



**CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS POR FENITOINA REPORTADAS AL
PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA BOGOTÁ D.C 2008 - 2015**

Cristian Camilo Avila Portela
Tecnólogo en Regencia de Farmacia

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES -
UDCA
VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
QUÍMICA FARMACÉUTICA
PROYECTO TRABAJO DE GRADO
BOGOTÁ D.C., COLOMBIA
2016**



**CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS POR FENITOINA REPORTADAS AL
PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA BOGOTÁ D.C 2008 - 2015**

Cristian Camilo Avila Portela
Tecnólogo en Regencia de Farmacia

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:
Químico Farmacéutico

Director Trabajo de Grado: Juan Sebastián Sabogal Carmona
Químico Farmacéutico
Magister en Toxicología

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES -
U.D.C.A
VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
QUÍMICA FARMACEÚTICA
PROYECTO TRABAJO DE GRADO
BOGOTÁ D.C., COLOMBIA
2016**

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	8
2. OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivo General.....	10
2.2 Objetivos Específicos.....	10
3. MARCO TEORICO.....	11
3.1 Definiciones.....	11
3.1.1 Análisis de las reacciones adversas.....	12
3.2 La epilepsia.....	14
3.2.1 Clasificación.....	14
3.2.2 Patogénesis.....	15
3.3 Convulsiones.....	16
3.3.1 Convulsiones parciales.....	16
3.3.1.1 Convulsiones parciales simples.....	16
3.3.1.2 Convulsiones parciales complejas.....	17
3.3.2 Convulsiones parciales con generalización secundaria.....	17
3.3.3 Convulsiones generalizadas.....	17
3.3.3.1 Crisis de ausencia (pequeño mal).....	17
3.3.3.2 Convulsiones generalizadas tónico-clónicas (gran mal).....	17
3.3.3.3 Convulsiones atónicas.....	17
3.3.3.4 Convulsiones mioclónicas.....	18
3.4 Trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE).....	18
3.4.1 Sincofes.....	18
3.4.2 Síndrome de descontrol episódico.....	18
3.4.3 Espasmos del sollozo.....	19
3.4.4 Las crisis psicógenas.....	20
3.4.5 Tics.....	21
3.5 Fenitoina.....	22
3.5.1 Presentaciones disponibles.....	23
3.5.2 Farmacocinética.....	24
3.5.3 Mecanismo de acción.....	24

3.5.4	Concentraciones terapéuticas.....	25
3.5.5	Interacciones farmacológicas.....	25
3.5.6	Eventos adversos.....	25
3.6	Otro tratamiento.....	26
4.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	28
4.1	Tipo de estudio.....	28
4.2	Diseño de la investigación.....	28
4.3	Selección de la muestra.....	28
4.4	Selección de variables.....	28
4.5	Criterios de inclusión.....	29
4.6	Criterios de exclusión.....	29
4.7	Presentación de resultados.....	29
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	30
5.1	Reacciones adversas.....	30
5.1.1	Sexo.....	31
5.1.2	Edad.....	32
5.1.3	Número de reportes por fármaco.....	34
5.1.4	Clasificación Terapéutica.....	35
5.1.5	Tipo de caso.....	36
5.1.6	Clasificación por la Terminología de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud.....	37
5.1.7	Subclasificación WHOART.....	39
5.1.8	Gravedad de las RAM.....	44
5.1.9	Causalidad de las RAM por fenitoina.....	45
5.1.10	Tipo de Reacción Adversa.....	47
5.1.11	Interacciones medicamentosas relevantes.....	49
6.	ESTRATEGIA PARA LA PREVENCIÓN Y VIGILANCIA DE LOS EVENTOS ADVERSOS.....	50
7.	CONCLUSIONES.....	53
8.	RECOMENDACIONES.....	54
9.	IMPACTO ESPERADO.....	55
10.	ANEXOS.....	56
11.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla N° 1. Preguntas del Algoritmo de Naranja	12
Tabla N° 2. Clasificación de las convulsiones	16
Tabla N° 3. Grupos de pacientes con diferentes pronósticos	18
Tabla N° 4. Diagnóstico diferencial entre síncope y epilepsia	19
Tabla N° 5. Diagnóstico diferencial entre crisis psicógenas y crisis epilépticas	20
Tabla N° 6. Propiedades fisicoquímicas de la fenitoina	23
Tabla N° 7. Formas farmacéuticas	23
Tabla N° 8. Posología del anticonvulsivante por vía oral	26
Tabla N° 9. Posología del anticonvulsivante por vía parenteral	26
Tabla N° 10. Fármacos utilizados en el tratamiento	27
Tabla N° 11 Descripción de variables	29
Tabla N° 12. Número de reportes por año	32
Tabla N° 13. Número de reportes por género	32
Tabla N° 14. Eventos 2008 – 2015 por edad	34
Tabla N° 15. Número de reportes por DCI sospechoso	35
Tabla N° 16. Clasificación Terapéutica	36
Tabla N° 17. Tipo de caso	36
Tabla N° 18. Clase sistema/órgano WHOART	37
Tabla N° 18.1 Alteraciones de la piel y anexos	39
Tabla N° 18.2 Alteraciones vasculares (extra cardíacas)	40
Tabla N° 18.3 Alteraciones generales	42
Tabla N° 18.4 Alteraciones del sistema nervioso central y periférico	43
Tabla N° 19. Gravedad de las RAM	44
Tabla N° 20. Causalidad de las RAM	46
Tabla N° 21. Causalidad por fallo terapéutico	46
Tabla N° 22. Clasificación según el tipo de Reacción Adversa	47
Tabla N° 23. Interacciones de mayor relevancia (combinación de antiepilépticos)	49

LISTA DE GRÁFICAS

	Página
Gráfica N° 1. Número de reportes por año	31
Gráfica N° 2. Número de reportes por género	32
Gráfica N° 3. Casos por edad	33
Gráfica N° 4. Reportes por fármaco (%)	34
Gráfica N° 5. Clasificación Terapéutica	36
Gráfica N° 6. Tipo de caso	37
Gráfica N° 7. Porcentaje de las alteraciones sistema/órgano	38
Gráfica N° 7.1 Reacciones adversas en sistema/órgano Piel	39
Gráfica N° 7.2 Reacciones adversas como alteración cardiovascular	40
Gráfica N° 7.3 Subclasificación WHOART de las alteraciones generales	42
Gráfica N° 7.4 Subclasificación de las alteraciones en el sistema nervioso central	43
Gráfica N° 8. Gravedad en los casos	45
Gráfica N° 9. Causalidad según Algoritmo de Naranjo	47
Gráfica N° 10. Tipo de RAM	48

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura N° 1. Corteza cerebral	15
Figura N° 3. Fórmula estructural de la fenitoina	22

1. INTRODUCCION

La epilepsia es un trastorno frecuente que afecta a diversas personas en el mundo, se calcula que más de cincuenta millones de éstas, sufren la enfermedad (1). Por lo tanto, es considerada como un problema de salud pública debido a esta alta tasa de prevalencia.

Una convulsión epiléptica provoca alteración del conocimiento y puede obstaculizar las actividades de estudio o trabajo del individuo. El tratamiento existente se utiliza para contrarrestar los síntomas, pero no se cuenta con un método profiláctico o de curación (2). La Fenitoina es uno de los fármacos antiepilépticos usados en el tratamiento, sin embargo, existen varios factores que disminuyen la eficacia de este, como la dosis, vía de administración, características fisicoquímicas y aproximadamente entre el 20 – 30 % de los pacientes son fármaco-resistentes (3).

Debido a que el tratamiento de la epilepsia es a largo plazo, difícilmente el paciente cumple con su programa farmacoterapéutico prescrito y por ello la mayoría de los fármacos usados para esta patología conlleva efectos adversos (4). Es por esta razón que se debe realizar un seguimiento a las reacciones adversas reportadas por el uso de anticonvulsivantes como la Fenitoina, la cual provoca efectos tóxicos, inmunológicos y teratogénicos después de su uso prolongado.

