

# TEMA 3

## REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

© formigos@ua.es

### POSIBLES EFECTOS DE UN FÁRMACO

---



**Reacción adversa:** cualquier reacción nociva, indeseable, que se presenta con las dosis normalmente utilizadas.

# POSIBLES EFECTOS DE UN FÁRMACO

---

***Efecto colateral:*** efecto que forma parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de la aplicación (p. ej., la sequedad de boca en el curso de un tratamiento con anticolinérgicos).

***Efecto secundario:*** efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero que no forma parte inherente de ella (p. ej., la hipopotasemia que aparece en el curso del tratamiento con ciertos diuréticos). No siempre es fácil distinguir entre efecto secundario y colateral; en ocasiones, la distinción es simplemente académica.

# POSIBLES EFECTOS DE UN FÁRMACO

---

***Reacción alérgica:***

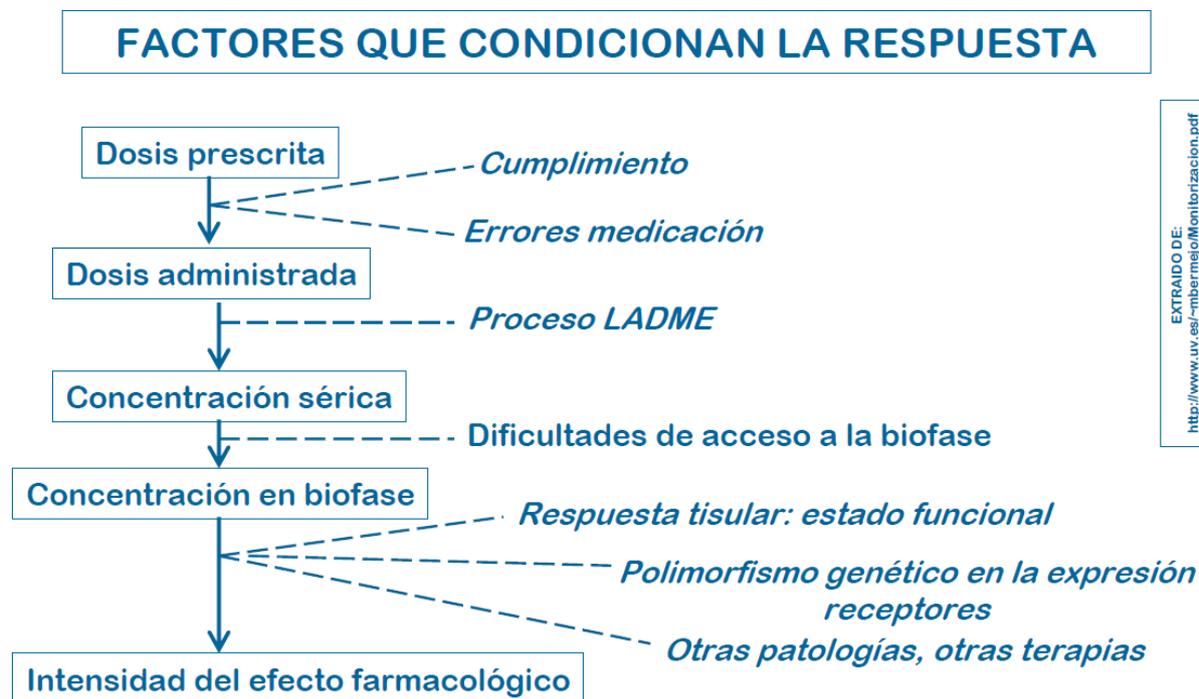
El fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico.

Se requieren un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada) y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo.

***Reacción idiosincrásica:***

Reacción genéticamente determinada que se caracteriza por la respuesta «anormal» que ciertos individuos tienen frente a un fármaco.

# VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA



## TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS

TIPO A	Relacionadas con la dosis, Aumentadas /Farmacológicas [EJEMPLO: Patologías hepáticas o renales que alteren la velocidad del metabolismo o que alteren la respuesta].
TIPO B	No relacionadas con la dosis: Bizarras / Idiosincráticas: [EJEMPLO: Alergias, respuestas inesperadas, variaciones farmacogenéticas]
TIPO C	Por administración prolongada: Crónicas. [EJEMPLO: Cambios adaptativos, efecto rebote]
TIPO D	Diferidas [EJEMPLO: Carcinogénesis, Alteraciones de la fertilidad, teratogénesis]
TIPO E	Por final de tratamiento
TIPO F	Por agentes ajenos al principio activo

# TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS

---

	<b>A</b>	<b>B</b>
<b>Predecible</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
<b>Mecanismo</b>	<b>Conocido</b>	<b>Desconocido</b>
<b>Relacionado con la dosis</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
<b>Incidencia</b>	<b>Elevada</b>	<b>Baja</b>
<b>Mortalidad</b>	<b>Baja</b>	<b>Elevada</b>
<b>Tratamiento</b>	<b>Ajuste de la dosis</b>	<b>Retirada del F</b>

## RAM RELACIONADAS CON LA DOSIS (tipo A)

---

Respuesta excesiva a una propiedad conocida del fármaco.

