edad de 16 a 60 años<sup>7</sup>. En contraste a estos estudios, unos aleatorizados, doble ciego, comparativos con norfloxacin (3 estudios), ciprofloxacina (11 estudios), ofloxacina (3 estudios), y enoxacina (1 estudio), encontraron que la frecuencia de las reacciones también puede aumentar

---

<sup>5</sup> Roxanna Quinteros A., Alberto Fica C. , Nancy Abusada A., Lorena Muñoz C., Catalina Novoa M. y Carlos Gallardo A, Uso de anfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas en un hospital universitario en Chile. En: Rev. chil. infectol. v.27 n.1 Santiago feb. 2010[En línea] [Consultado 2 Octubre de 2014]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182010000100004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182010000100004&script=sci_arttext)

<sup>6</sup> JULIO PLAZA, MAURICIO, ÁLAMO, PAULINA TORRES , ÁLVARO FUENTES,y FERNANDO LÓPEZ, Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos. EN: Rev. méd. Chile v.138 n.4 Santiago abr. 2010[En línea] [Consultado 2 Octubre de 2014]. Disponible en:< [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872010000400009&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872010000400009&script=sci_arttext)>

<sup>7</sup> MSc. Ismary Alfonso Ortal, Dra. Giset Jiménez López Dra. Lourdes Broche Villarreal, MSc. Cristina Lara Bastanzurill, Dr.C. Anai García Fariñas, Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012[En línea] [Consultado 2 Octubre de 2014]. Disponible en:<[http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol29\\_4\\_13/mgi05413.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol29_4_13/mgi05413.htm)>



con la dosis de fármaco y a diferencia de los otros estudios, los síntomas gastrointestinales se han reportado con mayor frecuencia (3 a 6 por ciento) y se han incluido, en orden decreciente, náuseas, malestar abdominal, vómitos y diarrea<sup>8</sup>.

En la ciudad de Neiva también se cuenta estudios que evidencian la frecuencia de las reacciones adversas por antimicrobianos, en este caso Yepes A.F. at Beltrán C.L. utilizaron en su estudio la pirimetamina en pacientes con diagnóstico de VIH y toxoplasmosis cerebral durante 2009 - 2010 en el Hospital Universitario de Neiva encontrando que de los 33 pacientes que incluyeron en el estudio que cursaban con VIH y toxoplasmosis cerebral el 42,4% presentaron reacciones adversas al tratamiento con sulfas y los efectos adversos que se presentaron fueron mielotoxicidad en un 18,2%, Rash en un 12,1% y mielotoxicidad más Rash en un 12,1%, estas reacciones adversas que se presentaron para el tratamiento de toxoplasmosis cerebral fueron en un 100% en pacientes que recibieron pirimetamina/sulfadoxina como régimen de tratamiento.

Otro dato importante fue el que Carolina Mérida Fernández en el año 2013 en España, en la universidad de Murcia, encontró al realizar un estudio sobre Reacciones adversas a antibióticos betalactámicos en el Área Este de Murcia, en donde Fueron seleccionados todos los pacientes que acudieron, entre Enero de 2001 y Diciembre de 2010, a la Sección de Alergología del Hospital Universitario Reina Sofía, encontrando que a mayor edad, mayor presentación de reacciones adversas a medicamentos, siendo el mayor pico en el rango que abarca de los 31 a los 40 años.

También se evidencio una prevalencia del sexo femenino con un 63,45%, lo que nos confirma de nuevo los datos aportados por los anteriores autores donde refieren al sexo femenino como el predominante en la presentación de la reacción, y nos porta un nuevo dato la edad, que para este caso son los pacientes de mayor edad, además de los pacientes estudiados el 22,3% refiere antecedentes familiares de atopia y el 28,96% referían síntomas de cualquier otra patología alérgica diferente de la alergia medicamentosa. La más frecuente fue la sintomatología respiratoria (rinitis y/o asma) con un 25,74%<sup>9</sup> otro punto importante en nuestro estudio. En Neiva en el año 2013, Cindy Lorena Beltrán y Giovanni Cabiedes Pérez, realizaron un estudio descriptivo de tipo corte transversal, sobre

---

<sup>8</sup> John A. Oates, M.D., Editor, Alastair J.J. Wood, M.D, Fluoroquinolone Antimicrobial Agents, N Engl J Med 1991; 324:384-394February ][Consultado 2 Octubre de 2014]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199102073240606>

<sup>9</sup> Carolina Mérida Fernández. Reacciones adversas a antibióticos betalactámicos en el Área Este de Murcia, 2013, 198, tesis de grado, Universidad de Murcia Departamento de Ciencias Sociosanitarias

las reacciones adversas a medicamentos en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario de Neiva, encontrando como factores predisponentes a la aparición de la RAM, la edad, ya que según este estudio los pacientes mayores de 45 años fueron los que más presentaron RAM, siendo un factor de riesgo ya que en los pacientes mayores disminuye la reserva funcional, tienen múltiples comorbilidades y están expuestos a la polifarmacia, pero no discrimina entre sexos<sup>10</sup> lo que apoya el estudio realizado por Carolina Mérida Fernández en donde habla que a mayor edad mayor frecuencia de presentación de las reacciones.

---

<sup>10</sup> Cindy Lorena Beltran y Giovanni Caviedes Perez; Reacciones adversas a medicamentos en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario de Neiva, revista de facultad de salud, universidad surcolombiana, Vol 5 N2 Julio – Diciembre 2013

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las reacciones adversas a antimicrobianos son una respuesta nociva del organismo desencadenada por el uso de un fármaco a dosis terapéuticas provocando síntomas que pueden ser leves a severos<sup>11</sup>. Estas reacciones adversas son una causa de muchas hospitalizaciones prolongadas en pacientes hospitalizados en las unidades de infectología, así como mayor aumento de morbimortalidad. La RAM es un problema de salud pública ya que cerca del 2.5% de todas las hospitalizaciones se atribuyen a algún tipo de reacción adversa y el 20% de los pacientes hospitalizados pueden presentarla,<sup>12</sup> además son un problema clínico importante que suscita la atención de médicos y autoridades sanitarias y que frecuentemente pasa inadvertido en la clínica, pudiendo evitarse al menos en la mitad de los casos. Datos procedentes de varias investigaciones europeas y de EE.UU. indican una prevalencia de RAM en pacientes hospitalizados entre el 7 y 15%; los ingresos por esta misma causa entre el 3 y 5%; y una mortalidad por medicamentos entre 0,05 y 3,7%.

Según un artículo publicado en *Clinical Infectious Diseases* en el año 2008, en EE.UU. las reacciones adversas a los antimicrobianos ocasionaron más de 142 mil visitas a las salas de urgencias hospitalarias por año, 78% correspondieron a reacciones alérgicas propias del medicamento, mientras que el otro 22 % se debieron a errores en la dosificación. Se ha observado que los efectos relacionados con los antimicrobianos suponen el 20% de las visitas a los servicios de urgencias hospitalarias por toxicidades farmacológicas<sup>13</sup>.

En el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, no cuenta con un estudio descriptivo sobre las características del paciente, su tratamiento, datos sociodemográficas, antecedentes médicos y patológicos, que podrían desencadenar una reacción adversa, por tal motivo, este proyecto se encamina a permitir describir las características existentes en los pacientes quienes con mayor frecuencia presentan la reacción adversa al medicamento y así obtener una base

---

<sup>11</sup> INCH J, WATSON MC. Patient versus healthcare professional spontaneous adverse drug reaction reporting. A systematic review. *Drugs safe* 2012; 35 (10): 807 – 818

<sup>12</sup> Cindy Lorena Beltran, Giovanni Caviedes Perez; Reacciones adversas a medicamentos en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario de Neiva, revista de facultad de salud, universidad surcolombiana, Vol 5 N2 Julio – Diciembre 2013.

<sup>13</sup> Smary Alfonso Ortal, Dra. Giset Jiménez López, Dra. Lourdes Broche Villarreall, MSc. Cristina Lara Bastanzurill, Dr.C. Anai García Fariñas, Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012 [En línea] [Consultado 2 Octubre de 2014]. Disponible en: < [http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol29\\_4\\_13/mgi05413.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol29_4_13/mgi05413.htm) >

con la cual se pueda prevenir o alertar al personal de la salud, para garantizar una mejor vigilancia de los tratamientos con antimicrobianos y así empezar a darle relevancia a las consecuencia que trae el tratamiento con estos fármacos, y estar más alerta como profesionales de la salud y ofrecer un mejor tratamiento para nuestros pacientes.

De acuerdo a lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuáles son las características médicas, patológicas, sociodemográficas y del tratamiento del paciente que propician el desarrollo de reacciones adversas en los pacientes de la unidad de infectología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo desde entre el 1 de septiembre y el 28 de noviembre de 2014?

### 3. JUSTIFICACIÓN

Debido a que la reacción adversa al medicamento (RAM) se considera un problema de salud pública a pesar de los avances en la atención en las unidades de infectología, que han permitido mejorar la prescripción y manejo adecuado de las diferentes patologías, esta sigue siendo una condición que disminuye la calidad de vida de los pacientes, ocasiona pérdida de la confianza en el tratamiento médico y eleva el costo de la atención.

Conocer las características de una población que sufre de una condición clínica desfavorable común se convierte en parte fundamental del abordaje exitoso para cualquier patología, que se presente dentro de la población a la cual se le brinda atención en salud, el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva se encuentra dentro de los centros de referencia más importante para el sur del país y se hace indispensable conocer las características de la población que es atendida, específicamente en aquellos que reciben una terapia antimicrobiana y que su estancia hospitalaria podría ser prolongada debido al uso de esta. ya que no se conocen datos de prevalencia, mortalidad, causas más frecuentes y otras variables que se pretenden dar a conocer con esta caracterización y permitir que con base en los resultados encontrados podamos comparar como se encuentran estas mismas variables con respecto a la literatura mundial, y nacional y que a su vez sirva de punto de partida para implementar medidas de mejoramiento o mantenimiento en aras de disminuir el mal manejo y permitir un buen abordaje pero sobre todo lograr prevenirlas.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Caracterizar los factores médicos y del paciente que llevan a la presentación de reacciones adversas a antimicrobianos con mayor frecuencia de los pacientes hospitalizados en la unidad de infectología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el año 2014

### **4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Determinar las reacciones adversas a antimicrobianos que presentan los pacientes de la unidad de infectología del HUHMP.

Describir los factores de riesgo del paciente y su tratamiento, como también los factores médicos, patológicos y alérgicos que se encuentran más relacionados con la aparición de reacciones adversas en los pacientes de la unidad de infectología del HUHMP

Determinar la morbimortalidad causada por reacciones adversas a antimicrobianos a los pacientes de la unidad de infectología del HUHMP

## **5. MARCO TEÓRICO**

### **5.1 EVENTO ADVERSO AL MEDICAMENTO EAM**

Es cualquier suceso medico desafortunado que puede presentarse durante un tratamiento con un medicamento, pero no tiene necesariamente la relación causal con el medicamento. Puede haber coincidencia.

### **5.2 REACCION ADVERSA AL MEDICAMENTO RAM**

Es cualquier respuesta a un farmaco que es nociva, involuntaria y ocurre dentro de las dosis habituales del uso del fármaco utilizado con fines diagnósticos, o con el fin de prevenir una enfermedad o complicación o simplemente para el tratamiento de una patología determinada.

- Una RAM es una respuesta nociva en el paciente por ello puede estar determinada por factores individuales como peso, edad , genética, condiciones fisiopatológicas .
- Una RAM Tiene una reacción causal y excluye problemas de fracaso terapéutico.

RAM – se presenta una clara relación de causalidad entre el evento adverso y el medicamento.

EAM – hay una estrecha sospecha de que el medicamento es el causante del evento adverso, mas no implica necesariamente la relación de causalidad del efecto.

#### **5.2.1 Clasificación de la reacción adversa**

Esta clasificación fue hecha por 1991 por Rawlins y Thompson:

- Reacciones tipo A : efecto aumentado.
- Reacciones tipo B : –reacción idiosincrática -- reacción inmunológica.

- Reacciones tipo C: administración crónica.
- Reacciones tipo D: tiempo después de la Administración. Teratógenos.
- Reacciones tipo E: supresión del medicamento, especialmente abrupta.
- Reacciones tipo F: efectos causados por agentes ajenos al principio activo del medicamento.

### 5.2.2 Reacción adversa inesperada

- RAM cuya naturaleza o intensidad no es acorde con la información local o la autorizada de comercialización.
- RAM que no se explica o no es esperada por las características farmacológicas del medicamento y no se explica como una extensión de su modo de acción particular.

## 5.3 CLASIFICACION DE EAM

EAM leve, EAM moderado, EAM grave, EAM letal, alerta o Señal, error en la medicación (EM)

## 5.4 FACTORES DE RIESGO

La aparición de RAM de tipo alérgico está influenciada por diferentes factores que dependen del fármaco, del paciente y de otros factores asociados.