Según las estadísticas presentadas por la Organización Mundial de la Salud, la proporción estimada de la población con epilepsia activa, oscila entre 4 y 10 por cada 1000 personas, sin embargo, en países con ingresos bajos la proporción puede ser mayor, es decir, entre 7 y 14 por cada 1000 personas (5). En Colombia, la prevalencia de la enfermedad se encuentra entre 1,5 y 2,4% (6), es decir 11,3 por cada 1000 personas y el control de la misma depende del correcto diagnóstico y un tratamiento médico oportuno, además de las características de algunos medicamentos anticonvulsivantes en cuanto a su farmacocinética, su estrecho margen terapéutico, su teratogenicidad y su perfil de seguridad (7).

En el plano local, es importante destacar la Atención en Salud, ya que es considerada de alto riesgo, al ser difícil entender que un paciente recurra a la utilización de medicamentos

para mejorar el transcurso de su enfermedad y obtenga un problema mayor, como lo son las reacciones adversas que se pueden generar.

Por esto, es importante el rol que desempeña la Farmacovigilancia, siendo esta la disciplina y la actividad de las Ciencias de la Salud, encargada de recolectar información, analizar y ayudar a la toma de decisiones sobre las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM). Sin embargo, también se destaca el hecho de que la administración de los medicamentos ha aumentado la esperanza de vida de la población, al erradicar o controlar ciertas enfermedades (8).

La fenitoina es un fármaco eficaz contra dos tipos de convulsiones, entre estas se encuentran las convulsiones parciales y tonicoclónicas, pero está involucrado en la generación del Síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), el cual se caracteriza por eritema cutáneo, eosinofilia y síntomas sistémicos (9). Esto indica que un medicamento posee un efecto benéfico pero a la vez puede causar un perjuicio a quien lo consume.

Debido a que la fenitoina es uno de los fármacos de primera elección para el tratamiento de la epilepsia, tiene gran importancia evaluar las reacciones adversas que se identifiquen y clasificarlas de acuerdo a su importancia para sugerir recomendaciones en cuanto a su prescripción y dar información sobre su uso para proteger la salud pública. Es compromiso de todos actuar para disminuir los errores. Además es importante implementar programas de farmacovigilancia, con el fin de realizar un seguimiento intensivo a los medicamentos, controlando el tratamiento de los pacientes asistidos en un centro de salud y así establecer la incidencia de las reacciones adversas a los medicamentos (10).

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente trabajo de investigación se orienta a responder el siguiente interrogante:

¿Cómo se describen las reacciones adversas causadas por fenitoina, reportadas al Programa Distrital de Farmacovigilancia de Bogotá D.C. 2008 – 2015?

2. OBJETIVOS:

2.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar las reacciones adversas causadas por el uso del fármaco Fenitoina, reportadas al Programa Distrital de Farmacovigilancia de Bogotá D.C. 2008 – 2015.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Aplicar los conocimientos adquiridos en el programa de Química Farmacéutica, enfocado al campo de la Farmacovigilancia
- Analizar las reacciones adversas por Fenitoina reportadas al Programa Distrital de Farmacovigilancia en cuanto a causalidad y gravedad.
- Proponer una pieza comunicativa enfocada a la identificación, vigilancia y prevención de las reacciones adversas por Fenitoina.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 DEFINICIONES

- **Ataxia:** signo asociado a la pérdida de coordinación de los movimientos. Puede afectar a las extremidades o a todo el cuerpo.
- **Erupción cutánea:** inflamación de la piel (dermatitis). Se puede observar por la aparición de manchas descoloridas (máculas), por pequeñas protuberancias (pápulas) o por vesículas, que se producen por efecto inmunológico.
- **Evento adverso:** es el resultado de una atención en salud que de manera no intencional produjo daño. Pueden ser prevenibles y no prevenibles, en donde los primeros se pueden evitar cumpliendo los estándares del cuidado asistencial mientras que los últimos se presentan aun habiéndose cumplido dichos estándares (11).
- **Evento adverso a medicamento:** es el episodio médico desafortunado que se presenta durante el tratamiento con un medicamento, sin tener una relación causal necesaria con el tratamiento (11).
- **Farmacovigilancia:** actividades relativas a la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de los efectos adversos que generan los medicamentos o de los problemas relacionados con estos (11).
- **Medicamento de estrecho margen terapéutico:** es aquel en el que la relación entre la concentración terapéutica y la concentración tóxica es muy cercana. Pueden tener un cambio significativo en la respuesta fármaco-dinámica con pequeñas modificaciones en su dosis.
- **Neutropenia febril:** es el conteo absoluto de neutrófilos igual o menor a 500/ μ L.
- **Nistagmus:** movimientos rápidos e involuntarios de los ojos, de un lado a otro o hacia arriba y abajo.
- **Rash cutáneo:** cambio de color y/o textura de la epidermis.
- **Reacción adversa a medicamentos:** es una reacción nociva que aparece tras la administración de un medicamento en dosis habituales (11).
- **Resultados negativos asociados a la medicación:** son los resultados en la salud del

paciente que son inadecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al fallo en el uso de los medicamentos (11).

- **Seguridad del paciente:** es el conjunto de elementos estructurales, procesos y metodologías basadas en evidencias científicamente probadas, los cuales consiguen minimizar el riesgo de sufrir un evento adverso en el proceso de atención en salud y mitigar sus consecuencias (11).
- **Señal en Farmacovigilancia:** o denominada también alerta, es la información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta (12).
- **Síndrome de Stevens Johnson:** es un eritema multiforme mayor caracterizado por fiebre, malestar general, dolor articular, resequedad ocular y úlceras bucales.
- **Vértigo:** sensación ilusoria de movimiento del entorno, de los objetos y del individuo.

3.1.1 Análisis de las sospechas de reacciones adversas

- **Causalidad:** es el análisis, caso por caso, de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. Existen cuatro categorías, que son las siguientes:

Definitiva, cuando el acontecimiento clínico se manifiesta con una secuencia temporal plausible y no puede ser explicada por la enfermedad concurrente o a otros medicamentos; **Probable**, cuando se manifiesta con una secuencia temporal razonable; **Posible**, similar a la anterior, pero puede ser explicada por la enfermedad concurrente o por otras sustancias; **Improbable**, cuando no existe una secuencia temporal razonable; **Condicional o No clasificada**, cuando es imprescindible obtener más datos para hacer una evaluación apropiada y finalmente **No evaluable**, cuando la información es insuficiente o contradictoria (13).

Para catalogar a cada reacción adversa, se hace uso del siguiente algoritmo de Naranjo:

Tabla 1. Preguntas del Algoritmo de Naranjo

PREGUNTA	PUNTUACIÓN		
	SI	NO	NO SABE
¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0
¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
¿Mejóro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0
¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por si mismas?	-1	+2	0
¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0
¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0
¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0

Fuente: OMS. Comités de farmacoterapia guía práctica. 2003

Clasificación de la RAM según puntuación total: Definida: 9 o más puntos. Probable: 5 a 8 puntos. Posible: 1 a 4 puntos. Dudosa: 0 ó inferior.

- **Descriptor WHOART:** es una terminología utilizada para codificar información clínica de manera racional, relacionada con la farmacoterapia y sobre los términos de reacciones adversas (11).
- **Revisión de la base de datos:** es una fuente de información para detectar las señales de seguridad, de las cuales puede surgir la necesidad de estudiarlas para su confirmación, caracterización, cuantificación y valoración (13).
- **Tipo de Reacción Adversa:**

RAM Tipo A (Augmented): son reacciones dosis dependientes y se manifiestan como un aumento del efecto farmacológico, posiblemente por exceso de concentración en el lugar de acción (11).