### **MODIFICACIONES FARMACÉUTICAS**

Ej. Alteración de los excipientes que altera la biodisponibilidad, presencia de pirógenos, contaminación bacteriana...

### **REACCIONES ADVERSAS**

### **MODIFICACIONES FARMACOCINÉTICAS**

Procesos patológicos que alteran la respuesta.

Ej. Insuficiencia hepática, renal, enfermedad cardíaca, farmacogenética

### **MODIFICACIONES FARMACODINÁMICAS**

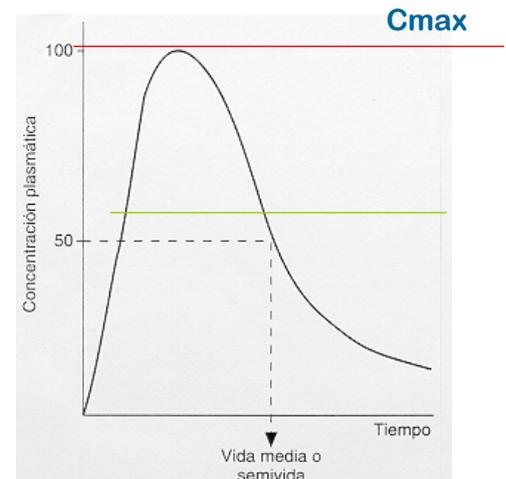
Procesos patológicos que producen especial sensibilidad. Ej.

Alteraciones hidroelectrolíticas

# RAM RELACIONADAS CON LA DOSIS (tipo A)

Vida media o semivida biológica ( $t_{1/2}$ ):  
tiempo que tarda en reducirse la  
concentración plásmática a la mitad.

A mayor  $t_{1/2}$ , mayor duración del efecto

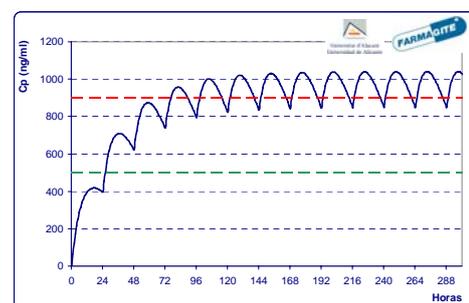
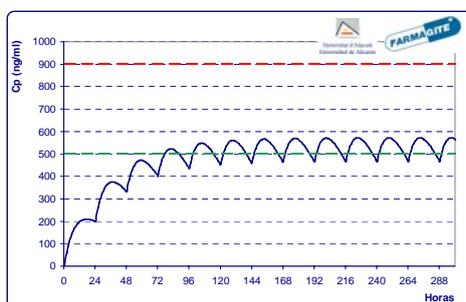
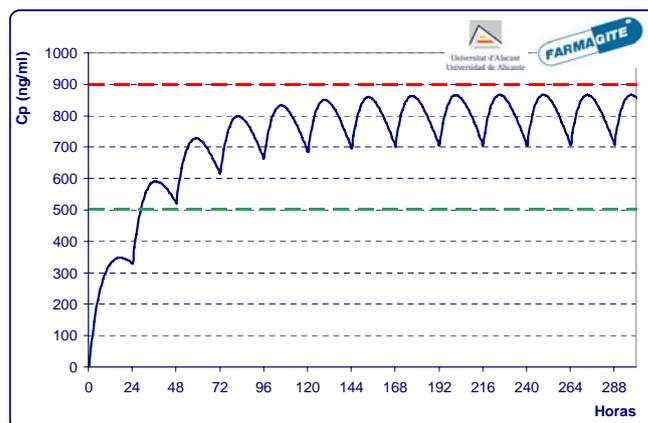


La  $C_{max}$  depende de la

- Dosis administrada
- Velocidad de absorción de la vía elegida
- Distribución
- Grado de biotransformación
- Velocidad de eliminación