**5.4.1 Dependientes del fármaco.** Para que un fármaco pueda producir una reacción alérgica debe tener ciertas Características:

- **Inmunogenicidad.** Capacidad para producir una respuesta inmune, que se manifiesta por la producción de inmunoglobulinas específicas o linfocitos sensibilizados. Los principales factores que determinan la capacidad inmunogénica de un fármaco se resumen en las siguientes:



- **Alto peso molecular.** (Superior a 5000 daltons según afirma De Weck). La mayoría de moléculas con menor peso molecular se comportan como haptenos, y precisan la unión a una proteína transportadora para poder producir una respuesta inmunitaria.

- **Estructura química y metabolismo.** La mayoría de los fármacos no son capaces de formar conjugados estables cuando se incuban con proteínas in vitro.

La demostración de anticuerpos específicos frente a estructuras modificadas de los medicamentos, en pacientes alérgicos a los mismos (por ejemplo, frente al grupo peniciloil en la sensibilización a penicilina), demuestra la importancia de la degradación metabólica y de la formación de conjugados in vivo, en la inducción de hipersensibilidad a los fármacos.

- **Antigenicidad.** Capacidad para reaccionar y unirse a inmunoglobulinas específicas y a receptores celulares.

**Alergenicidad.** Capacidad de inducir distintos tipos de reacción alérgica y lesiones tisulares en individuos previamente sensibilizados, que poseen inmunoglobulinas específicas y/o linfocitos sensibilizados a dicho antígeno.

#### 5.4.2 Dependientes del tratamiento

- **Vía de administración.** No se ha demostrado, pero se piensa que la administración tópica de fármacos se asocia a una mayor incidencia de sensibilización, en relación con el uso oral o inyectable. Entre éstas, parece que la vía parenteral es más inmunógena.

- **Dosis, duración y número de tratamientos previos.** Existe mayor probabilidad de sensibilización a un fármaco si se emplea a altas dosis y durante largos períodos de tiempo. Sin embargo, con la penicilina se ha comprobado que su uso a dosis moderadas, durante poco tiempo y con intervalos libres, induce sensibilización con mayor frecuencia. También existe un mayor riesgo de sensibilización aun fármaco con el incremento de la dosis diaria, o cuando existe una alteración en la excreción del mismo (insuficiencia renal, hepática...).

- **Impurezas presentes en el medicamento.** Las primeras penicilinas utilizadas contenían una alta proporción de macromoléculas contaminantes. Al mejorar la purificación, se redujo significativamente el número de sensibilizaciones. Así mismo, los aditivos utilizados pueden actuar como sensibilizante, favoreciendo la formación de conjugados inmunogénicos.

- **Polimedicación.** Diversos estudios demuestran que la polimedicación aumenta el riesgo de reacciones alérgicas y de interacciones que puedan favorecerlas. Este riesgo es más evidente en los ancianos que suelen precisar el uso continuado de distintos fármacos por su patología crónica. En un estudio en el que se siguió a 9900 pacientes, expuestos a 83200 fármacos, se observaron 3600 RAM, de las cuales 234 (6,9 %) fueron atribuidas a interacciones medicamentosas

**5.4.3 Dependientes del paciente.** Se cree que son los pacientes, más que los propios fármacos, los que determinan la incidencia de sensibilización a los mismos.

Existen diferentes factores asociados:

- **Edad.** Las RAM son más frecuentes en la edad adulta que en la población infantil

- **Sexo.** Existen diferentes estudios que demuestran la predisposición femenina en la incidencia de RAM. Barranco y cols reportaron un 65-70 % en mujeres frente al 30-35 % de hombres. No obstante, estas diferencias se ven influenciadas por el grupo de edad estudiado, el tipo de reacción y el medicamento implicado. Thong determinó que las mujeres hospitalizadas presentaban reacciones alérgicas medicamentosas con mayor frecuencia. En estas diferencias pueden influir diferentes factores, como el hecho de que en la mayoría de estudios predominan las mujeres, la mayor asistencia de la mujer a las consultas médicas y, por lo tanto, la mayor posibilidad de que se les prescriban medicamentos.

- **Raza.** Parece que algunas etnias tienen más riesgo de desarrollar alergia a fármacos. Easterbrook demostró esto en los caucásicos con el abacavir. Los africanos y asiáticos desarrollan tos por el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), con mayor frecuencia.

- **Factores genéticos.** Hay controversia sobre si existen factores genéticos que condicionen la sensibilización a medicamentos. Hay estudios que aseguran que la interacción de determinantes de atopia (Ig E total, Ig E específica para alérgenos relevantes y el polimorfismo de IL-4RA), contribuyen a la alta prevalencia de alergia abetalactámicos

- **Atopia.** Parece que no se considera factor de riesgo para padecer reacciones alérgicas a medicamentos, aunque algunos estudios sí lo consideran.

- **Enfermedades subyacentes.** Cuando existen enfermedades que alteran el metabolismo y la excreción de los medicamentos (insuficiencias hepática y renal), se puede potenciar la toxicidad de los mismos. En teoría, las reacciones de hipersensibilidad tendrían que ser menos frecuentes en pacientes con alteraciones del sistema inmune; sin embargo, la práctica demuestra que no es así, ya que en la hipogammaglobulinemia se producen con frecuencia exantemas medicamentosos y en la sarcoidosis (hipersensibilidad celular), dichos exantemas son poco frecuentes. En los pacientes con monocucleosis infecciosa y leucemia linfocítica crónica, hay mayor incidencia de rash durante el tratamiento con ampicilina, aunque no hay evidencia de que estas reacciones sean secundarias a un mecanismo inmunológico

**5.4.4 Otros factores.** Existen otros factores implicados en el aumento de incidencia de RAM:

- La aparición de nuevos medicamentos y el mayor uso y el abuso indiscriminado de medicamentos. Este factor se ve muy influenciado por las campañas publicitarias de los medios de comunicación, por Internet

- La venta de medicamentos sin prescripción facultativa favorece el mayor consumo de los mismos.

- La automedicación influye en el aumento de las RAM<sup>14</sup>.

---

<sup>14</sup> Carolina, Mérida Fernández. Reacciones adversas a antibióticos betalactámicos en el Área Este de Murcia, 2013, 198, tesis de grado, Universidad de Murcia Departamento de Ciencias Sociosanitarias

## 5.5 B-LACTAMICOS

5.5.1 Mecanismo de Acción: Son medicamentos de gran utilidad que se prescriben a menudo, ya que ellos inhiben las síntesis de la pared celular bacteriana formada por peptidoglucanos y son altamente activas contra cocos, gram positivos sensibles. (1)

Comprenden las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemicos.

## 5.6 PENICILINAS

Penicilinas G y V, Isoxazolilpenicilinas, Aminopenicilinas, Penicilinas contra *Pseudomonas* (Carboxipenicilinas y Ureidopenicilinas).

**5.6.1 Reacciones adversas a la penicilina.** Las respuestas de hipersensibilidad son los efectos adversos más frecuentes que surgen de las penicilinas y ella quizás sea el punto de partida más usual de alergia a los medicamentos; de las cuales incluyen erupción, maculopapular, erupción urticariana, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad de suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens - Johnson y anafilaxia. La incidencia global de dichas reacciones a las penicilinas varía de 0,7 a 10%. Las erupciones cutáneas de todos los tipos pueden ser causadas por alergia a la penicilina. Aparecen a veces erupciones escarlatiniformes, morbiliformes, urticarianas, vesiculosas y bulosas. Pocas veces se detectan lesiones purpúricas y suelen ser consecuencia de alguna vasculitis; la purpura de Henoch-Schönlein con afección de riñones ha constituido una complicación raras. Las reacciones gastrointestinales incluyen náusea, diarrea e infecciones oportunistas potenciales por hongos (tubo GI superior) o bacterias (colitis relacionada con antibióticos). El exantema maculopapular es una reacción a la ampicilina<sup>15</sup>.

## 5.7 CEFALOSPORINAS

Primera Generación, Segunda Generación, Tercera Generación, Cuarta Generación<sup>16</sup>.

**5.7.1 Reacciones adversas a la cefalosporina.** El efecto adverso más frecuente es la Hipersensibilidad, se observan reacciones inmediatas como Anafilaxia,

Broncoespasmo y Urticaria. Con mayor frecuencia aparecen erupciones maculopapulares, por lo regular después de varios días de administrar los fármacos que a veces conllevan fiebre y eosinofilia <sup>17</sup>.

## **5.8 CARBAPENÉMICOS**

Imipenem, meropenem, Ertapenem, Aztreonam.

**5.8.1 Reacciones adversas a los carbapenémicos.** Las más frecuentes son: Náuseas y Vómitos (1-20 %), se han observado convulsiones hasta en el 1,5% de los pacientes, en particular cuando se usan dosis altas en individuos con lesiones de SNC y en quienes tienen insuficiencia renal. Las personas alérgicas a otros antibióticos lactámicos Beta pueden tener reacciones de hipersensibilidad al reducir Imipenem.

## **5.9 AMINOGLUCOSIDOS**

Estos medicamentos se utilizan principalmente para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias gramnegativas, son inhibidores bactericidas de la síntesis proteica. Las mutaciones que modifican las proteínas del ribosoma bacteriano, que es el objetivo de estos fármacos, que confiere resistencia a su acción. No obstante la resistencia se debe casi siempre a la adquisición de plásmidos o genes codificadores de transposones para las enzimas que metabolizan aminoglucósidos o por alteraciones en el transporte del medicamento hacia el interior de la célula

Gentamicina, Tobramicina, Amikacina, Netilmicina, Kanamicina, Estreptomina, Paramomicina, Neomicina.

**5.9.1 Reacciones adversas de los aminoglucósidos.** Los aminoglucósidos son administrados sin ninguna dificultad inflamatoria local o reacción de hipersensibilidad por vía intravenosa o intramuscular. Sin embargo, excepto la estreptomina, todos comparten una capacidad potencial para provocar toxicidad renal, óptica y bloqueo neuromuscular.

También puede producir Nefrotoxicidad, ototoxicidad irreversible; puede causar radiculitis y otras complicaciones como inflamación local. En el sitio de la administración causa nefropatía; adicionalmente puede producir disfunción del nervio óptico, como estomas que se manifiesta por crecimiento del punto ciego; entre las reacciones toxicas menos frecuentes esta la neuritis periférica.

En las reacciones de hipersensibilidad como exantemas se presentan en el 6 a 8% de los pacientes en que se administra por vía tópica. Las más graves son la lesión renal e hipoacusia nerviosa, incluso después de ser administrados de manera tópica se ha visto complicaciones renales, bloqueo neuromuscular con parálisis respiratoria y en personas que es administradas por vía oral presentan un síndrome similar al esprue caracterizado por diarrea, esteatorrea, azotorrea; adicionalmente puede causar una proliferación excesiva de levaduras en el intestino; que no se asocia a diarrea ni a otros síntomas

## **5.10 FARMACOS CONTRA MICOBACTERIAS**

Estos medicamentos hacen parte de la quimioterapia de enfermedades causadas por el complejo de *Mycobacterium avium* y la lepra. Las micobacterias son causantes de enfermedades que han atemorizado la humanidad desde la antigüedad como la tuberculosis y la lepra; debido a la letalidad que sostienen en la actualidad como ocurre en el caso de la tuberculosis

El mecanismo de acción es que el fármaco penetra en los bacilos de una manera dependiente de la concentración alcanzando concentraciones en equilibrio dinámico. Este macrolido se une más específicamente a la subunidad Beta de la polimerasa de ARN que depende de ADN, para formar un complejo estable fármaco enzima, en conclusión la unión del fármaco suprime la formación de la síntesis de RNA

Rifamicinas, rifampicina, rifapentina y rifabutina.

**5.10.1 Reacciones adversas de los fármacos contra micobacterias.** Las reacciones adversas más comunes con dosis habituales son erupción, fiebre, náuseas y vómito, en ocasiones se observa hepatitis y fallecimiento por falla hepática en pacientes que reciben medicamentos hepatotoxicos adicionales o que ya tenía hepatopatía preexistente.

Adicionalmente se presentan trastornos intestinales y problemas en el sistema nerviosos. Entre muchas otras como hemolisis, hemoglobinuria, hematuria e insuficiencia renal que son reconocidas por expertos por reacciones de hipersensibilidad

### **5.11 FLUOROQUINOLONAS**

Son inhibidores de la girasa de DNA. Las fluoroquinolonas inhiben selectivamente el metabolismo del ácido nucleico microbiano; tienen actividad microbiana de amplio espectro que incluye muchos patógenos comunes.

Ácido Nalidíxico, Ciprofloxacina, Levofloxacina y Ácido Oxolinico.