RAM Tipo B (Bizarre): no son dependientes de la dosis, incluyen reacciones idiosincráticas, debidas a las características del paciente con un componente genético y a las reacciones alérgicas con un componente inmunológico (11).

RAM Tipo C (Chronic): aparecen luego de un tratamiento prolongado, ya sea de meses o años (11).

RAM Tipo D (Delayed): aparecen tiempo después de la administración del fármaco, a diferencia de las anteriores, en estas la exposición puede ser ocasional (11).

RAM Tipo E (End): aparecen al retirar la administración de un medicamento. Es recomendable reintroducir el medicamento y suspenderlo lentamente (11).

RAM Tipo F (Failure o Foreign): corresponde a fallos inesperados de la terapia, son relacionadas con la dosis y se deben a interacciones medicamentosas. Por otra parte, se refiere a los efectos causados por agentes ajenos al fármaco, ya sean excipientes, impurezas o contaminantes (11).

Para el desarrollo del tema sobre el anticonvulsivo Fenitoina, se debe realizar una revisión sobre la Epilepsia, como la siguiente:

3.2 La Epilepsia

Una crisis epiléptica se define como una manifestación clínica, resultado de una descarga anormal de un grupo de neuronas del sistema nervioso central, el cual incluye alteraciones de la conciencia, la motricidad y la sensibilidad, o de las funciones psíquicas o autonómica (14). La diferencia entre una convulsión y una epilepsia, es que la primera se refiere a un trastorno transitorio del comportamiento, que es causado por una activación desordenada de poblaciones de neuronas cerebrales, mientras que la segunda es un trastorno de la función cerebral, al producirse periódicamente convulsiones recurrentes.

3.2.1 Clasificación

La clasificación, de acuerdo con la Liga Internacional contra la Epilepsia en 1989 se basaba en dos criterios, que eran el criterio topográfico y el etiológico. Según el criterio topográfico, las epilepsias se dividían en tres tipos, que son las parciales/focales, generalizadas y de localización indeterminada. Luego, según su causa, cada uno de estos grupos se subdividía en tres formas: epilepsia idiopática, cuando no hay una etiología, excepto una predisposición genética; epilepsia sintomática, cuando es secundaria a un trastorno identificable y epilepsia criptogénica, cuando la causa no parecía evidente.

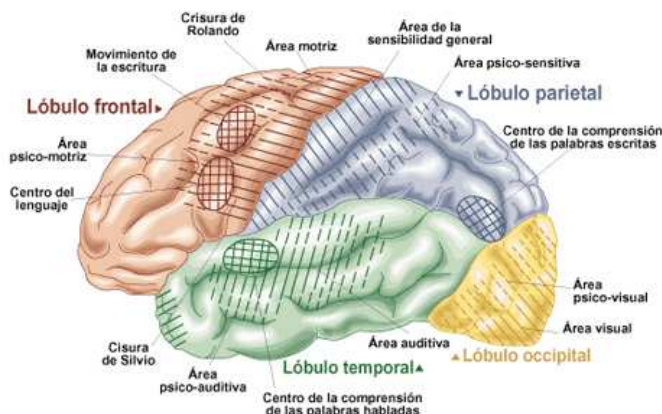
Actualmente, existe una clasificación de las epilepsias publicada en 2010 por la Liga Internacional contra la Epilepsia, en la cual se suprime la división en focales y generalizadas, además modifica dicha subdivisión por la siguiente:

- **Epilepsias de causa genética**, cuando es el resultado de un defecto genético y el reconocimiento de ésta, será a través de estudios moleculares (por ejemplo, el síndrome Dravet que se relaciona con alteraciones del gen *SCN1A*) o de estudios familiares adecuadamente diseñados.
- **Epilepsias de causa estructural-metabólica**, cuando existe un trastorno estructural o metabólico definido, adicional a epilepsia secundaria a lesiones cerebrales, como traumatismos craneoencefálicos, entre otros.
- **Epilepsias de causa desconocida**, atribuidas para aquellas en las que se ignora su sustrato etiológico, como ejemplos se encuentra la epilepsia de la lactancia con crisis focales migratorias, la epilepsia occipital benigna de Gastaut y el Síndrome de Panayiotopoulos (15).

3.2.2 Patogénesis

Las crisis epilépticas son manifestaciones de las propiedades eléctricas del córtex cerebral, en el cual se produce un desequilibrio entre las actividades inhibitoras y excitadoras de los agregados neuronales, por lo que se descargan de manera hipersincrónica (16). Dependiendo del área afectada de la corteza cerebral (ver Figura 1), se presentarán diversas manifestaciones:

Figura 1: Corteza cerebral



Tomado de Silbernagl y Lang 2009 (22)

El proceso consta de que en condiciones normales, las neuronas excitadoras que descargan, pueden activar las interneuronas inhibitoras cercanas que suprimen la acción de la célula en descarga y de células vecinas. Para esta sinapsis inhibitoria, utilizan el GABA como neurotransmisor. Las corrientes de potasio son activadas para inhibir la excitabilidad en las neuronas que descargan, además, la adenosina que se genera a partir del trifosfato de adenosina (ATP) suprime también la excitación neuronal al unir sus receptores en las neuronas cercanas. La afectación de los mecanismos inhibidores, como consecuencia al modificar los canales iónicos, de la lesión de las neuronas y las sinapsis inhibitoras, puede generar un foco epileptogénico (17).

3.3 Convulsiones

Es necesario establecer el tipo de convulsión que se ha presentado en una persona para enfocar estratégicamente el diagnóstico y escoger una terapia adecuada. El principio fundamental es que existen dos tipos de convulsiones: parciales o generalizadas.

Tabla 2. Clasificación de las convulsiones

Convulsiones parciales.	<p>a. Convulsiones parciales simples (con signos motores, sensitivos, autónomos o psíquicos.</p> <p>b. Convulsiones parciales complejas.</p>
-------------------------	--

	c. Convulsiones parciales con generalización secundaria.
Convulsiones primariamente generalizadas	<ul style="list-style-type: none"> a. De ausencia (pequeño mal) b. Tónico-clónicas (gran mal) c. Tónicas d. Atónicas e. Mioclónicas
Convulsiones sin clasificar	<ul style="list-style-type: none"> a. Convulsiones neonatales b. Espasmos infantiles

Tomado de Kasper et al 2005 (18)

3.3.1 Convulsiones parciales: originadas en regiones concretas del cerebro. Si la conciencia se mantiene durante la crisis, se consideran relativamente simples y se denominan convulsiones parciales simples. Si la conciencia es alterada, los síntomas son más complejos y por ende se denominan convulsiones parciales complejas. Otro subgrupo es conocido como convulsiones parciales con generalización secundaria, comienza como una convulsión parcial y posteriormente se propaga en forma difusa por toda la corteza cerebral (18).

3.3.1.1 Convulsiones parciales simples: producen síntomas motores, sensitivos o autónomos, sin alteración de la conciencia. Por ejemplo, si un paciente sufre una convulsión parcial en la corteza motora derecha, experimentará movimientos involuntarios de la mano contralateral izquierda (18). También suelen manifestarse en forma de alteraciones sensoriales (parestias), de la visión (alucinaciones elaboradas), del equilibrio (sensación de caída) o de la función autónoma (enrojecimiento facial, piloerección) (18).

3.3.1.2 Convulsiones parciales complejas: caracterizadas por una actividad convulsiva focal acompañadas de una alteración transitoria de la capacidad de la persona para mantener un contacto normal con el medio que lo rodea. No responde a órdenes visuales o verbales. Por ejemplo, el comienzo de la convulsión consiste en la interrupción de las actividades del paciente, éste queda inmóvil y con la mirada pérdida (18).

3.3.2 Convulsiones parciales con generalización secundaria: algunas convulsiones parciales son propagadas a ambos hemisferios cerebrales, generándose una convulsión generalizada. La generalización secundaria se da posterior a una convulsión parcial simple (18).