# RAM RELACIONADAS CON LA DOSIS (tipo A)

DOSIS  
MÚLTIPLES



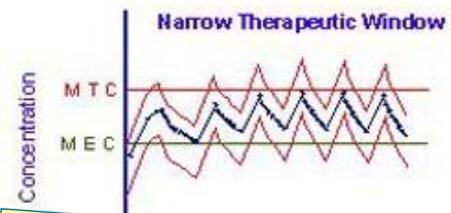
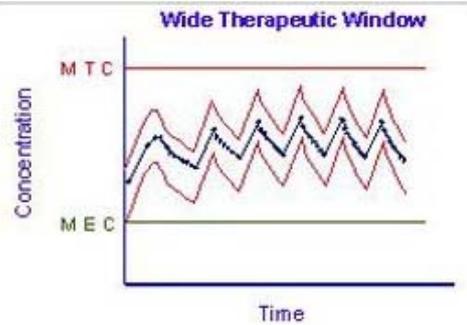
# RAM RELACIONADAS CON LA DOSIS (tipo A)

## ÍNDICE TERAPÉUTICO:

relación entre la dosis que produce un efecto beneficioso y la que produce toxicidad

**Margen terapéutico amplio:** el fármaco produce un efecto terapéutico con dosis mucho más bajas que las dosis tóxicas. Riesgo de toxicidad bajo.

**Margen terapéutico estrecho:** las dosis terapéuticas están muy próximas a las tóxicas. Si consideramos la variabilidad individual, hay un alto riesgo de toxicidad.



ÍNDICE TERAPÉUTICO  
= MARGEN TERAPÉUTICO  
= VENTANA TERAPÉUTICA  
= INTERVALO TERAPÉUTICO

# RAM NO RELACIONADAS CON LA DOSIS (tipo B)

## MECANISMOS INMUNOLÓGICOS

- Alergia medicamentosa por el fármaco o algún metabolito.
- En casos extremos, muerte por shock anafiláctico.

## -MECANISMOS FARMACOGENÉTICOS

- Reacciones idiosincrásicas
- A veces asociado a edad, sexo o raza.
- Alteraciones de sistemas enzimáticos.

Ej Los ojos claros dilatan más que los oscuros ante un simpaticomimético, pero la atropina dilata más en personas de raza negra que en los de raza blanca

# RAM NO RELACIONADAS CON LA DOSIS (tipo B)

EL PAÍS edición impresa | ANDALUCÍA

Lunes, 13/10/2008

Primera Internacional España Economía Opinión Viñetas

vida&artes Sociedad Cultura Tendencias Gente Obituarios Deportes Pantallas Última

ELPAÍS.com > Edición impresa > Andalucía >

## Una mujer muere tras vacunarse contra la fiebre amarilla en Huelva

L. T. - Huelva - 26/10/2008

Vota ☆☆☆☆☆ Resultado ☆☆☆☆☆ 0 votos

Patricia Sacristán, de 26 años, vecina de Madrid y directora del departamento de marketing de la empresa Viñan Publicidad de Huelva, murió a las 5.30 de ayer por una reacción adversa a la vacuna contra la fiebre amarilla. La mujer ingresó en el hospital Juan Ramón Jiménez de la capital el pasado día 21 de octubre, según afirmó la dirección del centro hospitalario. La última vez que ocurrió un caso similar por esta vacuna en España fue hace 15 años.

La noticia en otros webs

webs en español  
en otros idiomas

Los responsables del servicio de Sanidad Exterior de Huelva, dependientes del Ministerio Sanidad y Consumo, donde esta mujer se vacunó el pasado 14 de octubre para viajar a Islas Mauricio, dieron aviso ayer para que se inmovilice la partida de vacunas. La paciente ingresó el pasado jueves en la Unidad de Cuidados Intensivos con fiebre, el hígado muy dañado, malestar general, vómitos y diarrea, según el centro.

El hospital declaró el caso como "alerta sanitaria" y remitió las muestras pertinentes al Centro Nacional de Microbiología y Virología de Majadahonda (Madrid). La mujer respondió bien hasta última hora al tratamiento de bilirrubina que se le estaba aplicando, pero el avance de la enfermedad derivó en un fallo multiorgánico y en una parada respiratoria que le provocó finalmente la muerte.

La dirección del hospital descartó el riesgo de contagio y aclaró que la vacuna no está incluida en el calendario habitual por tratarse de una enfermedad de la que se encuentra exenta la comunidad andaluza.