Reacciones Adversas de las Fluoroquinolonas:

Los efectos más comunes son dolor abdominal, malestar general, lesiones en las mucosas, fiebre, anorexia, dolor en las extremidades y articulaciones, alucinaciones entre otras como mareo, diarrea, sueño.<sup>(17)</sup>

### **5.12 MACROLIDOS**

Son bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteínas al ligarse de modo reversible a la subunidades ribosómicas 50s de microorganismos sensibles

Eritromicina, Claritromicina, Acitromicina.

Reacciones Adversas de los Macrolidos:

En la mayoría de los pacientes surge hemolisis. También puede generar metahemoglobinemia. Se han señalado casos aislados de cefalea, nerviosismo, insomnio, visión borrosa, parestesias, neuropatía periférica, reversible, fiebre medicamentosa, hematuria, prurito, psicosis, diversas eruciones cutáneas. En ocasiones se detecta un síndrome similar a la mononucleosis infecciosa que puede ser letal.<sup>(18)</sup>

### 5.13 SULFONAMIDAS

Son análogos estructurales y antagonistas competitivos del ácido para-aminobenzoico PABA y por tal razón, impiden que la bacteria utilice de manera normal el PABA en la síntesis de ácido fólico (ácido pteroil-glutamico).de modo más específico las sulfonamidas son inhibidores competitivos de la síntetasa de dihidropteroico, precursor inmediato del ácido fólico. Los microorganismos sensibles sintetizan su propio ácido fólico; no son afectadas las bacterias que usan el ácido fólico preformado. La bacteriostasis inducida por las sulfonamidas es antagonizada en forma competitiva por PABA. Ellas no afectan la célula de mamífero por este mecanismo porque necesitan ácido fólico preformado y no lo sintetizan; por tal razón, son similares a las bacterias no sensibles a sulfonamidas que utilizan el ácido fólico preformado.(19)

Sulfanilamida, sulfametoxazol, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfisoxazol.

Reacciones adversas a las sulfonamidas:

Anormalidades del aparato urinario riesgo de cristaluria, anormalidades del sistema hematopoyético anemia hemolítica, agranulocitosis, anemia aplásica, reacciones de hipersensibilidad, exantemas multiforme, escarlatínica, urticaria, erisipeloide, penfigoides purpúrica y petequial;. Eritema nudoso, eritema multiforme o síndrome de Stevens – Johnson, dermatitis exfoliativa. fotosensibilidad. fiebre, malestar general prurito, diversas, anorexia, náuseas, vómito(20)

### 5.14 LINCOSAMIDAS

Se une de forma exclusiva a la subunidad 50 S de los ribosomas bacterianos y suprime la síntesis de proteínas.(21)

Clindamicina

Reacciones adversas a las lincosamidas:

- Supe infección intestinal: presentan mayor incidencia de colitis pseudomembranosa (la incidencia varía entre un 0,01 al 10% según los trabajos). Es importante recordar que en el colon predomina la flora anaerobia, altamente susceptible a las Lincosamidas.



- Bloqueo neuromuscular: Se pone de manifiesto en pacientes con miastenia gravis, en pacientes tratados simultáneamente con otras drogas de efecto similar (por ej.:Aminoglucósidos) y por la potenciación del efecto de drogas curarizantes.
- Hipersensibilidad: Es poco frecuente y suele limitarse a rash, urticaria y otra manifestaciones poco graves. En raros casos, pueden producirse cuadros severos, como el Síndrome de Stevens-Johnson.
- Otros: Aumento reversible de transaminasas, ictericia, granulocitopenia, Trombocitopenia, son todos benignos y poco frecuentes.<sup>(22)</sup>

### **5.15 POLIMIXINAS**

Interactúan en forma potente con los fosfolípidos y rompen la estructura de las membranas celulares. Se une a la porción lipídica A de la endotoxina en gramnegativas.

Reacciones adversas a las polimixinas:

Los dos efectos secundarios más importantes son su neurotoxicidad y nefrotoxicidad. Las reacciones alérgicas son poco frecuentes<sup>(23)</sup>

### **5.16 GLUCOPEPTIDOS**

Inhibe la síntesis de la pared bacteriana, actuando en la enzima transglicosilasa que permite el paso previo a la transpeptidación, antes de la transpeptidación está la transglicosilación, la vancomicina actúa ahí vancomicina y teicoplanina

Reacciones adversas a los glucopeptidos:

Maculas cutáneas y anafilaxia, Flebitis y dolor en el sitio de la inyección IV, Exantemas, escalofríos y fiebre, Reacciones eritematosas o urticarias, hiperemia facial, taquicardia e hipotensión, Ototoxicidad, Nefrotoxicidad.

## 5.17 ANTIMICOTICOS

Poliénicos, Antimetabolitos, Inhiben la síntesis de ergosterol, Equinocandinas. Degradantes del uso mitótico entre otros.

- **POLIENICOS.** Fijación a fragmentos de esterol (ergosterol) en los poros y hay una alteración de permeabilidad y hay salida de partículas muy pequeñas.

Fiebre, escalofrío., Anafilaxia, Taquipnea., Hipotensión, Hiperazoemia, Acidosis tubular renal. Anemia normocítica hipocromica, Trombocitopenia. Leucopenia leve. Raras: Cefalea., Nauseas., Vomito , pérdida de peso.(24)

Reacciones adversas a los polienicos:

- **ANTIMETABOLITOS.** Altera la producción del DNA.
- **FLUSITOCINA.**

Mecanismo de Acción: Es un antimetabolito de piridina, que se incorpora en el ADN fúngico e impide la síntesis durante el proceso de replicación célula.

Reacciones adversas: Depresión de microorganismo, Erupciones. Nauseas, Aumento de las transaminasas. Vomito. Diarrea, Enterocolitis intensa.(25)

- **INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE ERGOSTEROL.** Inhibe la desmetilasa de 14 alfa esterol y hay una alteración en la formación del esterol.

### **Azoles, trazoles.**

Reacciones adversas: Falla hepática, Molestias gastrointestinales, Hipertrigliceridemia, Hipocalemia, Eritema. Nauseas. Vomito. Dolor abdominal. Diarrea, Cefalea, Eritema cutáneo, Alopecia, Teratogenicidad, prolongación del QTE.(26)

- **EQUINOCANDINAS.** Inhibe la formación del B 1,3 glucano en la pared celular. Caspofungina. Anidolafungina., Miconazol.

Reacciones adversas: Flebitis.(27)

- **DEGRADANTES DEL HUSO MITOTICO.** Desorganización del uso al interactuar con micro-túbulos polimerizados.

Griseofulvina, Terbinofina.

Reacciones adversas:

Cefalea, Visión borrosa, Fatiga. Vértigo. Edema macular. Hepatotoxicidad(25)

- **ANTIPARASITARIOS**

Antipalúdicos

artemisina y derivados:

Antipalúdicos muy potentes y de acción rápida, que provoca la eliminación más rápida del parásito.

a) Su mecanismo de acción consiste radica en la escisión reductora del puente de peróxido por el hem-fe reducido, dentro de la microvacuola digestiva acida del parásito, con lo que generan radicales libres que alquilan y oxidan las proteínas en los eritrocitos parasitados.

b) Toxicidad y contraindicaciones: en ratas y conejas preñadas, puede causar incremento en la letalidad embrionaria o malformaciones después de fecundación. Puede presentarse reducción de los recuentos de reticulocitos y neutrófilos asociados a la dosis (reversibles) e incremento en las concentraciones de transaminasas. Uno de cada 3000 enfermos presenta reacciones alérgicas. No administrar en niños menores de 5 kg i durante el primer trimestre de embarazo.

c) Medicamentos: dihidroartemisa, artesunato, artemeter

d) Estos medicamentos se asocian con otros para potenciar su acción de la siguiente manera:

*Artemeter-lumefantina*

*Artesunato-mefloquina.*

*Artesunato-amodiaquina.* (Toxicidad hepática y agranulocitosis) neutropenia en pacientes con tratamiento para VIH

*Artesunato-sulfadoxina-pirimetamina.*

*Dihidroartemisina-piperaquina.*

Atovacuona: Actúa sobre el complejo bc1 del citocromo mitocondrial que inhibe el transporte de electrones y colapsa el potencial de membrana de la mitocondria, esto conlleva a la depleción de ubiquinona que es el aceptador de electrones de la dihidroorotato deshidrogenasa, esencial para la síntesis de pirimidina.

- Efectos adversos: dolor abdominal, nauseas, vómitos, diarreas, cefalea y exantema.

- Precauciones: No se recomienda a niños < de 11kg, Embarazadas (aunque no se tenga confirmación de su teratogenicidad), Mujeres lactantes.

Diaminopirimidinas:

- Pirimetamina: Inhibe más potentemente la dihidrofolato reductasa del parasito que del mamífero.

- Pirimetamina +sulfonamida= Inhibe la dihidropteroato sintasa disminuyendo la síntesis de ácido dihidropteroico.

- Efectos adversos: Exantema esporádico, disminución de la hematopoyesis, a altas dosis puede producir anemia megaloblastica, su combinación con trimetoprim-sulfametaxol: teratogenicidad en seres humanos

- Ya no se recomienda el uso de sulfadoxina combinada con Pirimetamina porque causa reacciones cutáneas graves e incluso letales, como eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson, o necrolisis epidérmica toxica.
- Su combinación con dapsona se ha evidenciado la agranulocitosis.<sup>(28)</sup>

Proguanilo: Inhibidor selectivo de dihidrofolato reductasa-timidilato sintetasa bifuncional esencial para la síntesis de nuevas purinas y pirimidina.

Efectos adversos:

- A dosis de 200 a 300 mg al día: náuseas y diarreas.
- dosis mayores de 1g: vomito, dolor abdominal, diarrea, hematuria.
- Tolerable con cloroquina, atovacuona, tetraciclinas y otros antifolatos.<sup>(29)</sup>

#### • QUINOLINAS Y COMPUESTOS SIMILARES:

Se acumula en la microvacuola acida debido a que es una base débil, donde se une al grupo hem, lo cual evita la generación de radicales libres y ferriprotoporfirinas IX, bloqueando la digestión de la hemoglobina del parásito.  
<sup>(30)</sup>cloroquina e hidroxiclороquina,quinina y quinidina, mefloquina, primaquina

Reacciones adversas: Dosis de 30mg/kg es letal, Por Sobredosis: Efectos Cardiovasculares: vasodilatación –hipotensión-depresión del funcionamiento miocárdico. Efectos en el SNC: convulsiones, coma, cefalea, alteración de la visión.

Dosis de 30mg/kg es letal, Por Sobredosis: Efectos Cardiovasculares: vasodilatación –hipotensión-depresión del funcionamiento miocárdico. Efectos en el SNC: convulsiones, coma, cefalea, alteración de la visión. Otros efectos: prurito. Dosis acumuladas >1g causa retinopatía u ototoxicidad irreversible.

También se puede encontrar (tinnitus, perturbaciones visuales, cefalea, disforia, nauseas, vomito, hipotensión postural), hipoglicemia e hipotensión,disminuye la

excitabilidad, produce efectos similares al curare. Lleva dificultad respiratoria y disfagia.

Signos y síntomas neuropsiquiátricos como psicosis y convulsiones, Teratógeno en modelos murinos.

Mortinatos en el 1er trimestre, anemia leve y leucocitosis, Metahemoglobinemia, especialmente en personas con déficit de NaDH metahemoglobina reductasa., Hemólisis y anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD<sup>(31)</sup>

## • ANTIPROTOZOARIOS

**Anfoterecina B.** Aprobada para el tratamiento de leishmaniosis visceral. Forma complejos con precursores del ergosterol en la membrana celular con lo cual forman poros que permiten la entrada de iones en el interior de la célula.

**Eflornitina.** Es un inhibidor irreversible catalítico de la ornitina descarboxilasa, enzima que cataliza el primer paso limitante de la velocidad de síntesis de poliaminas.<sup>(32)</sup>

Reacciones adversas: Dolor abdominal, tanto leve como moderado, Cefalea, Reacciones en sitios de inyección, Infecciones de los tejidos y neumonía, Picos de fiebre, Convulsiones, Diarrea, Hipoacusia por uso prolongado con dosis orales

**Fumagilina:** Macrolido polienico aciclico producido por el hongo *Aspergillus fumigatus*

Reacciones adversas: Cólicos abdominales, náusea, vómito, diarrea.

Trombocitopenia reversible, la reacción tóxica más importante que se ha atribuido sobre todo al crioquinol es la neuropatía mielóptica subaguda.

Reacciones adversas: Cólicos abdominales, náusea, vómito, diarrea.

Trombocitopenia reversible, la reacción tóxica más importante que se ha atribuido sobre todo al crioquinol es la neuropatía mieloóptica subaguda.