3.3.3 Convulsiones generalizadas: originadas en ambos hemisferios cerebrales de manera simultánea (18). Es importante mencionar que existirá una región focal con actividad anormal, antes de que se produzca una generalización completa.

3.3.3.1 Crisis de ausencia (pequeño mal): caracterizada por breves lapsos de pérdida de la conciencia, dura sólo unos segundos. Esta pérdida puede ser la única manifestación de la descarga convulsiva, sin embargo, se pueden observar movimientos de parpadeo, de masticación o movimientos clónicos de las manos.

3.3.3.2 Convulsiones generalizadas tónico-clónicas (gran mal): son el tipo de convulsión, que caracteriza aproximadamente al 10% de las personas que sufren epilepsia. La fase inicial de ésta, suele ser una contracción tónica (sostenida) de los músculos del cuerpo. Se altera la respiración. Al pasar de 10 a 20 segundos, aparece una fase clónica que consiste en periodos de contracción muscular alternada con periodos de relajación (18).

3.3.3.3 Convulsiones atónicas: se produce pérdida repentina del tono muscular postural, durante 1 a 2 segundos.

3.3.3.4 Convulsiones mioclónicas: una mioclonía es una contracción repentina de una parte del cuerpo. Estas convulsiones están asociadas a trastornos metabólicos, enfermedades degenerativas del SNC y son consideradas fenómenos epilépticos.

Por otra parte, cuando se realiza una evaluación a los pacientes que presentan por primera vez una crisis epiléptica, estos suelen englobarse en tres grupos como se observa en la Tabla 3.

Tabla 3. Grupos de pacientes con diferentes pronósticos

Pacientes con crisis provocadas o sintomáticas agudas (CSA)

- Tienen estrecha relación con un factor causal conocido que produce un trastorno de la excitabilidad neuronal y que al corregirse, la crisis no será recidivante.

Pacientes con crisis epilépticas espontáneas de origen sintomático remoto (CSR)

- Se presentan por determinadas lesiones estructurales del sistema nervioso central. Estas crisis pueden ser recidivantes

Pacientes con crisis espontáneas de origen idiopático (CI) o criptógenicas

Adaptado de Serrano-Castro et al 2009 (19).

Esto permite discutir el hecho de que se debe realizar un diagnóstico diferencial para evitar que algunas patologías frecuentes se lleguen a confundir con las crisis epilépticas, como por ejemplo una migraña que también se presenta de forma recurrente, síncope, ataque isquémico transitorio (AIT) donde el paciente sufre un déficit neurológico, las crisis psicógenas, síndrome de descontrol episódico, la enfermedad de Meniere, los espasmos del sollozo, entre otros. Algunas de estas se describirán a continuación:

3.4 Trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE): son eventos clínicos frecuentes que ocurren de manera inesperada y brusca, los cuales pueden ser confundidos con crisis epilépticas al realizarse diagnósticos erróneos, ya sea por una anamnesis incompleta, una infravaloración de los antecedentes familiares, una identificación como epilépticos los signos que se dan en diversas circunstancias, como la alteración de la conciencia y mordedura de la lengua (20).

3.4.1 Síncopes: se producen cuando hay bradicardia inferior a 40 latidos por minutos y taquicardia superior a 150 latidos por minuto. A los 2 o 3 segundos de hipoxia, se presentan sensaciones de náuseas y desfallecimiento. De 10 a 15 segundos, el síncope propiamente dicho se afirma con el mareo, palidez, pérdida del tono muscular y pérdida de la conciencia. Posterior a los 20 segundos, se produce un síncope convulsivo consistente en una rigidez y desviación ocular. La siguiente tabla muestra las diferencias en el diagnóstico entre las dos patologías.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial entre síncope y epilepsia

Aspecto	Síncope	Epilepsia
---------	---------	-----------

Antecedentes familiares	60%	10-20%
Edad de aparición	6-14 años	Cualquier edad
Sexo predominante	Femenino	Cualquier género
Palidez	Habitual	No
Pérdida de conciencia	Gradual	Brusca
Amnesia de lo ocurrido	No	Habitual
Duración del episodio	Segundos	Variable
Evolución	Favorable	Variable
Tratamiento crónico	Raramente indicado	Necesario

Tomado de Fernández 2011 (20).

3.4.2 Síndrome de descontrol episódico: relacionado con intolerancia a la frustración.

Se presenta somnolencia y decaimiento. Se considera una enfermedad explosiva intermitente y suele confundirse con las crisis convulsivas parciales complejas. En el caso de los niños, ocurren ataques de conducta violenta, ante una provocación mínima. Los ataques incluyen palabras soeces y el niño no puede controlarse. El episodio va seguido de amnesia y cansancio (21)

3.4.3 Espasmos del sollozo: ocurren en menores de 5 años. Están clasificados en espasmos del sollozo cianóticos denominadas crisis respiratorias afectivas, las cuales se producen por enojo, provocando el llanto del niño, interrumpido con una apnea y cianosis. Prolongada esta situación, se altera la conciencia y el tono muscular, hay rigidez y mioclonías en las manos. Por otra parte existen los espasmos pálidos que consisten en crisis anóxicas reflejas, al ser inducidas por situaciones que producen temor, el niño pierde inmediatamente la conciencia, sin llanto previo, seguido de sacudidas en sus extremidades (20).

3.4.4 Las crisis psicógenas: son episodios de movimientos alterados, sensaciones características similares a las de la epilepsia, pero no están asociadas con descargas eléctricas anormales en el cerebro. Suelen confundirse, pero existen aspectos diferenciales para poderlas identificar de las crisis epilépticas:

Tabla 5. Diagnóstico diferencial entre crisis psicógenas y crisis epilépticas

Criterio	Pseudocrisis	Crisis epilépticas
Edad de inicio	Más de 6 años	Variable
Desencadenantes	Habituales (estrés, frustración, ansiedad)	Raramente (salvo en epilepsias reflejas)
Comienzo de la crisis	Gradual	Brusco
Estado de conciencia	Conservada o ligeramente afectada	Afectada parcial o totalmente
Sacudidas pélvicas	Si	No
Desviación de la mirada	Habitual	Ocasional
Cianosis	Rara	Frecuente
Mordedura de la lengua	Excepcional, de la punta de la lengua	Frecuente, en los lados de la lengua
Autolesiones	Excepcionales	Posibles
Llanto	Posible	No durante la crisis
Respuesta a estímulos dolorosos	Si	No
Finalización de la crisis	Gradual	Brusco
Postcrisis	Normalización	Confusión o sueño
EEG durante la crisis	Normal	Patológico, con excepciones

Tomado de Fernández 2011 (20).

3.4.5 Tics: son movimientos involuntarios, repetitivos e inoportunos que suelen manifestarse antes de los 15 años de edad. Se presentan diversos tipos, entre los cuales se encuentran los tics motores simples como el parpadeo, tics vocales como el carraspeo y tics sensitivos como la sensación desagradable de presión. Son diferenciados de otros trastornos porque se pueden reproducir a voluntad.

Para realizar el diagnóstico de epilepsia, se empieza con la historia clínica, se hace un interrogatorio al paciente, el cual puede referir los movimientos anormales de una extremidad o las sensaciones sensitivas de adormecimiento de alguna parte del cuerpo. Se deben analizar los acontecimientos que se presentan antes, durante y después de las crisis; se revisan los antecedentes de epilepsia en sus familiares, también la exploración física para observar si ha sufrido de traumas craneoencefálicos, antecedentes de crisis febriles, abuso de drogas o de alcohol. A través del examen físico se comprueban focos infecciosos, por ejemplo, en oídos o

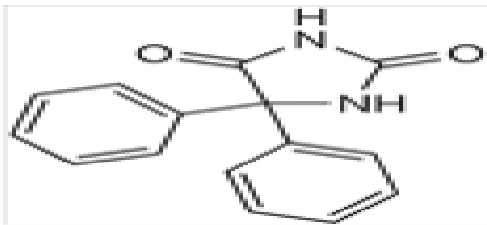
senos paranasales.