HTTP://WWW.ELPAIS.COM/ARTICULO/ANDALUCIA/MUJER/MUERE/VACUNARSE/FIEBRE/AMARILLA/HUELVA/  
/ELPEPIAUTAND/20041026ELPAND\_29/TES/

## RAM POR ADMINISTRACIÓN PROLONGADA (tipo C)

### FARMACODEPENDENCIA

- Neurolépticos

### REBOTE

-Opioides

### SUPRESIÓN DE LA FISIOLOGÍA NORMAL

- Corticoesteroides

### TRATAMIENTOS PROLONGADOS

- Analgésicos antitérmicos – nefrotoxicidad

- Retinopatía pigmentaria por cloroquina

# RAM COMO FENÓMENOS DIFERIDOS (tipo D)

---

## CARCINOGÉNESIS

- Anticancerosos,
- Inmunosupresores,
- Hormonas

## TERATOGENÉNESIS

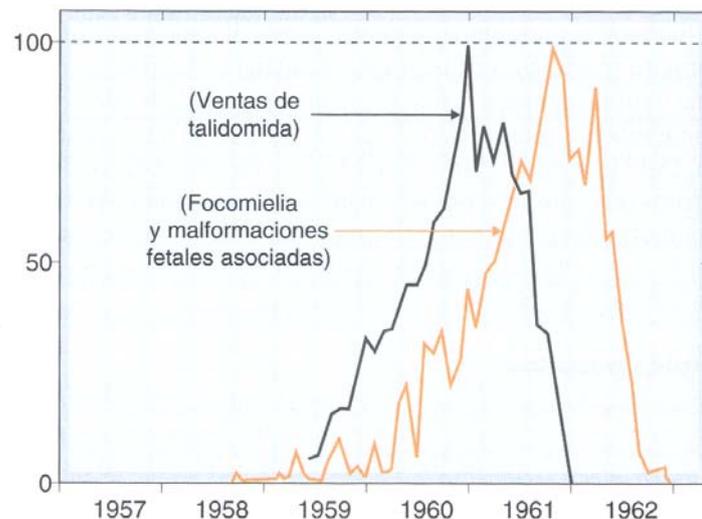
- Talidomida
- Dietilestilbestrol



# RAM COMO FENÓMENOS DIFERIDOS (tipo D)

---

**EJEMPLO:  
LA  
TALIDOMIDA**



**Figura 52.3** Incidencia de anomalías fetales mayores en Europa occidental tras la introducción y la retirada de talidomida.

## RAM COMO FENÓMENOS DIFERIDOS (tipo D)

---



## RAM COMO FENÓMENOS DIFERIDOS (tipo D)

---



# RAM COMO FENÓMENOS DIFERIDOS (tipo D)

Bienvenidos Benvinguts Ongi etorri Benvindos Welcome Bienvenue

Inicio Mapa web Contactar Enlaces Buscar Imprimir

Actividad Ciudadanos Profesionales salud humana Profesionales salud veterinaria Industria

Nosotros  
Legislación  
Alertas  
Inspección y Control de Medicamentos  
Productos Sanitarios, cosméticos, higiene y biocidas  
Investigación clínica  
Documentos  
Eventos y Congresos  
Perfil de contratante  
Empleo público  
Becas  
Artículos y Publicaciones

### Nueva información de Seguridad sobre Exubera® (Insulina Inhalada)

Puede consultar esta información en formato pdf

COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2008/09  
17 de junio de 2008

NOTA INFORMATIVA

NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD SOBRE ⚠ EXUBERA® (INSULINA INHALADA)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea informar sobre nuevos datos de seguridad del medicamento Exubera®, relativos a casos de cáncer de pulmón de nuevo diagnóstico.

Exubera®, cuyo principio activo es insulina humana de acción rápida para inhalación, es un medicamento indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes tipo 1 en combinación con insulina subcutánea de acción prolongada o intermedia, o con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente con antidiabéticos orales y que requieran terapia con insulina.

Exubera® fue autorizado mediante un procedimiento centralizado en la Unión Europea, estando disponible en nuestro país desde junio de 2007. En enero de 2008 el titular interrumpió su distribución por razones comerciales, estando previsto que el medicamento no se encuentre disponible en nuestro país a partir de septiembre de este año.

El Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha informado sobre siete casos de cáncer de pulmón en pacientes que habían recibido tratamiento con Exubera®. Cinco de los casos corresponden a pacientes tratados con Exubera® dentro de ensayos clínicos controlados con otros antidiabéticos para una exposición de 3.800 años-persona (tasa de incidencia: 0,13 por 100 años-persona). Entre los pacientes que recibieron los antidiabéticos controles se detectó un caso de cáncer de pulmón con una exposición total de 3.900 años-persona (tasa incidencia de 0,02 por 100 años-persona). Adicionalmente, se han notificado dos casos expuestos a Exubera®, uno de ellos procedente de un estudio no controlado y el otro notificado por un profesional sanitario de forma espontánea. La edad de los pacientes afectados y tratados con Exubera® estaba comprendida entre los 60 y 74 años, y todos ellos eran ex fumadores (con periodos muy variables desde que dejaron de fumar).