Neuropatía periférica que ha resultado menos grave, Su administración a niños con diarrea crónica en dosis altas, se relaciona con atrofia óptica y ceguera permanente, Neutropenia.<sup>(34)</sup>

hidroxiquinolona, melarsoprol, metronidazol, miltefosina, nifurtimox, nitazoxanida, paromomicina, pentamidina, estibogluconato sódico, suramina.

Reacciones adversas:

- Cefalea, náusea, xerostomía, sabor metálico
- En ocasiones se presenta vómito, diarrea y molestias abdominales.
- Lengua saburral, glositis, estomatitis ocurridos durante el tratamiento puede ser a causa de la candidosis
- Mareos, vértigos, encefalopatía, convulsiones, incoordinación y ataxia nos efectos neurotóxicos que obligan a retirarlo
- Se deben retirar si se presenta entumecimiento o parestesias.
- La urticaria, rubefacción, y el prurito son indicativos de sensibilidad al fármaco
- Es causa infrecuente del síndrome de Stevens-Johnson
- Disuria, cistitis, y sensación de presión pélvica
- Tiene efecto disulfiramico experimentándose molestias abdominales, vómito, rubefacción, o cefaleas, si se consume durante el tratamiento o tres días después de ser suspendido.
- Neutropenia reversible con la suspensión
- Debe tenerse cuidado con pacientes que tengan enfermedad del SNC activa por su nefrotoxicidad.
- Causa toxicidad en pacientes que reciben dosis altas de litio.

- Interactúa con la cimetidina y sus concentraciones plasmáticas pueden aumentar a causa de este medicamento.<sup>(35)</sup>

- **EFFECTOS ADVERSOS EN FÁRMACOS ANTIVIRALES NO RETROVIRALES**

**Fármacos contra el virus herpes:** Contra infecciones del virus herpes tipo 1 que ataca la cavidad bucal, la cara, la piel, el esófago o el encéfalo, el virus herpes tipo 2 origina infecciones genitales, de recto, piel, manos o meninges.

1) Aciclovir: Suprime la síntesis de de DNA del virus al inhibir la ADN polimerasas virales, puede causar irritabilidad de mucosas y causar ardor transitorio si se aplica en las lesiones genitales. Puede causar cefalea, diarrea, nefrotoxicidad y síntomas del SNC como alteraciones de la conciencia, temblor, mioclono, delirio, convulsiones o signos extrapiramidales, a dosis altas se asocia con confusión y alucinaciones. El aciclovir también casusa neutropenia en recién nacidos pero no se han encontrado anomalías frecuentes congénitas en los hijos de madres expuestas.

2) Cidofovir Suprime la síntesis de de DNA del virus al retrasar y con el tiempo terminar la elongación de la cadena. Su principal efecto adverso es la nefrotoxicidad ya que lleva a la disfunción tubular proximal y comprende proteinuria, hiperazomia, glucosuria, acidosis metabólica y en ocasiones síndrome de fanconi. En la aplicación local puede producir prurito, ardor y dolor hasta en un 33% de los pacientes. Tiene efectos mutagénicos, gonadotoxicos, embriotóxicos y teratogenos. Puede causar infecundidad y se clasifica como categoría C en el embarazo.

3) Famciclovir y penciclovir: Inhibidores de la síntesis de DNA viral. En las células infectadas por HSV o VZV, es fosforilado en un principio por la timidina cinasa del virus. El trifosfato de penciclovir sirve como coinhbidor competitivo de la DNA polimerasa viral. El Famciclovir oral se tolera muy bien pero puede producir cefalea, diarrea y nauseas. También se ha señalados causas de exantema, urticaria y alucinaciones sobre todo en ancianos. No se ha hallado casos de teratogenicidad.

4) Foscarnet: Inhibe la síntesis de ácido nucleico viral al bloquear de manera reversible el sitio de unión con pirofosfato de la polimerasa viral en una forma no competitiva e inhibe la separación de los pirofosfatos de los trifosfatos de desoxinucleótidos. Los efectos secundarios en el SNC comprenden cefalea en un



25% de los pacientes, temblores, irritabilidad, convulsiones y alucinosis, también se ha señalado erupciones generalizadas, fiebre, náusea o vómito, anemia, leucopenia, cambios electrocardiográficos y tromboflebitis.

5) Fomivirsen: Bloquea la traducción de material genético del Citomegalovirus, entre los efectos secundarios en los ojos están iritis en un 25%, vitritis, cataratas y una mayor tensión intraocular en un 15 a 20% de los pacientes enfermos.

6) Ganciclovir y valganciclovir: Inhibe la síntesis de ADN viral, la mielosupresión es el principal efecto tóxico, efectos secundarios en un 5 al 15% aparecen cambios en SNC que varían desde una cefalea hasta cambios conductuales, convulsiones y coma. También se ha descrito flebitis que dependen de la venoclisis, hiperazonemia, anemia, erupciones, fiebre, anomalías en las pruebas de función hepática, náusea o vómito y eosinofilia

7) Idoxuridina : Es un análogo timidínico yodado que inhibe la replicación in vitro de algunos virus DNA, entre las reacciones adversas se encuentran dolor, prurito y edema que abarca el ojo y párpados, en raras ocasiones aparecen reacciones alérgicas.

8) Trifluridina: El monofosfato de trifluridina inhibe de modo irreversible la timidato sintasa, y el trifosfato de trifluridina es un inhibidor competitivo de la incorporación del trifosfato de timidina en el DNA. En ocasiones excepcionales surgen casos de hipersensibilidad, irritación y queratopatía puntiforme o epitelial superficiales

## **Fármacos contra influenza**

1) Amantadina y Rimantadina: Inhiben la fase inicial de replicación del virus, tal vez en la pérdida de la cubierta o la fase tardía por alteraciones en el procesamiento de la hemaglutinina; el sitio primario de acción es la proteína M2 del virus de influenza A, proteína integral de la membrana que actúa como un conducto iónico.

Los efectos secundarios son leves y dependen de la dosis y se manifiestan en el SNC de un 5 a 33% en pacientes que reciben amantadina 200mg/día, se caracteriza por pérdida de la concentración, insomnio, inapetencia o náusea. Altas concentraciones de amantadina ocasionan delirio, alucinosis, convulsiones y coma.

2) Oseltamivir: La neuroaminidasa del virus influenza separa los residuos terminales de ácido siálico y destruye los receptores conocidos por la hemaglutinina viral que aparece en la superficie viral en los viriones hijos y en las secreciones respiratorias. Esta acción enzimática es esencial para liberar el virus de las células infectadas, la interacción del carboxilato de Oseltamivir con la neuroaminidasa hace que haya un cambio conformacional dentro del sitio activo de la enzima e inhibe su actividad. El Oseltamivir ocasiona náuseas, molestias abdominales y con menor frecuencia vómito. Causa molestias de un 10 a 15% en la población con influenza. Altas dosis están asociadas a mortalidad.

3) Zanamivir: Inhibe la neuroaminidasa viral y con ello ocasiona agregación viral en la superficie celular y una menor propagación del virus dentro de las vías respiratorias. Inhalado es bien tolerado en todas las edades, no se recomienda zanamivir en pacientes con alguna enfermedad primaria en las vías respiratorias (asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

### **Fármacos contra hepatitis**

1) Adefovir dipivoxilo: Inhibe la ADN polimerasa viral y de las transcriptasas inversas y actúa como terminador de cadena de la síntesis de ADN viral.

Origina nefrotoxicidad y disfunción tubular que depende de la dosis y se manifiesta con hiperazotemia e hipofosfatemia, acidosis, glucosuria y proteinuria que suelen ser reversibles. En altas dosis produce toxicidad para la embarazada y el embrión.

2) Entecavir: El trifosfato del fármaco compite con el trifosfato de desoxiguanosina endógena e inhibe las tres actividades de la polimerasa de HBV (transcriptasa inversa)

- “preparación de bases”, Transcripción inversa de la cadena negativa de RNA mensajero progenómico.
- Síntesis de la cadena positiva DNA de HBV. Interrumpir el tratamiento de entecavir puede producir una exacerbación aguda y grave de hepatitis B, se han señalado también acidosis y láctica y hepatomegalia. Otras reacciones adversas como cefalea, fatiga, mareos y náuseas.

3) Interferones: Interferón alfa N1, Interferón alfa N3, Interferón alfacon-1, Interferón alfa 2B, Interferón alfa después de unirse a receptores celulares específicos, los interferones activan la vía de transducción de señales JAK-STAT y originan la translocación nuclear de un complejo proteínico celular que se une a los genes que contienen un elemento de respuesta específico para interferones. Esto, a su vez, conduce a la síntesis de más de dos docenas de proteínas que contribuyen a la resistencia viral mediada en fases diferentes de la penetración del virus.

Efectos de los interferones:

- a) Inhibición de la transcripción
  - Activa la proteína Mx, Bloquea la síntesis de mRNA
  
- b) Inhibición de la transcripción
  - Activa la metilasa, Activa la 2'5'A oligoadenilato ciclasa, Activa la proteína cinasa 1, Activa la fosfodiesterasa
  
- c) Inhibición del procesamiento postraducciona
  - Inhibe la gluconosiltransferasa
  
- d) Inhibe la maduración del virus
  - Inhibe la gluconosil transferasa
  
- e) Inhibición de la liberación del virus
  - Cambios en la membrana

Reacciones adversas: De los interferones como fiebre, escalofríos, cefalea. Mialgias, artralgias, náusea, vómito y diarrea. También origina mielosupresión con trombocitopenia y granulocitopenia. En el SNC se manifiesta somnolencia, confusión, perturbaciones conductuales, convulsiones, neurastenia y depresión. Cuadros inmunitarios como tiroiditis e hipotiroidismo y pocas veces efectos cardiovasculares como taquicardia e hipotensión.

4) Lamivudina: El trifosfato de la lamivudina es un inhibidor potente de la polimerasa/transcriptasa inversa de DNA de HBV, entre los efectos secundarios

encontramos el aumento de aminotransferasas en el 15% de los pacientes que se les suprimió el tratamiento con lamivudina.

### **Otros antivirales**

1) Ribavirina: Se relaciona con la alteración de los fondos comunes de nucleótidos celulares e inhibición de RNA mensajero viral. La ribavirina en aerosol puede causar irritación de las conjuntivas, erupción, sibilancias transitorias y a veces deterioro de la función pulmonar. La ribavirina sistémica origina anemia reversible, asociado a aumento de los reticulocitos y concentraciones séricas de bilirrubina, hierro y ácido úrico. La ribavirina oral produce fatiga, tos, exantema, prurito, náuseas, insomnio, disnea y depresión. Es teratogénica, embriotóxica y oncogénica. Está en la categoría X del embarazo según la FDA.

2) Telbivudina Es fosforilada por cinasas celulares hasta la forma de trifosfato activo, el 5'-fosfato de telbivudina inhibe la DNA polimerasa de HBV (transcriptasa inversa) al competir por el sustrato natural 5'-trifosfato de timidina. Los efectos secundarios principales que culminan en la interrupción del uso del fármaco incluyen incremento de los niveles de creatina cinasa, náusea, diarrea, fatiga, mialgias y miopatías.

3) Imiquimod: No posee efectos antivirales directos, sino más bien induce citocinas y quimocinas, con efectos antivirales e inmunomoduladores. La aplicación se acompaña de eritema local en el 20% de los pacientes, excoりaciones del 18 a 25%, prurito en 10 a 20%; ardor en 5 a 12% y con menor frecuencia erosiones y úlceras

### **• ANTIRETROVIRALES**

Las reacciones adversas a antiretrovirales han sido reportadas con números fármacos de esta clase, siendo esto una de las causas principales por cuales se ha hecho necesaria la modificación de los esquemas de tratamiento. A lo largo del tiempo desde la aparición de los fármacos antiretrovirales se ha considerado importante la cuidadosa observación de los efectos no deseados que estos pueden causar; producto de esta observación se ha logrado reconocer las posibles reacciones adversas que pueden incluir:

- Toxicidad Mitocondrial: Incluyendo acidosis láctica, hepatotoxicidad, pancreatitis y neuropatía periférica.
- Anormalidades Metabólicas: Redistribución grasa y cambios en la composición corporal, hiperlipidemia, hiperglicemia, resistencia a la insulina, osteopenia, osteoporosis y osteonecrosis.
- Eventos hematológicos adversos: Anemia, neutropenia, trombocitopenia.
- Reacciones alérgicas: Rash cutáneo, reacciones de hipersensibilidad (55)

Efectos Adversos de los Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa inversa:

#### 1. Abacavir

- Hipersensibilidad: Se presenta en el 5% de los pacientes. Los síntomas pueden ser fatales, incluyen fiebre, rash, náusea, vómitos, malestar general o fatiga, pérdida de apetito, síntomas respiratorios tales como dolor de garganta, sensación de falta de aire.