Un estudio paraclínico de gran importancia es el Electroencefalograma (EEG), el cual informaría si existe o no una actividad eléctrica anormal, permitiría descifrar el tipo de crisis y la localización del foco irritativo.

Cuando se produce un cambio en el potencial de membrana de las neuronas de la corteza cerebral, se generan unos campos eléctricos en la superficie craneana que se pueden medir a través de electrodos. Con el electroencefalograma (EEG) se registra con precisión la función neuronal (22).

3.5 FENITOINA

Figura 2. Formula estructural de la fenitoina



Fuente: Tomado de Sean C Sweetman, 2009 (23)

La fenitoina, también denominada difenilhidantoina, se sintetizó en 1908, al ser producto de la búsqueda de componentes que suprimieran las convulsiones por electrochoque en animales de laboratorio entre las sustancias relacionadas con el fenobarbital. Ese mismo año se comenzó a utilizar para el tratamiento de la epilepsia, sin embargo, su actividad anticonvulsiva no se descubrió hasta el año de 1938 por Putnam y Merrit (24).

Este fármaco es eficaz contra los tipos de convulsiones parciales y convulsiones tonicoclónicas, pero se excluyen las crisis de ausencia. De acuerdo a su estructura, se observa un sustitutivo 5-fenilo que es esencial para la actividad frente a las convulsiones tonicoclónicas generalizadas (25).

Tabla 6. Propiedades fisicoquímicas de la fenitoina

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS	
Peso Molecular	252,3 g
pKa	8,33
	Un gramo se disuelve en aproximadamente 60 mL de alcohol o sobre 30 mL de acetona.

Solubilidad	Es soluble en hidróxidos alcalinos. Ligeramente soluble en éter etílico, benceno, cloroformo. Su solubilidad en agua es de menos de 0,1 mg/mL.
--------------------	--

Fuente: Tomado de Patricia Heckelman y Kristin Roman ,2007

3.5.1. Presentaciones disponibles

Tabla 7. Formas farmacéuticas

	SOLUCIÓN INYECTABLE	SUSPENSIÓN ORAL	TABLETA Y CÁPSULA
FENITOINA BASE	250 mg/5 mL		
Y FENITOINASÓDICA	100 mg/2 mL	125 mg/5 mL	100 mg

Fuente: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)

3.5.2 Farmacocinética

Absorción: La fenitoina se absorbe pobremente en el estómago, debido a que es insoluble en pH ácido; tiene un pKa de 8.33, en el intestino se absorbe lentamente y ésta última se reduce aún más en presencia de alimentos, embarazo y enfermedad intestinal. Tiene una biodisponibilidad del 95% y la concentración máxima se alcanza entre las 4 y 12 horas. No se puede administrar por vía intramuscular porque puede precipitar y causar necrosis muscular. Por vía intravenosa se debe administrar lentamente, diluida en suero salino (23).

Distribución: La fenitoina se une ampliamente (90%) a proteínas plasmáticas como la albúmina. Tiene un volumen de distribución entre 0,6 y 0,8 L/kg. Su concentración en líquido cefalorraquídeo y en saliva corresponde con la concentración libre (aprox. 10%), pero su concentración cerebral es similar a la plasmática debido a acumulación. La proporción del fármaco no unido a proteínas es superior en recién nacidos, pacientes con hipoalbuminemia y cuando se asocia con otros fármacos que también se unen a proteínas (por ejemplo, el valproato).

Metabolismo y Excreción: La mayor parte de la fenitoina (95%) se metaboliza principalmente en el retículo endoplásmico hepático y por medio de la isoforma del citocromo P450 2C9/10. La vida

media del fármaco es de aproximadamente 22 horas. Es degradada a metabolitos inactivos que se excretan por la orina y una pequeña parte de la dosis del fármaco se excreta sin cambios (23).

Otros fármacos que se metabolizan mediante estas enzimas pueden inhibir el metabolismo de la fenitoina y aumentar la concentración de la misma. La vida media de la fenitoina se prolonga a concentraciones mayores. Ante concentraciones sanguíneas bajas, se requieren de 5 a 7 días para alcanzar concentraciones estables, después de cada cambio de dosis. Por el contrario, a concentraciones mayores, deben pasar de 4 a 6 semanas para que las concentraciones sanguíneas se estabilicen (25).

3.5.3 Mecanismo de acción

La fenitoina tiene efectos importantes sobre los sistemas fisiológicos. En general, la fenitoina bloquea la actividad cerebral no deseada, mediante la reducción de la conductividad eléctrica entre las neuronas, bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje y evita la activación repetitiva de la membrana, estimula la actividad del ATP en la bomba Na^+/K^+ y aumenta la acción del GABA.

Adicionalmente, causa excitación en algunas neuronas cerebrales, disminuye la permeabilidad al calcio, lo cual explica la capacidad que posee el fármaco en inhibir procesos de secreción de hormonas y neurotransmisores que induce este elemento (26)

3.5.4 Concentraciones terapéuticas

La concentración plasmática terapéutica se encuentra entre 10 y 20 mcg/mL en la mayoría de pacientes. Al iniciar un tratamiento oral en personas adultas, lo ideal es administrar una dosis de 300 mg/día que permite alcanzar una concentración sanguínea de 10 mcg/mL, siendo esta la concentración terapéutica mínima. Sin embargo, cuando las convulsiones no desaparecen, se suele incrementar la dosis para alcanzar concentraciones terapéuticas superiores. Normalmente se aumenta de 25 a 30 mg en adultos, porque su cinética depende de la dosis y si se incrementa demasiado, puede producir toxicidad (26).

3.5.5 Interacciones farmacológicas

Los antiácidos y el calcio pueden disminuir su absorción. Sus niveles se pueden aumentar o disminuir si se administra en compañía de carbamacepina o fenobarbital. Puede disminuir la concentración de los anticoagulantes orales, anticonceptivos hormonales, ciclosporina y

antirretrovirales (23).

3.5.6 Eventos adversos

Los efectos tóxicos de la Fenitoina dependen de la vía de administración. Por ejemplo, el profármaco fosfenitoina cuando se administra de forma parenteral y rápidamente, suele generar signos notables como arritmias cardíacas y depresión del SNC. De manera temprana, aparece nistagmo. La diplopía y la ataxia son efectos relacionados con la dosis y merecen su ajuste. Las dosis altas se relacionan con atrofia cerebelosa y los efectos por medicación prolongada incluyen cambios en el comportamiento, se incrementa la frecuencia de las convulsiones, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia e hirsutismo, este último especialmente en las mujeres (25)

Existen también reacciones de hipersensibilidad que se pueden presentar, como exantema morbiliforme y reacciones cutáneas graves como el Síndrome de Stevens-Johnson. Además, el lupus eritematoso generalizado y la necrosis hepática pueden ser letales, incluyendo reacciones hematológicas como neutropenia y leucopenia.