## OTRAS RAM

### Reacciones adversas tras finalizar el tratamiento (tipo E)

Síndrome de abstinencia a los opioides (morfina)  
Hipertensión (clonidina)

### Reacciones adversas ajenas al principio activo (tipo F)

Excipientes, impurezas o contaminantes  
Diarrea por lactosa en pacientes con déficit de lactasa

# RAM AJENAS AL PRINCIPIO ACTIVO (tipo F)

EL PAÍS COM | Versión para imprimir



## Se buscan culpables por 142 muertes

La fiscalía de Panamá pide la extradición de la empresaria española que importó un jarabe para la tos tóxico que causó cientos de muertos y heridos

JOSÉ MARÍA IRUJO - Madrid - 22/03/2009

La vida de Leocadio Wegham, de 17 años, está atada a una máquina de diálisis a 12 horas de autobús desde el pueblo donde reside, en el área indígena de Boca del Toro (Panamá). Tres veces a la semana el muchacho viaja hasta la provincia de Chiriquí para someterse al tratamiento. Es la víctima más joven del jarabe de la tos asesino, que ha causado la muerte de 142 personas y miles de heridos en todo el país.

La fiscalía de Panamá ha solicitado la extradición de la española Ascensión Criado Martín, de 58 años, administradora y accionista de Rasfer Internacional, SA, con sede en Barcelona, la empresa española que compró en China 9.000 kilos de glicerina para elaborar un jarabe expectorante, que se distribuyó gratis en 100.000 frascos por las zonas más deprimidas de Panamá. La glicerina vendida a la Seguridad Social panameña, la que ha destrozado el riñón de Leocadio y diezmando a centenares de familias pobres, contenía dietilenglicol, un alcohol utilizado como refrigerante y líquido para frenos.

Leocadio sufrió los mismos síntomas que las otras víctimas: alteraciones del sistema nervioso, náuseas, vómitos, fallos renales agudos, lesiones hepáticas y pancreáticas, edema pulmonar e insuficiencia renal. Un cuadro que condujo a la muerte a otras 400 personas que tomaron el jarabe y cuyos cuerpos se están exhumando. "Nadie sabe cuánta gente ha muerto. Nosotros creemos que hay miles de casos", asegura Gabriel Pascual, de 37 años, presidente del Comité de Víctimas. Pascual ha perdido a su abuela, de 90 años, y a su padre, de 70, fallecido hace varias semanas. "Es el último muerto de esta tragedia", dice.

Asunción Criado, la gerente de Rasfer Internacional, SA, declaró esta semana en calidad de querrelada ante el Juzgado número 24 de Barcelona. [La Audiencia Nacional tramita una querrela](#) presentada por las víctimas contra ella y la empresa española por el presunto delito de imprudencia con resultado de muerte, pero la Corte de Justicia de Panamá demanda que Criado declare en su país, una petición que todavía no se ha resuelto en España. "Todos los culpables de esta cadena de errores deben declarar aquí. Se lo deben a las víctimas", reclama Pascual.

La Sala de lo Penal de la Audiencia Nacional se pronunciará sobre la petición de extradición formulada por la justicia panameña, según confirmó Jesús Condomines, abogado de Rasfer Internacional, SA. "La petición sigue su curso, no puedo decir nada más", declara el letrado.

El pasado día 16, la gerente de la empresa española tuvo la oportunidad de facilitar su versión a la justicia española. En su declaración afirma que no sabía que el producto encargado por Medicom, un intermediario panameño, era para elaborar un jarabe para consumo humano, y que ignoraba que la glicerina TD que le enviaron desde China era sólo para uso industrial.

La responsable de Rasfer Internacional afirmó que su empresa no analizó el producto recibido desde China porque lo debe hacer el fabricante del medicamento y el de la materia prima. Y añadió que la comprobación del certificado de análisis facilitado por el distribuidor chino fue "únicamente documental". Criado señaló que los bidones con glicerina estuvieron en el puerto de Barcelona, no en las dependencias de Rasfer, y que no pidieron muestras originales del producto. "No debíamos ni podíamos reanalizar el producto", declaró al juez.

[http://www.elpais.com/articulo/sociedad/buscan/culpables/142/muertes/elpepisoc/20090322elpepisoc\\_7/Tes?print=1](http://www.elpais.com/articulo/sociedad/buscan/culpables/142/muertes/elpepisoc/20090322elpepisoc_7/Tes?print=1)

## TEMA 33

# REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

© formigos@ua.es