#### 2. Didanosina

- Pancreatitis. Reportado de 1% al 9%, siendo fatal en 6%, los factores de riesgo incluyen insuficiencia renal, abuso de alcohol obesidad mórbida, historia de pancreatitis, hipertrigliceridemia, coleditiasis, colangio pancreatografía retrógrada endoscópica, uso concomitante con hidroxiúrea, alopurinol o pentamidina
- Neuropatía periférica: Con dolor, sensación de adormecimiento y/ o parestesia en las extremidades.
- Hepatitis: Con elevación de transaminasas.
- Intolerancia gástrica: náusea, diarrea.
- Otros: También puede causar rash, supresión de médula ósea, hiperuricemia, hipokalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, neuritis óptica y cambios retíales, puede causar acidosis láctica y esteatosis hepática.

### 3. Emtricitabina

- Toxicidad mínima. Puede causar náusea, diarrea, cefalea, astenia o rash. Cerca del 1% de los pacientes descontinúan la droga por efectos adversos, puede causar acidosis láctica y esteatosis hepática, hiperpigmentación de la piel, de presentarse es leve.

### 4. Lamivudina

- Toxicidad mínima, puede presentar: cefalea, náuseas, diarrea, dolor abdominal e insomnio. No hay datos clínicos que se le asocie con algún efecto adverso específico. En pacientes pediátricos se ha visto casos de pancreatitis asociado a lamivudina, puede causar acidosis láctica y esteatosis hepática.

### 5. Estavudina

- Toxicidad mitocondrial: Acidosis láctica con esteatosis hepática, neuropatía periférica y lipoatrofia, asociado a la mayoría de casos de acidosis láctica, los pacientes se presentan con náusea, vómitos, dolor abdominal, fatiga, disnea y pérdida de peso, usualmente entre el 1 al 20 mes de uso del medicamento.
- Neuropatía periférica: Frecuencia 5% a 15%. La presencia de neuropatía por VIH es una contraindicación para utilizar esta droga dentro del esquema antirretroviral, Síndrome de Debilidad Neuromuscular asociado a VIH: es un síndrome de debilidad motora ascendente similar al Guillain-Barré descrito en un número pequeño de pacientes.
- Otros eventos: infrecuentes, cefalea, intolerancia gástrica con diarrea o úlceras esofágicas. Se puede encontrar macrocitosis sin consecuencias.

### 6. Tenofovir

- Intolerancia gástrica
- Nefrotoxicidad, puede causar daño renal con características clínicas del síndrome de Fanconi, hipofosfatemia, hipouricemia, proteinuria, glucosuria glicémica y en algunos casos insuficiencia renal. Otros: astenia, cefalea, diarrea, náusea, vómito y flatulencia, puede causar acidosis láctica y esteatosis hepática.(<sup>61</sup>)

## 7. Zalcitabina

- Neuropatía, su mayor efecto adverso. Se presenta entre el 17% a 31% de los casos.
- Estomatitis y úlceras esofágicas aftosas: visto entre 2% a 4% de los casos.
- Rash: Es común entre el día 10 al 14 de tratamiento, se resuelve espontáneamente, acidosis láctica con esteatosis hepática. Este medicamento puede estar asociada con el mayor grado de toxicidad mitocondrial.

## 8. Zidovudina

- Intolerancia gástrica, disgeusia, insomnio, astenia, malestar general y/o cefalea, que son relacionados con la dosis. Supresión de médula ósea, la anemia se presenta entre las semanas 4 a 6, usualmente acompañada de neutropenia la que se presenta entre las semanas 12-14.
- Miopatía: Complicación relacionada con la dosis posiblemente debido a toxicidad mitocondrial. Se presenta con debilidad en miembros inferiores, glúteos, creatincinasa y lactato deshidrogenasa elevado.
- Macrocitosis: Aparece en promedio en la cuarta semana del uso del fármaco en casi todos los pacientes y nos sirve como marcador indirecto de adherencia a la droga.
- Hepatitis: con incremento reversible de transaminasas.
- Decoloración de uñas: Aparece entre las semanas 2 a 6.

## **Efectos adversos de los Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa inversa**

### 1. Delavirdina

- Rash: Notado en 18% de los pacientes, 4% requiere discontinuación de la droga. Si se presenta rash acompañado de fiebre, compromiso mucoso, dolor, artralgias requiere discontinuación inmediata.
- Otros: Puede presentarse además cefalea e incremento de los niveles de transaminasas.

## 2. Efavirenz

- Rash: Aproximadamente ocurre entre el 15% al 27%, requiriéndose la discontinuación de la droga en 1% a 2%.
- Sistema Nervioso Central: Se presenta hasta en 52% de los pacientes, pero requiere discontinuación de la droga en 2% al 5%. Los síntomas se presentan al primer día y resuelven entre la segunda a cuarta semana. Incluye confusión, pensamientos anormales, alteración en la concentración, despersonalización, sueños anormales, mareos. También se reportan somnolencia, insomnio, alucinaciones, amnesia y euforia.
- Hiperlipidemia: Se asocia con aumento de triglicéridos y colesterol, incremento de niveles de transaminasas, La hepatotoxicidad es menos frecuente y menos severa que con el uso de Nevirapina.

## 3- Nevirapina

- Rash: Se presenta en 17% de los pacientes, requiriendo discontinuación de la droga el 7% de los pacientes. Debe discontinuarse la droga si el paciente presenta fiebre, ampollas, compromiso mucoso, conjuntivitis, edema, artralgias o malestar general.
- Síndrome Stevens Jonson y Necrosis epidérmica tóxica (NET). Los esteroides no parecen ser efectivos en el tratamiento de las lesiones.
- Hepatotoxicidad: Ocurre en las primeras 6 semanas, es una reacción de hipersensibilidad y puede estar acompañada de rash, eosinofilia, síntomas sistémicos. Mayormente ocurre en mujeres con recuento de CD4 basal >250 células/mL, y varones con CD4 basal >400 células/mL, la asociación con un recuento alto implicaría un mecanismo inmune involucrado.

## Efectos Adversos de los Inhibidores de Proteasas

### 1.- Amprenavir

- Infrecuentes e incluye hepatotoxicidad reversible, intolerancia gastrointestinal, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómitos, pérdida de cabello reversible, reacciones de hipersensibilidad (rash, prurito, fiebre), neutropenia reversible, toxicidad de SNC (cefalea, mareos).



## 2. Atazanavir

- Hiperbilirrubinemia indirecta: Relacionada con la inhibición de la UDP-Glucoronil Transferasa-1A1, sin consecuencia clínica pero puede causar ictericia.
- Ocasionalmente causa náuseas, vómitos, dolor abdominal, rash, incremento en las transaminasas. Aunque poco frecuente se ha reportado alteraciones en el segmento PR y QT, por lo que se debe evitar su uso con drogas que alteran la conducción cardíaca (diltiazem, verapamilo, claritromicina).

## 3. Fosamprenavir

- Rash dérmico: Visto entre el 12% a 33% de los pacientes, que requiere la discontinuación de la droga en <1%.
- Intolerancia gástrica: Náusea, vómito, diarrea y/o dolor abdominal visto hasta en 40% de los pacientes, siendo severo en el 5% a 10% de los casos
- Hepatotoxicidad: se ve un incremento de transaminasa glutamo-piruvica, 5 veces mayor que el valor normal en el 6% a 8% de los pacientes.

## 4. Indinavir

- Nefrolitiasis: +/- hematuria: Visto en 10% a 28% de los pacientes depende de la duración del tratamiento, edad y profilaxis de ingesta de agua. La causa de cristalización de la droga es la deshidratación y niveles altos en sangre. Los cristales de Indinavir se pueden detectar hasta en 60% de los pacientes. En un estudio la frecuencia de cólico renal, dolor en flanco, hematuria y/o insuficiencia renal fue 8.3/100 pacientes año. Debido a que se puede presentar nefrolitiasis, se recomienda al paciente una ingesta de agua entre 1.5 a 2 litros por día. nefrotoxicidad: Se ha encontrado piuria en 35% de pacientes, con albuminuria y hematuria y cristales de Indinavir. Cerca del 25% de pacientes con piuria presentó elevación de creatinina sérica que persistió por más de 3 meses luego de la discontinuación de la droga. Nefritis intersticial con piuria e insuficiencia renal se ha reportado en 2% de casos. Además se han presentado: alopecia, intolerancia gástrica.

## 5. Lopinavir + ritonavir

- Diarrea: Las reacciones adversas más comunes son las gastrointestinales, y la diarrea se presenta con moderada severidad en el 15% a 25%, Transaminasemia

A las 72 semanas se presenta una elevación de transaminasas en >5 veces el valor normal entre el 10% y 12% de los pacientes.

6. Nelfinavir: Diarrea: Alrededor de 10% a 30%.

7. Ritonavir

- Gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómitos, anorexia, dolor abdominal, disgeusia. En ocasiones se han presentado parestesias centrales y periféricas, astenia, hepatotoxicidad: Se presenta con mayor frecuencia y severidad con Ritonavir que con los otros inhibidores de proteasas cuando las transaminasas están elevadas, con leve incremento en la co-infección con Hepatitis B o C.

8. Saquinavir

- Intolerancia gástrica con náuseas, dolor abdominal, diarrea. Además: cefalea, toxicidad hepática, hipoglicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Saquinavir parece tener menos efectos sobre los lípidos comparados con los otros inhibidores de proteasa

## **Efectos Adversos de los Inhibidores de Fusión**

1. Enfuvirtide

- Reacciones locales: Presenta dolor (9%), eritema (32%), prurito (62%), induración (89%) y nódulos o quistes (26%) requiriendo discontinuación en 3% de los casos.
- Eventos ocasionales: Neumonía bacteriana (4.68 eventos/100 pacientes).
- Eventos poco frecuentes: Hipersensibilidad con rash, náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre, hipotensión e transaminasas elevadas, glomérulo nefritis, trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia, fiebre, hiperglicemia, síndrome Guillan-Barré, parálisis del sexto par craneal, elevación de amilasa y lipasa.

## Hipótesis

La mitad de las reacciones adversas a antimicrobianos se presentan en pacientes de mayor edad, que han tenido múltiples ingresos a la unidad y que han utilizado previamente el medicamento.

## 6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

<b>Variable compleja</b>	<b>Definición</b>	<b>Variables específicas</b>	<b>Definición</b>	<b>Indicador</b>	<b>Nivel de medición</b>
Condiciones propias del paciente	Son las características sociodemográficas del paciente	Edad	Años de vida cumplidos por el paciente.	Número de años de vida del paciente	razón
		sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos	Masculina o femenino	nominal
		Procedencia	Origen, principio del que algo procede	Urbano o rural	Nominal
		Raza	grupos en que se subdividen especies biológicas	Raza a la que pertenece el paciente	nominal
		Estrato socioeconómico	clasificación de los inmuebles residenciales que deben recibir servicios públicos	Estrato al que pertenece el paciente	razón
		Actividad laboral	Labor que desempeña el paciente en su vida diaria	Actividad laboral	nominal
Condiciones	Son las	Ingreso por	Si el paciente ha	Si o no	nominal

del manejo medico	características médicas que tienen que ver con el paciente	primera vez	ingresado por primera vez a la unidad		
		Ingresos previos	Número de veces que el paciente ha ingresado a la unidad	Número de ingresos previos	razón
		Manejo antimicrobiano previo	Manejo que ha recibido el paciente con antimicrobianos previos a su ingreso a la unidad	Si o no	nominal
		Fármacos administrados	Numero de medicamentos que recibo el paciente en la unidad	Numero de fármacos administrados	razón
Clasificación de la RAM	Es el resultado de la calcificación de cada una de las reacciones adversas presentadas por el paciente	RAM según causalidad	Es un algoritmo utilizado para realizar el análisis de la relación de causalidad, entre la administración del medicamento y la generación de RAM, utiliza 10 preguntas que se responden con SI	Algoritmo de naranjo	razón

			o NO, se desconoce / o no aplica, de las respuestas se asignan puntos que la suma de estos corresponde a un grado de causalidad que es la puntuación.		
		RAM según severidad	Clasificación de la RAM según la magnitud de afección.	Leve, moderada, severa	nominal
		RAM según mecanismo	Clasificación de la RAM según la forma en la que se produce	Tipo A, B, C, D, E, F	razón

## **7. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **7.1 TIPO DE ESTUDIO**

El presente es un estudio descriptivo observacional de casos, de corte transversal y prospectivo, ya que en nuestro estudio no se manipula ninguna variable, de corte transversal por que las variables de la población se analizan y es de carácter prospectivo con relación al momento de registrar la información.

### **7.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO**

Se llevará a cabo en la unidad de infectología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Este hospital es una empresa social del Estado de tercer nivel líder en la región Surcolombiana en la prestación de servicios de salud, formación del Talento Humano e investigación en salud.