Por esto se debe tener en cuenta administrar dosis adecuadas en un paciente, con el fin de mantener el intervalo terapéutico y evitar la presentación de efectos adversos nombrados anteriormente. A continuación se observa la dosificación del medicamento, tanto por vía oral como por vía parenteral:

Tabla 8. Posología del anticonvulsivante por vía oral

PACIENTES	INICIO	PAUTA DE DOSIFICACIÓN	DOSIS DE MANTENIMIENTO
Adultos	Dosis de carga: 20 mg/kg (3 veces/día) 300 mg (2 veces/día)	No requiere	300 – 600 mg/día
Niños	Dosis de carga: 15 mg/kg (3 veces/día) 6 mg/kg/día (2 veces/día)	N/A	6 – 10 mg (2 veces/día)
Ancianos	N/A	N/A	200 mg/día

Lactantes	N/A	N/A	20 mg/kg/día
-----------	-----	-----	--------------

Modificado de Lorenzo et al 2010 (23)

Tabla 9. Posología del anticonvulsivante por vía parenteral

INICIO Y MANTENIMIENTO
<p>Infusión de 20 mg/kg a 50 mg/min en Adultos</p> <p>Infusión de 15 – 25 mg/min en Ancianos</p> <p>Infusión de 1 mg/kg/min en Niños</p> <p>Seguidos de infusiones de mantenimiento de 300 mg/día en Adultos, 15 mg/kg/día en Lactantes y 10 mg/kg/día en Niños, en 3 a 4 dosis. Se puede disolver en suero fisiológico, entre 50 a 250 mL.</p>

Tomado de Lorenzo et al 2010 (23)

3.6 Otro tratamiento

Dependiendo del tipo de crisis epiléptica, se define un fármaco para el tratamiento del paciente. En la siguiente tabla se pueden observar las diferentes alternativas que existen, incluyendo fármacos clásicos y de creación reciente:

Tabla 10. Fármacos utilizados en el tratamiento

TIPO DE CONVULSIÓN	ANTICONVULSIVOS CLÁSICOS	ANTICONVULSIVOS DE CREACIÓN RECIENTE
Convulsiones parciales	Carbamacepina, fenitoina,	Gabapentina, lamotrigina,
Parciales simples	valproato	levetiracetam, tiagabina, topiramato, zonisamida
Parciales complejas	Carbamacepina, fenitoina, valproato	Gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina, topiramato, zonisamida
Parciales con convulsiones tonicoclónicas generalizadas de forma consecutiva	Carbamacepina, fenobarbital, fenitoina, primidona, valproato	Gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina, topiramato, zonisamida
Convulsiones generalizadas	Etosuximida, valproato	Lamotrigina

Crisis de ausencia		
Convulsión mioclónica	Valproato	Lamotrigina, topiramato
Convulsión tonicoclónica	Carbamacepina, fenobarbital, fenitoina, primidona, valproato	Lamotrigina, topiramato

Modificado de Brunton et al 2006 (25)

4. MATERIALES Y METODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

El presente es un estudio observacional con enfoque cuantitativo, ya que se analizará la información presentada en los reportes de las reacciones adversas por el anticonvulsivante fenitoina.

Este trabajo de investigación que se va a realizar será un estudio descriptivo de corte transeccional, porque se basa en los reportes presentados al Programa Distrital de Farmacovigilancia de Bogotá y busca establecer la prevalencia de las reacciones adversas en los casos presentados. Será de tipo retrospectivo porque el análisis a realizar es posterior a los hechos, en este caso la información se encuentra entre los años 2008 al 2015.

4.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se efectuará la revisión y análisis de los reportes recibidos del año 2008 a 2015 en el Programa Distrital de Farmacovigilancia de la ciudad de Bogotá para la fenitoina.

4.3 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La muestra a tomar corresponderá al conjunto de reportes de reacciones adversas por el uso de Fenitoina durante los años 2008 al 2015 reportados al Programa de Farmacovigilancia de la Secretaria de Salud de Bogotá.

4.4 SELECCIÓN DE VARIABLES

En la investigación se incluirán las siguientes variables descriptoras para las reacciones adversas:

Tabla 11. Descripción de variables

ITEM	DESCRIPCIÓN
Fecha del reporte	Fecha en que se reportaron los casos.
Datos del paciente	Edad y Género
Denominación Común Internacional	Identifica al principio activo involucrado en la

	reacción adversa.
Seriedad	Se refiere a los tipos de gravedad, entre estos se encuentran Leve, Moderada y Grave
Causalidad	Empleando el Algoritmo de Naranjo se determina la causalidad (probabilidad) de la reacción adversa
WHOART	Detalla las alteraciones frecuentes asociadas al consumo concomitante de los fármacos
Tipo de Reacción Adversa	Se establece la clasificación de las reacciones adversas desde el Tipo A al Tipo F

4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se realizó la inclusión de los reportes de reacciones adversas, comprendidos en el periodo de 2008 a 2015 realizados a la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá.

4.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se realizó la exclusión de reportes que hayan sido realizados erróneamente y que hayan sido duplicados.

4.7 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Los datos obtenidos se analizaron utilizando herramientas informáticas como el software Microsoft Excel. Los resultados serán presentados por medio de tablas y gráficas que permiten analizar y concluir de forma clara.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 REACCIONES ADVERSAS: Se detectaron 119 reportes por el uso de Fenitoina de acuerdo al Programa Distrital de Farmacovigilancia Bogotá D.C, en el periodo comprendido entre el 2008 y el 2015. Se encontraron los siguientes resultados:

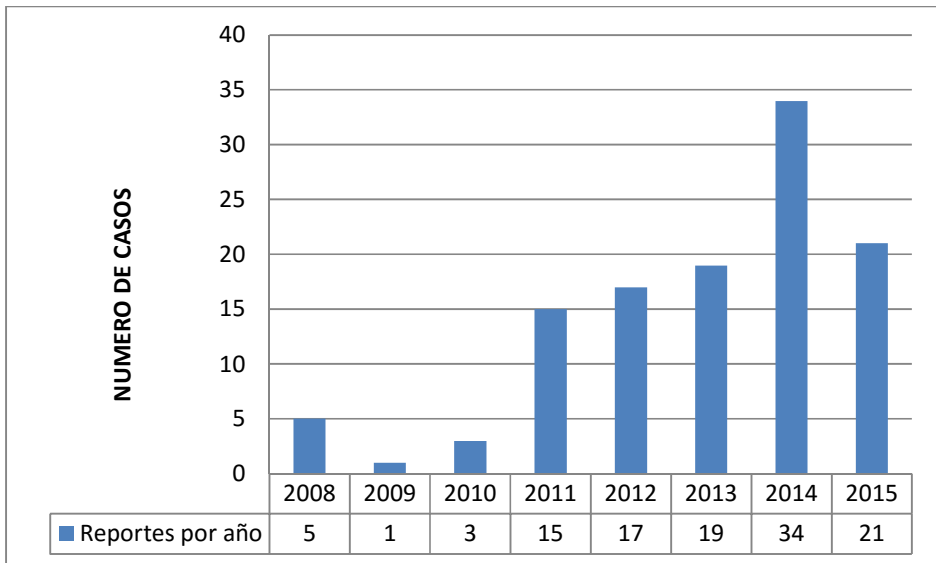
Tabla 12. Número de reportes por año

Año	Cuenta	Porcentaje
2008	5	4,35%
2009	1	0,87%
2010	3	2,61%
2011	15	13,04%
2012	17	14,78%
2013	19	16,52%
2014	34	29,56%
2015	21	18,26%
TOTAL	115	100%

Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

En 4 de los reportes no proporcionan la fecha del acontecimiento. Adicionalmente, los años con el mayor número de casos son 2014 y 2015, sin embargo, para la cantidad de personas que tendrían la enfermedad activa (89000 personas aproximadamente), son escasos los reportes obtenidos, lo que permite deducir que actualmente hay un problema de subnotificación que puede implicar una debilidad en los programas de Farmacovigilancia.

Gráfica 1. Número de reportes por año



Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

5.1.1 SEXO

En cuanto al sexo, se reportaron más casos en la población femenina (51,26%) que en la población masculina (43,70%), mientras que en los casos restantes (5%) no se notificó el género. Las reacciones adversas a los medicamentos son un problema prevalente en las mujeres, por ejemplo, el hirsutismo es un efecto adverso de la fenitoina y que preocupa en la mayoría de mujeres jóvenes (25).