### **7.3 POBLACION**

La población estudiada serán los registros de libros de ingreso y egreso de la unidad de infectología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo que su cantidad de 120 registros.

### **7.4 MUESTRA**

Se tomó una muestra no representativa del total de los pacientes, quienes cumplían con los criterios de inclusión en el tiempo de 3 meses.

### **7.5 MUESTREO**

El tipo de muestra fue seleccionada por un método de muestreo no probabilístico (muestreo por criterios), controlada por medio de criterios de inclusión y exclusión.

- Criterios de inclusión. Pacientes que ingresen a la unidad de infectología del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, que estén siendo manejados con antimicrobianos y que hayan ingresado desde el 1 de septiembre hasta el 28 de noviembre del 2014, que presenten un algoritmo de naranjo < 5.
- Criterios de exclusión. Pacientes que presenten algoritmo de naranjo mayor a 5 y que no estén siendo manejados con antimicrobianos.

## **7.6 TECNICA**

La técnica del estudio es la revisión documental: esta se realiza mediante la búsqueda en libros de registro de ingreso y egreso de los pacientes en la unidad de infectología del Hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo

## **7.7 PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCION DE DATOS**

Se realizó el formulario para la recolección de datos. Se entrenaron a dos investigadores para el diligenciamiento del mismo, aplicando el instrumento en los pacientes de la unidad de infectología. Estos investigadores, en sesiones diarias de 2 horas iniciaron con la revisión en los libros de ingresos y egresos en la unidad, en donde se tuvieron en cuenta a todos los sujetos que cumplían con las características establecidas para conformar la población. Posteriormente se seleccionan de estos registros los pacientes que hayan presentado un algoritmo de naranjo mayor a 5. De forma manual, se inicia con registro de las variables de interés en el instrumento.

## **7.8 INSTRUMENTOS**

Se recolectaron los datos a partir de un formulario con variables agrupadas en las siguientes categorías: datos de ingreso, datos del paciente, reacción adversa y tipo de reacción. (Ver anexo A).



## **7.9 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS**

Mediante el paquete estadístico Microsoft office Excel 2010 se tabularon los datos y mediante el paquete estadístico SPSS versión 19 se realizó un análisis univariado en donde para las variables cualitativas como las sociodemográficas (como sexo, procedencia, área geográfica, estrato) se calculó frecuencia y para las cuantitativas (como edad, número de medicamentos administrados, número de ingresos previos) las medidas de tendencia central y las de dispersión.

## **7.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Nuestro estudio se ajusta a la resolución 8430 de 1993 en su artículo número 11 que lo clasifica como una “Investigación sin riesgo: dado que se emplean técnicas y métodos de investigación documental prospectivo y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio”.

Se hace un acuerdo por parte de los investigadores para que se garantice la confidencialidad de la información recolectada de la población a estudio, con el compromiso de usar estos datos sólo con fines investigativos y académicos. Los principios éticos manejados se definen en la confidencialidad de los datos donde al procesarlos no se conoce la identidad de las gestantes. Finalmente el estudio se fundamenta en el aval ético que se obtuvo del comité de ética del Hospital universitario.

## 8. RESULTADOS

En la presente investigación se obtuvo una muestra de 33 pacientes de una población total de 120 pacientes que ingresaron a la unidad de infectología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en un periodo de seis meses, de los cuales se recolectó información sociodemográfica y clínica de cada uno de ellos.

A continuación se describen los hallazgos de acuerdo a la población estudiada. Inicialmente se mostraron gráficos de incidencia, y luego variables relacionadas con el tipo de fármaco con el cual se presentó la reacción adversa, y factores como el número de antimicrobianos administrados, tratamientos previos, alergias previas y el tipo de patología tratada.

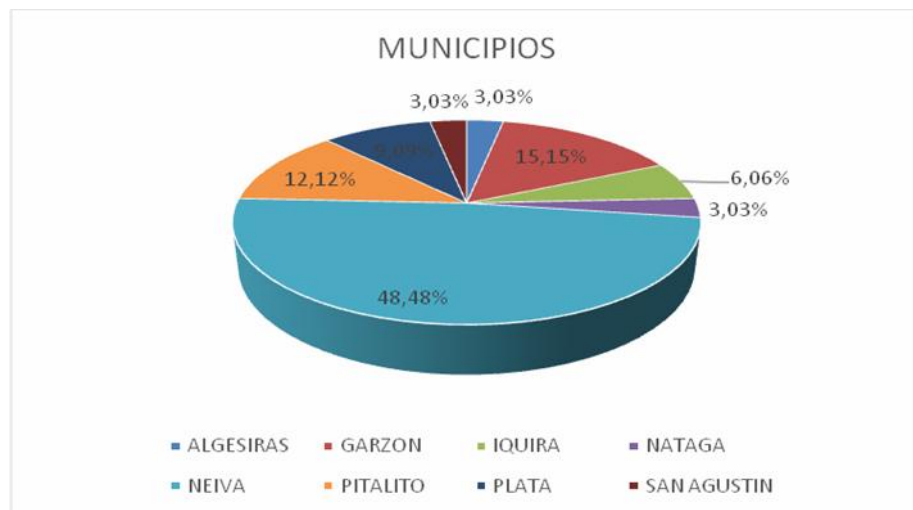
**Tabla 1.** Características sociodemográficas de la población.

VARIABLE	TOTAL	PORCENTAJE
<b>GENERO</b>		
FEMENINO	8	24.24%
MASCULINO	25	75.76%
<b>PROCEDENCIA</b>		
RURAL	7	21.21%
URBANO	26	78.78%
<b>EDAD</b>		
20 – 29	9	27.27%
30 – 39	9	27.27%
40 – 49	13	39.39%
50 – 59	1	3.03%
60 – 69	1	3.03%
<b>ESTRATO SOCIOECONOMICO</b>		
ESTRATO 1	8	24.24%
ESTRATO 2	14	42.42%
ESTRATO 3	8	24.24%
ESTRATO 4	3	9.09%
<b>RAZA</b>		
BLANCO	12	36.36%
MESTIZO	16	48.48%
NEGRO	5	15.15%

Del total de la muestra estudiada, encontramos que el 75,76% de los casos fueron hombres, y el 78,79% provenían del área urbana, de los cuales en su mayoría (48,48%) son provenientes de Neiva y los de menor frecuencia fueron los

municipios de San Agustín y Algeciras con 0,3% para ambos (ver grafica 1). La media de la edad fue 36,52 +/- 9,6, siendo la moda 44 años, la persona más joven fue de 21 años y la de mayor edad fue de 65 años. En cuanto al nivel socioeconómico el 42,42% fueron de estrato 2, con una media de 2,18 +/- y la etnia predominante fue mestiza en un 48,48%. (Ver Tabla 1).

**Grafica 1.** Municipios de procedencia de la muestra.

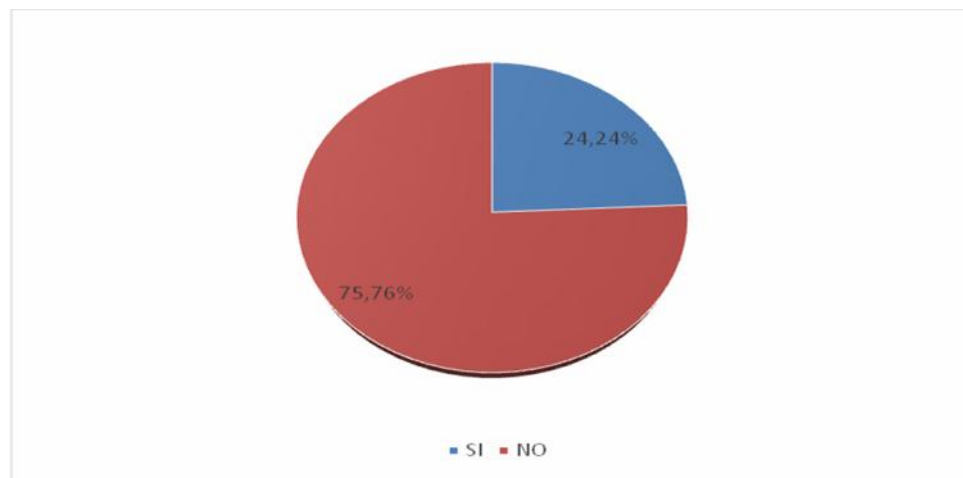


**Tabla 2.** Ocupación de la muestra.

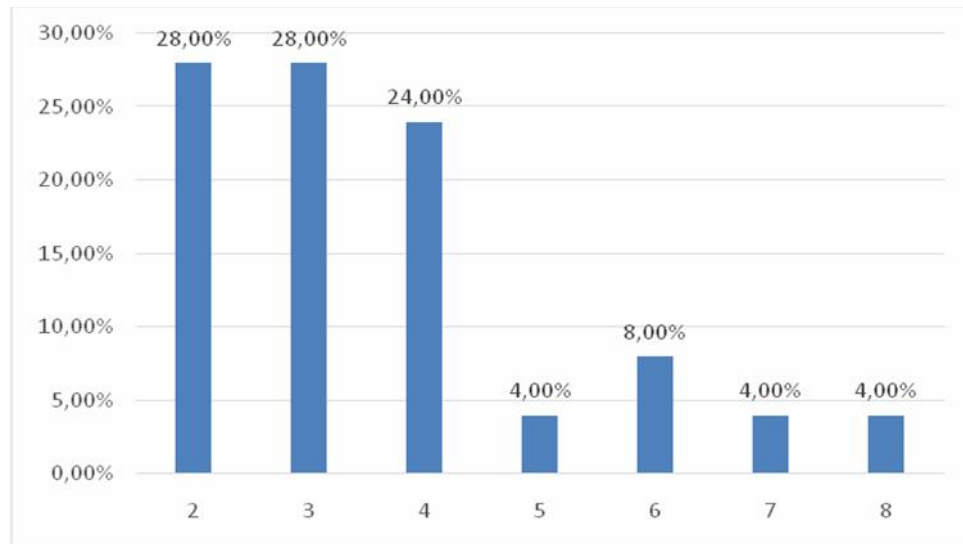
ACTIVIDAD LABORAL	Nº PACIENTES	PORCENTAJE
ARTESANOS	1	3,03%
CAMPESINO	4	12,12%
CARPINTERO	2	6,06%
CONDUCTOR	1	3,03%
CONSTRUCCION	1	3,03%
EMPLEADA DOMESTICA	2	6,06%
ESTUDIANTE	2	6,06%
GANADERO	2	6,06%
OFICIOS DOMESTICOS	4	12,12%
OFICIOS VARIOS	7	21,21%
PANADERIA	1	3,03%
SECRETARIA	1	3,03%
TAXISTA	5	15,15%
TOTAL	33	100%

Dentro de la ocupación laboral la que más predominó fue la de oficios varios (21,21%) de los cuales algunos trabajan como empleados y otros de forma independiente, seguida de Taxista (15,15%). (Ver tabla 2). De los pacientes estudiados que ingresaron a la unidad de infectología del HUHMP, el 75,76% (n=25) ya habían tenido ingresos previos (Ver gráfica 2), de los cuales 7 pacientes (28%) habían tenido 2 y 3 ingresos previos a la hospitalización actual, y tan solo el 20% habían tenido más de 4 ingresos previos, con una media de ingresos previos de 2,76 +/- 2,1 (Ver grafica 3)

**Grafica 2.** Pacientes que ingresaron por primera vez a la unidad.

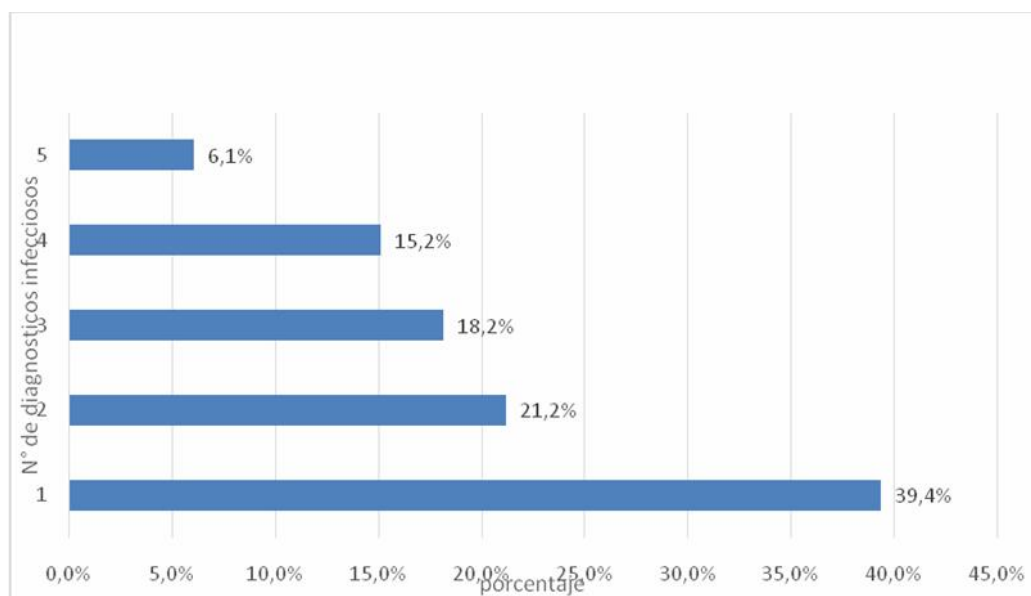


**Grafica 3.** Número de ingresos previos por paciente a la unidad.



Como se evidencia en la gráfica número 4, la mayoría de los pacientes que presentaron la reacción adversa (60,6%) tenían más de un diagnóstico infeccioso al momento del estudio siendo la media de 2,27+/- 1,3, en comparación con el 39,4% que tan solo presentaban un solo diagnóstico infeccioso, de los cuales nuestra población fue en su mayoría pacientes con VIH (34,7%), seguido de TBC pulmonar con un porcentaje de 10,7% y toxoplasmosis cerebral con un porcentaje de 10,6%. (Ver tabla 3)

**Grafica 4.** Numero de diagnósticos infecciosos por paciente al momento de estudio.

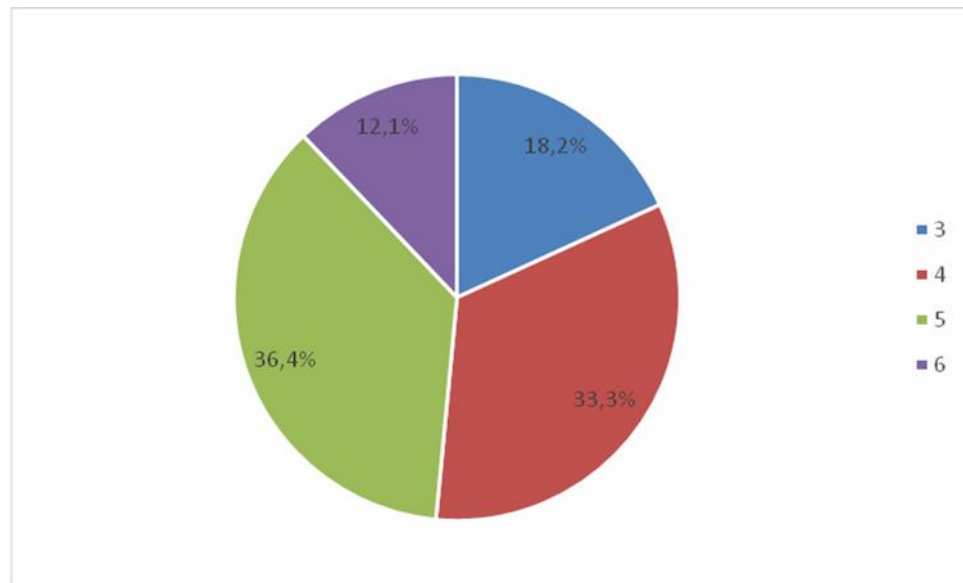


Con respecto al tratamiento de los pacientes en la unidad, se encontró que el 81,8% de los pacientes que presentaron la reacción adversa tenían manejo con más de 3 antibióticos, con una media de 4,42 +/- 0,9. (Grafica 5).

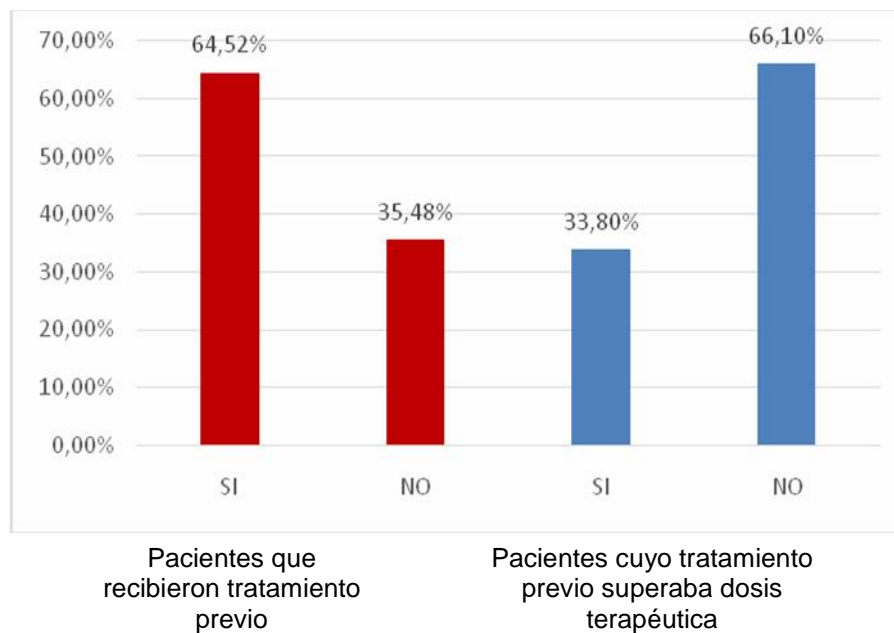
El 48,5% (n=16) de los pacientes de nuestro estudio habían tenido un antecedente previo de alergia, ya sea a medicamentos o alimentos, manifestados por rash cutáneo. (Ver tabla 4)

En promedio el número de reacciones adversas que presentaron los pacientes en la unidad de infectología fue de 1,94 +/- 1,1. Encontrando que más de la mitad de los pacientes presentaron 1 sola reacción adversa. (ver tabla 5)

**Grafica 5.** Numero de antibióticos administrados por paciente.



**Grafica 6.** Pacientes que habían recibido tratamiento previo con el medicamento que presento la reacción adversa y si la dosis superaba lo recomendado.



El 48.5% de los pacientes manifestaban tener un antecedente de alergia (ver tabla 4) y de los antimicrobianos administrados a los pacientes que ingresaron al

servicio de infectología en el Hospital Hernando Moncaleano de Neiva, se encontró que el medicamento que más presentó reacciones adversas fue el TMP/SMX con una frecuencia del 20,96%, siguiéndolo en este orden, el Fluconazol con un 16,12% y la anfotericina B con un 12,9%. (Ver tabla 6)

**Tabla 3.** Pacientes con antecedentes de alergia.

ANTEDECENTES DE ALERGIA	N (%)
SI	16 (48,5%)
NO	17 (51,5%)
TOTAL	33 (100%)

Los pacientes desarrollaron alteraciones hematológicas en un 25.40%, dentro de los cuales se evidenciaron neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia, anemia. El compromiso hepático fue observado en un 20.63% evidenciándose hepatomegalia, alteración del perfil hepático, entre pacientes con función hepática previa normal, la alteración gastrointestinal se observó en un 19,05%, que se manifestó como diarrea, dolor abdominal, vomito. Tan solo una minoría de los pacientes presentaron alteraciones osteomusculares como artralgia y respiratorias con un 1,59%. (ver tabla 7)

**Tabla 4.** Diagnósticos principales de ingreso a la unidad.

DIAGNOSTICO	n(%)
BACTEREMIA POR CATETER	1(1,3%)
BICITOPENIA	1(1,3%)
CANDIDIASIS	5(6,7%)
CONDILOMATOSIS PENE	1(1,3%)
CRIPTOCOCOSIS	4(5,3%)
DERMATOMICOSIS SUPERFICIAL	1(1,3%)
HEPATITIS	1(1,3%)
HERPES GENITAL	1(1,3%)
HISTOPLASMOSIS	2(2,7%)
LINFOADENOPATÍA CERVICAL	1(1,3%)
MENINGITIS	1(1,3%)
NEUMONIA POR OPORTUNISTA	3(4,0%)
PANCITOPENIA	2(2,6%)
PANSINOSITIS	1(1,3%)
RINITIS POR CMV	1(1,3%)
SINDROME ANEMICO	1(1,3%)
SINDROME EMETICO	1(1,3%)
SINDROME FEBRIL	1(1,3%)
SINDROME RESPIRATORIO	1(1,3%)
TOXOPLASMOSIS CEREBRAL	7(9,3%)
TBC EXTRAPULMONAR	4(5,3%)
TBC PULMONAR	8(10,7%)
VIH	26(34,7%)
TOTAL	75(100%)

**Tabla 5.** Numero de reacciones adversas por paciente.

NUMERO DE REACCIONES ADVERSAS	n(%)
1	17 (51,5%)
2	6 (18,2%)
3	5 (15,2%)
4	5 (15,2%)
TOTAL	33 (100%)

De acuerdo al puntaje obtenido en el algoritmo de naranjo, se encontró que el 88,9% de las reacciones adversas presentadas por los pacientes que ingresaron al servicio de infectología en el Hospital Hernando Moncaleano de Neiva, fueron Reacciones con clara relación de causalidad (probable), cuya severidad fue en un 50,7% moderada, siendo manifestaciones clínica que no atentaban con la vida del paciente, tan solo el 9.6% de las reacciones se consideraron que generaban incapacidad del paciente o aumentaban su estadio en el hospital, además, 84,2% de las RAM encontradas tenían un mecanismo de producción clasificado como tipo A siendo reacciones conocidas, que guardan relación con la dosis, generalmente predecibles, relativamente frecuentes y rara vez fatales.

**Tabla 6.** Medicamentos que presentaron reacciones adversas.

MEDICAMENTO	n(%)
AMIKACINA	1(1,61%)
ANFOTERICINA B	8(12,9%)
ANTI - TBC	6(9,67%)
CASPOFUNGINA	1(1,61%)
CEFEPIME	1(1,61%)
CIPROFLOXACINA	1(1,61%)
CLARITOMICINA	2(3,22%)
CLINDAMICIONA	5(8,06%)
EFAVIRENZ	4(6,45%)
FLUCONAZOL	10(16,12%)
GANCICLOVIR	2(3,22%)
LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA	1(1,61%)
MOXIFLOXACINA	2(3,22%)
SULFADOXINA-PIRIMETAMINA	2(3,22%)
TENOFOVIR	2(3,22%)
TMP/SMX	13(20,96%)
VANCOMICINA	1(1,61%)
TOTAL	62(100%)



**Tabla 7.** Reacciones adversas presentadas a medicamentos agrupadas por sistemas en los pacientes de la unidad de infectología.

SISTEMA	n(%)
GASTROINTESTINAL	12(19,05%)
HEMATOLOGICO	16(25,40%)
HIGADO	13(20,63%)
NEUROLOGICO	6(9,52%)
PIEL	7(11,11%)
PSIQUIATRICOS	2(3,17%)
RENAL	5(7,94%)
RESPIRATORIO	1(1,59%)
OSTEOMUSCULAR	1(1,59%)
<b>TOTAL</b>	<b>63(100%)</b>

**Tabla 8.** Casualidad, severidad y mecanismo de la RAM.

<b>CAUSALIDAD RAM</b>	<b>n (%)</b>
DEFINITIVA (>9)	7(11,11%)
PROBABLE (5-8)	56(88,9%)
Total	63 (100%)
<b>SEVERIDAD RAM</b>	
LEVE	25(39,6%)
MODERADA	32(50,7%)
SEVERA	6(9,6%)
MORTAL	0 (0,0%)
Total	63 (100%)
<b>MECANISMO RAM</b>	
A	53(84,2%)
B	10 (15,8%)
<b>Total</b>	<b>63(100%)</b>

## 9. DISCUSION

La frecuencia de detección de reacciones adversas para este estudio es relativamente alta para la cantidad de pacientes internados en tal servicio; Los datos encontrados indican que de tan solo 33 pacientes que fueron seguidos por un periodo de 3 meses, se presentaron 62 reacciones adversas de las cuales las más frecuentes fueron alteraciones hematológicas (25,40%) y compromiso hepático (20,63%), entre otras que fueron desencadenadas principalmente por antibióticos. Una posible causa de esto puede deberse a que la mayoría de estos pacientes son portadores del VIH y se encuentran inmunosupresos y mucho más sensibles a desarrollar una respuesta exacerbada frente a las RAM por administración de antimicrobianos, además la mayoría de los pacientes se encuentran poli medicados lo que genera unas posibles interacciones medicamentosas que pueden provocar sinergia en la manifestación de algunas reacciones adversas más severas.