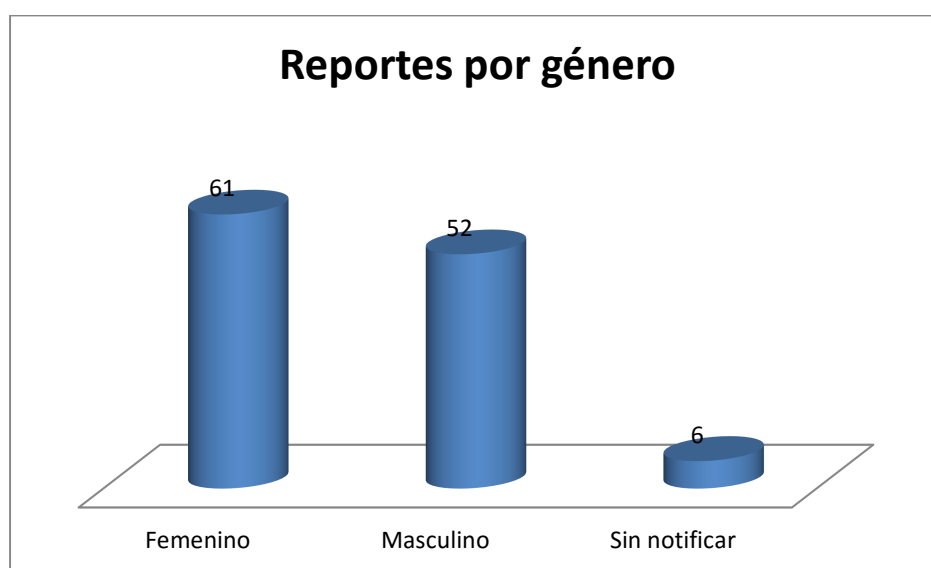
Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en la población femenina según los reportes son rash cutáneo, flebitis química y ataxia. Por otra parte, en el género masculino se presentaron las reacciones similares, incluyendo cefalea, sensaciones vertiginosas, nistagmus e hipotensión. Aunque no existen estudios específicos de riesgo de RAM en las mujeres, existen algunos factores que influyen en ellas, ligados a la Polifarmacia ya que pueden estar expuestas a prescripciones elevadas, como en el caso de antidepresivos y anticonceptivos orales. Estos últimos pueden inhibir el metabolismo de la Fenitoina y aumentar su concentración. En cuanto a aspectos farmacocinéticos pueden presentar diferencias en sus sistemas enzimáticos, también encontrarse en estados en los que la excreción de antiepilépticos es mayor y disminuir su efecto, como en el caso de un embarazo y menopausia (27).

Tabla 13. Número de reportes por género

Género	Número de casos
Femenino	61
Masculino	52
Sin notificar	6

Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

Gráfica 2. Número de reportes por género



Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

5.1.2 EDAD

Tabla 14. Eventos 2008 – 2015 por edad

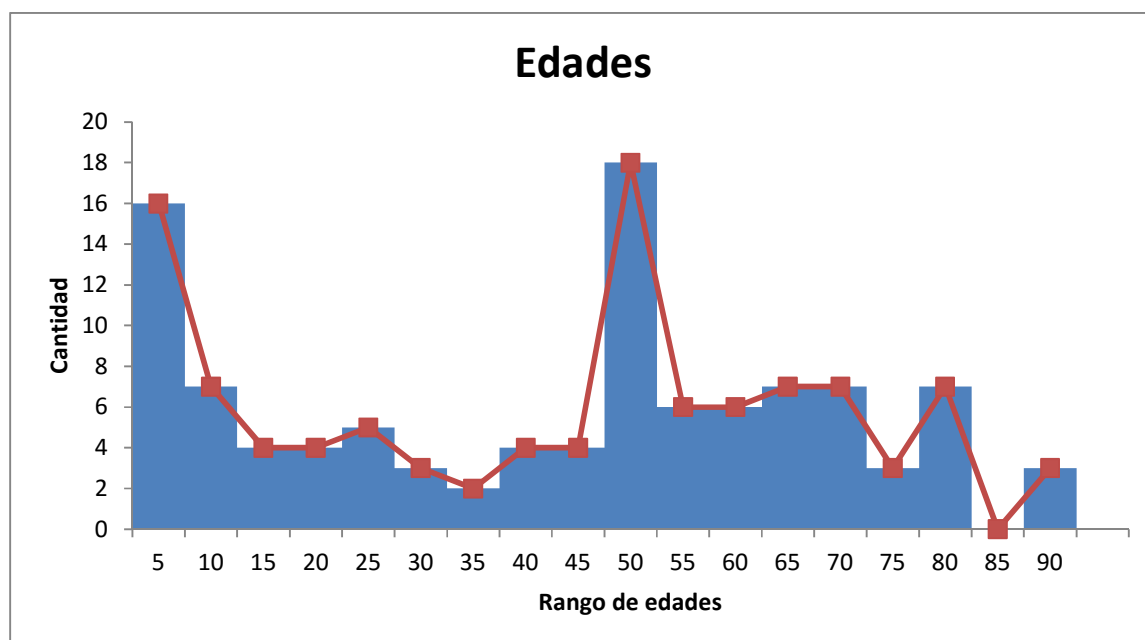
Edad	Número de casos	%
<5	16	13%
5 a 9	6	5%
10 a 14	4	3%
15 a 19	4	3%
20 a 24	2	2%
25 a 29	7	6%
30 a 34	2	2%
35 a 39	3	3%
40 a 44	4	3%

45 a 49	17	14%
50 a 54	7	6%
55 a 59	6	5%
60 a 64	5	4%
65 a 69	9	8%
70 a 74	5	4%
75 a 79	7	6%
86	3	3%
Sin notificar edad	12	10%

Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

Gráfica 3. Casos por edad (Histograma)

En esta gráfica se puede observar la frecuencia de los casos de acuerdo al grupo más afectado:



Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

Teniendo en cuenta la edad (ver gráfica 3), se observa que los pacientes más afectados se encuentran entre los 45 a 49 años (14%) y en edades menores a los 5 años (13%). Las reacciones adversas que más se presentaron en los pacientes de 45 a 49 años fueron a nivel de la piel, como erupción cutánea, flebitis y rash cutáneo en partes del cuerpo como la cara, cuello y espalda. En cuantos a los pacientes neonatos y pediátricos se presentó en su mayoría ataxia, enrojecimiento de miembros superiores y síndrome cerebeloso.

Inicialmente, es difícil determinar la causa de la enfermedad en los niños menores de 5 años y por

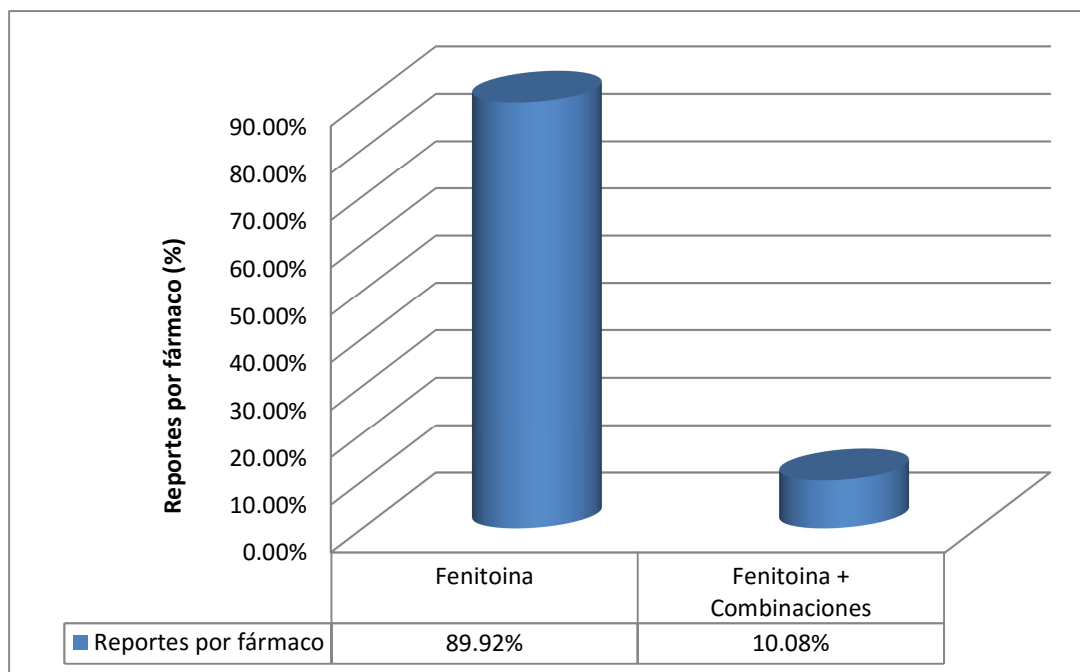
la cual fueron expuestos al medicamento, sin embargo, las causas más frecuentes se deben a alteraciones genéticas, traumatismos y anoxia perinatal, malformaciones congénitas, entre otras (28). También existen factores que se asocian a la aparición de reacciones adversas en estas edades, debido a un desarrollo incompleto de su sistema enzimático (23), el fármaco libre (activo) aumenta, ya que en estos infantes las proteínas plasmáticas se encuentran disminuidas, la filtración glomerular es reducida y el aclaramiento renal es bajo (en el caso de los recién nacidos), por lo tanto el fármaco puede acumularse causando toxicidad.