Los pacientes mayores de 30 años fueron los que presentaron más RAM, donde el 39,39% tenían de 40 a 49 años con una edad media 36,52 +/- 9,6, siendo la moda de 44 años. Dato que corresponde con la literatura, según Jorge E Machado-Alba y Juan C. Moncada Escobar a mayor edad era más frecuente encontrar una reacción adversa, al igual que Ocampo y cols., y Carolina Mérida Fernández en el año 2013 en España, quienes afirman lo mismo, ya que como se afirma en el artículo realizado por Cindy Lorena Beltrán y Giovanni Caviedes Pérez, los pacientes de este grupo etareo disminuyen su reserva funcional, producen cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos, tienen múltiples comorbilidades y están expuestos a polifarmacia. En nuestro estudio se evidencio mayor reacción adversa en los hombres, lo que no concuerda con el estudio de Jorge E Machado-Alba ya que ellos no encuentran distinción en la presentación según el sexo, a diferencia del estudio realizad por MSc. Ismary Alfonso Ortal y cols. Quienes refieren mayor presentación de reacciones adversas en las mujeres. La raza que más presento reacciones adversas fue la mestiza, esto podría ser debido a que en la región surcolombiana es la etnia que más se prevalece.

Jorge E Machado-Alba y Juan C. Moncada Escobar en su estudio que la mayoría de pacientes que presentaron la reacción adversa eran quienes tenían un solo medicamento, siendo la reacción más frecuente la urticaria, y el 13,2% fueron reacciones graves, por otro lado el estudio realizado por Quinteros R.A. y Fica A.C. en el Hospital Clínico de la Universidad de Santiago de Chile, encontró que la fiebre fue la reacción adversa más frecuente (25%). John A. Oates y cols. Encontraron que los síntomas gastrointestinales se han reportado con mayor frecuencia, en nuestro estudio se encontró que la mayoría de reacciones adversas tuvieron que ver con alteraciones hematológicas y en un 50,7% fueron moderadas.

Según nuestros resultados, los pacientes que eran manejados por más de un medicamento, fueron los que más presentaron reacciones adversas con un 81,8% para pacientes que eran manejados con más de 3 medicamentos, lo que concuerda con lo dicho por Julio plaza y colaboradores, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) Clínica Dávila S.A., quienes encontraron esta característica como un posible factor predisponente para que un paciente desarrolle una reacción adversa con mayor facilidad que otro que recibe el mismo medicamento, por otro lado encontramos que casi la mitad de los pacientes que habían padecidos alergias anteriormente ya sea a un medicamento o a alimentos (48,5%) presentaron reacciones adversas, lo que según el estudio realizado por Carolina Mérida Fernández en el año 2013 en España, en la universidad de Murcia, encontró que de los pacientes estudiados el 22,3% refiere antecedentes familiares de atopia y el 28,96% referían síntomas de cualquier otra patología alérgica diferente de la alergia medicamentosa.

En nuestro estudio encontramos que el TMP/SMX y el fluconazol fueron los medicamentos que mas presentaron reacciones adversas, debido a su gran uso en la unidad por las comorbilidades que los pacientes presentaban ya que en su gran mayoría eran pacientes diagnosticados con VIH. También encontramos que el 64,52% habían sido tratados anteriormente con el medicamento, pero de estos tan solo el 33,80% habían tenido dosis supraterapéuticas, lo que se podría explicar por medio de una sensibilización del paciente por varias exposiciones al medicamento, además De los pacientes estudiados que ingresaron a la unidad de infectología del HUHMP, el 75,76% (n=25) ya habían tenido ingresos previos y la mayoría de los pacientes que presentaron la reacción adversa (60,6%) tenían más de un diagnostico, lo que evidencia como influye el estado inmunológico del paciente en el momento de presentar una reacción adversa a un medicamento.

## 10. CONCLUSIONES

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las que comprometían los sistemas hematológicos seguidas las RAM con compromiso hepático y gastrointestinal, el antimicrobiano que más presentó RAM fueron TMP/SMX Seguido el fluconazol, anfotericina.

También se pudo evidenciar que las RAM se presentaron en los hombres, provenientes de Neiva con un estrato socioeconómico de 2 y la etnia fue mestizo, con una ocupación laboral de oficios varios seguida de taxistas.

De los pacientes que ingresaron a la unidad de infectología del HUHMP los de mayor frecuencia fueron los que ya habían tenido ingresos previos, la mayoría de los pacientes que presentaron RAM fueron las que tenían más de un diagnóstico infeccioso al momento del estudio, además se halló que la mayor frecuencia a RAM fueron las que tenían manejo con más de 3 antibióticos, aunado a ello se logró determinar en nuestro estudio que los pacientes que habían tenido un antecedente previo de alergia ya sea al medicamento o a los alimentos.

## **11. RECOMENDACIONES**

Se propone que a futuro se realicen estudios analíticos a partir de los resultados obtenidos en este estudio.

Se recomienda que futuros estudios de casos y controles para encontrar la relación entre los factores de riesgo encontrados en este estudio y las reacciones adversas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bouza E, Cosin J; Grupo cooperativo para el estudio de la infección. Estudio de prevalencia de infección hospitalaria y consumo de antimicrobianos. Med Clin (Barc).1986; 87: 353-358.
2. Giuliana Rodriguez, Beatriz Romero, Frine Samalvides. (julio 2014) Características de la prescripción de antimicrobianos en pacientes hospitalizados en el Departamento de enfermedades infecciosas en un hospital de Lima, Perú[En línea] volumen 25 2014, [Consultado 25 Septiembre de 2014] Disponible en [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2014000300002](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2014000300002)
- 3 MSc. Giset Jiménez López *et al.* (octubre 2014) Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años, [En línea] Rev Cubana Salud Pública vol.40 no.4 [Consultado el 29 de octubre de 2014] Disponible en [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662014000400003&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662014000400003&script=sci_arttext)
4. Jorge E Machado-Alba y Juan C. Moncada Escobar, Reacciones Adversas Medicamentosas en Pacientes que consultaron a Instituciones Prestadoras de Servicios en Pereira, Colombia. En: Rev. salud pública. 8 (2): 200-208, 2006. [En línea] [Consultado 2 Octubre de 2014]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42280208>
5. Roxanna Quinteros A., Alberto Fica C. , Nancy Abusada A., Lorena Muñoz C., Catalina Novoa M. y Carlos Gallardo A, Uso de anfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas en un hospital universitario en Chile. En: Rev. chil. infectol. v.27 n.1 Santiago feb. 2010 [En línea] [Consultado 2 Octubre de 2014]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182010000100004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182010000100004&script=sci_arttext)
6. JULIO PLAZA, MAURICIO ÁLAMO, PAULINA TORRES, ÁLVARO FUENTES, FERNANDO LÓPEZ, Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos. EN: Rev. méd. Chile v.138 n.4 Santiago abr. 2010 [En línea] [Consultado 2 Octubre de 2014]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872010000400009&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872010000400009&script=sci_arttext)

7. MSc. Ismary Alfonso Ortal, Dra. Giset Jiménez Lópezl, Dra. Lourdes Broche Villarreal, MSc. Cristina Lara Bastanzurill, Dr.C. Anai García Fariñas, Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012 [En línea] [Consultado 2 Octubre de 2014]. Disponible en:< [http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol29\\_4\\_13/mgi05413.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol29_4_13/mgi05413.htm)>

8. John A. Oates, M.D., Editor, Alastair J.J. Wood, M.D, Fluoroquinolone Antimicrobial Agents, N Engl J Med 1991; 324:384-394February ] [Consultado 2 Octubre de 2014]. Disponible en: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199102073240606>>

9. Carolina Mérida Fernández. Reacciones adversas a antibióticos betalactámicos en el Área Este de Murcia, 2013, 198, tesis de grado, Universidad de Murcia Departamento de Ciencias Sociosanitarias

10. Cindy Lorena Beltran, Giovanni Caviedes Perez; Reacciones adversas a medicamentos en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario de Neiva, revista de facultad de salud, universidad surcolombiana, Vol 5 N2 Julio – Diciembre 2013

11. INCH J, WATSON MC. Patient versus healthcare professional spontaneous adverse drug reaction reporting. A systematic review. Drugs safe 2012; 35 (10): 807 - 818

12. Cindy Lorena Beltran, Giovanni Caviedes Perez; Reacciones adversas a medicamentos en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario de Neiva, revista de facultad de salud, universidad surcolombiana, Vol 5 N2 Julio – Diciembre 2013.

13. Smary Alfonso Ortal, Dra. Giset Jiménez Lópezl, Dra. Lourdes Broche Villarreal, MSc. Cristina Lara Bastanzurill, Dr.C. Anai García Fariñas, Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012 [En línea] [Consultado 2 Octubre de 2014]. Disponible en:< [http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol29\\_4\\_13/mgi05413.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol29_4_13/mgi05413.htm)>

14. Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker; “Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis Of Therapeutics; Undécima Edición; McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A de C.V.; 2007

15. MSc. Ismary Alfonso Ortal, Dra. Giset Jiménez LópezI, Dra. Lourdes Broche VillarrealII, MSc. Cristina Lara Bastanzurill, Dr.C. Anai García FariñasIII, Severe and deadly adverse reactions to antimicrobials. The Cuban drug surveillance system, 2003-2012
16. Blanca M, Vega JM, Garcia J, et al. Allergy to amoxicillin with good tolerance to otherpenicillins; study of the incidence in subjects allergic to beta-lactams. Clin Exp Allergy1990; 20:475.
17. Atanaskovic-Markovic M, Cirkovic Velickovic T,Gavrovic-Jankulovic M, Vuckovic O,Nestorovic B. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and theircross-reactivity in children. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:341-347.
18. Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, et al. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta- lactam allergy. J Allergy Clin Immunol 2005; 115:13
19. Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, et al. Benzylpenicillin skin testing is stillimportant in diagnosing immediate hypersensitivityreactions to penicillins. Allergy 2009;64:249.
20. Dewdney JM. Immunology of the antibiotics. En:Sela M, ed The Antigens 5. NewYork: Academic Press; 1977. p. 73-245.
21. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. Clin Allergy 1988; 18: 515-540
22. Abraham GN, Petz LD, Fundenberg HH. Cephalotinhypersensitivity associated withanti-cephalotin antibodies. Int Arch Allergy Appl Immunol 1968; 34: 56-74.
23. Pérez J. Eficiencia en el uso de los medicamentos. Rev Cubana Farm [revista en la Internet]. 2003 Abr [citado 2012 Abr 20]; 37(1): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003475152003000100004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475152003000100004&lng=es).



24. Sanz J. Sobre el uso racional del medicamento desde hace 50 años. Gac Sanit [revista en la Internet]. 2005 Feb [citado 2012 Abr 20] ; 19(1): 81-82. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S021391112005000100018&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021391112005000100018&lng=es)

25. Alfonso I, Alonso L, Calvo DM, Cires M, Cruz MA, Delgado I, et al. Método para una buena práctica de prescripción. En: Manual de Buenas Prácticas de Prescripción. Editorial Academia, La Habana 2010.

26. Peña MA. Fármacos que actúan sobre los principales agentes biológicos que afectan al hombre: Antibacterianos. En Morón: Farmacología Clínica. Ed Ecimed. La Habana , 2008, p.410-441

27. OMS. Combatamos la resistencia a los antimicrobianos. 2011. Disponible en: <http://www.who.int/world-health-day/2011>. [citado 2013 Mar 21]  
Bell L. Inappropriate Antibiotic Prescribing in Ambulatory Pediatrics. Journal Watch Pediatrics and Adolescent Medicine 2011 [citado 2013 Mar 21]; 1214 (1). Disponible en: <http://pediatrics.jwatch.org/cgi/content/full/2011/1214/1>

# ANEXOS

**Anexo A.** Instrumento de reacciones adversas a antimicrobianos en el Hospital Universitario de Neiva, entre el 1 de septiembre y el 28 de noviembre de 2014.

## REACCIONES ADVERSAS A ANTIMICROBIANOS

Fecha: \_\_\_\_\_  
Ingresa por primera vez SI \_\_\_ NO \_\_\_  
Número de Ingresos previos \_\_\_\_\_

### 1. INFORMACION DEL PACIENTE

Nombre: \_\_\_\_\_  
CC: \_\_\_\_\_ HC \_\_\_\_\_  
Cama: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_  
Raza \_\_\_\_\_  
Procedencia: \_\_\_\_\_ urbano \_\_\_ rural \_\_\_  
Estrato socioeconómico \_\_\_\_\_  
Actividad laboral \_\_\_\_\_  
Diagnostico: \_\_\_\_\_  
Antecedente de alergia \_\_\_\_\_  
# Antimicrobianos administrados en total en hospitalización: \_\_\_\_\_  
Antimicrobianos administrados:

---

---

---

### 2. REACCIONES ADVERSAS

Fármaco 1: \_\_\_\_\_ dosis: \_\_\_\_\_  
Reacción adversa: \_\_\_\_\_  
Tipo de reacción adversa (si es tipo A,B,C,D) \_\_\_\_\_  
Resultado algoritmo de naranjo: \_\_\_\_\_  
Recibió tratamiento previo: SI \_\_\_ NO \_\_\_  
Dosis supraterapéutica: SI \_\_\_ NO \_\_\_