5.1.3 Número de reportes por fármaco

Tabla 15. Número de reportes por DCI sospechoso

Fármaco sospechoso	Cuenta	Porcentaje
Fenitoina	107	89.92%
Fenitoina + Combinaciones	12	10.08%
Total	119	100%

Gráfica 4. Reportes por fármaco (%)



Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

Los valores obtenidos del fármaco sospechoso en la base de datos, nota de forma porcentual a la Fenitoina como principal sospechoso, el cual tuvo motivo de prescripción como anticonvulsivo. En segunda medida, se encontraron Otros fármacos, los cuales fueron prescritos y administrados junto con la fenitoina, como el acetaminofén, vancomicina, omeprazol, lovastatina, ácido acetilsalicílico, fluconazol, por motivos de regulación de la acidez gástrica, analgésicos, antibióticos para controlar la acción de diversos microorganismos. También se encontraron anticonvulsivos como la carbamazepina, ácido valproico, clonazepam y lamotrigina, que pueden involucrarse en interacciones medicamentosas con la fenitoina, provocando algunas de las RAM. Esto se confirma, porque suelen modular la cantidad de fármaco que llega a los receptores e influir en sus procesos farmacocinéticos. Por ejemplo, la carbamazepina, estimula el metabolismo de la fenitoina y causa una disminución en su concentración (28).

5.1.4 Clasificación terapéutica

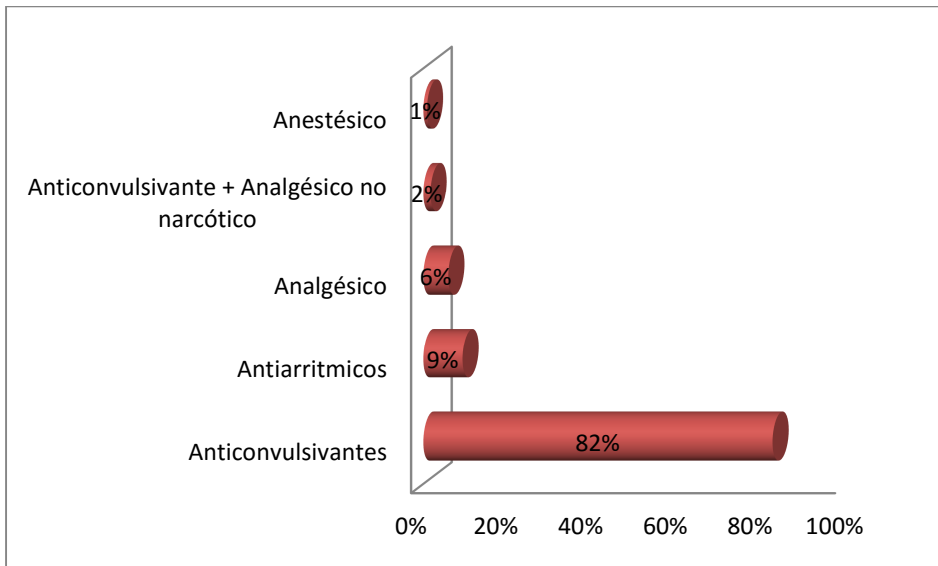
La clasificación terapéutica corresponde a Anticonvulsivante y en algunos casos se observa que el tratamiento en cada paciente fue de tres medicamentos anticonvulsivos, también se consideró administrar la fenitoina como antiaritmico (aunque en la actualidad no se utiliza para ello, exceptuando en algunos casos).

Tabla 16. Clasificación Terapéutica

Clasificación Terapéutica	Cuenta
Anticonvulsivante	98
Antiaritmico	11
Analgésico	7
Anticonvulsivante + Analgésico no narcótico	2
Anestésico	1

Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

Gráfica 5. Clasificación Terapéutica



Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

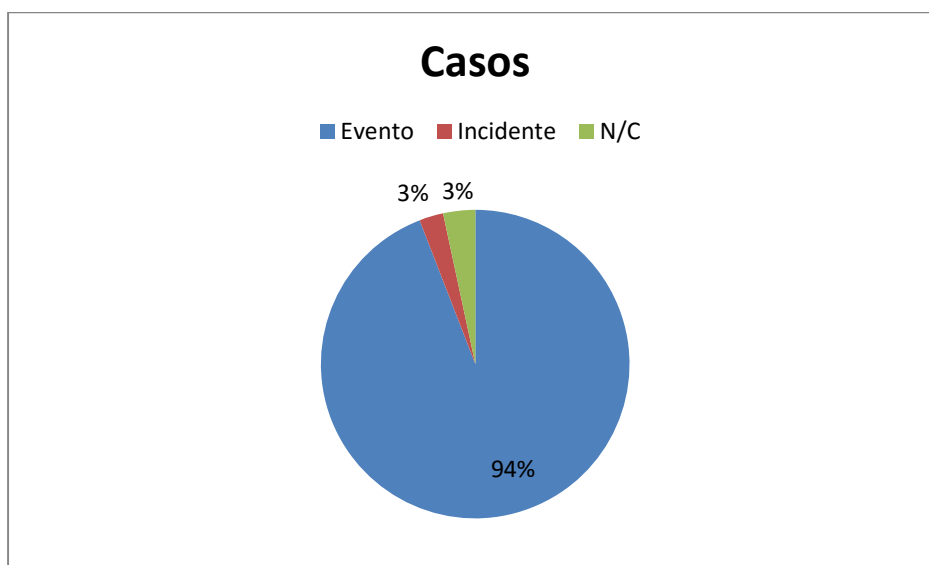
5.1.5 Tipo de caso

Tabla 17. Tipo de caso

TIPO DE CASO	NÚMERO DE REPORTE
Evento	112
Incidente	3
N/C	4

Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

Gráfica 6. Tipo de caso



Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

En la gráfica N. 6 se puede observar que el tipo de caso reportado corresponde en su mayoría a un Evento, es decir que se produjo un daño involuntario a los pacientes sometidos a una intervención y es evidente, en este mediante la observación de las reacciones adversas presentadas. Por otra parte, se presentaron tres Incidentes, siendo estos los sucesos presentados en la atención a un paciente, sin generarle daño, normalmente se le atribuye a fallas en los procesos. En estos reportes se encontró que no había disponibilidad del medicamento en casos de urgencia, lo que va a impedir que haya un control adecuado de las crisis convulsivas y el paciente estará en riesgo. También se encontraron reportes como No Clasificables (3%), debido a que en estos no se consignó la información referente al diagnóstico principal, ni la descripción de la reacción adversa.

5.1.6 Clasificación por la Terminología de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud (WHOART)

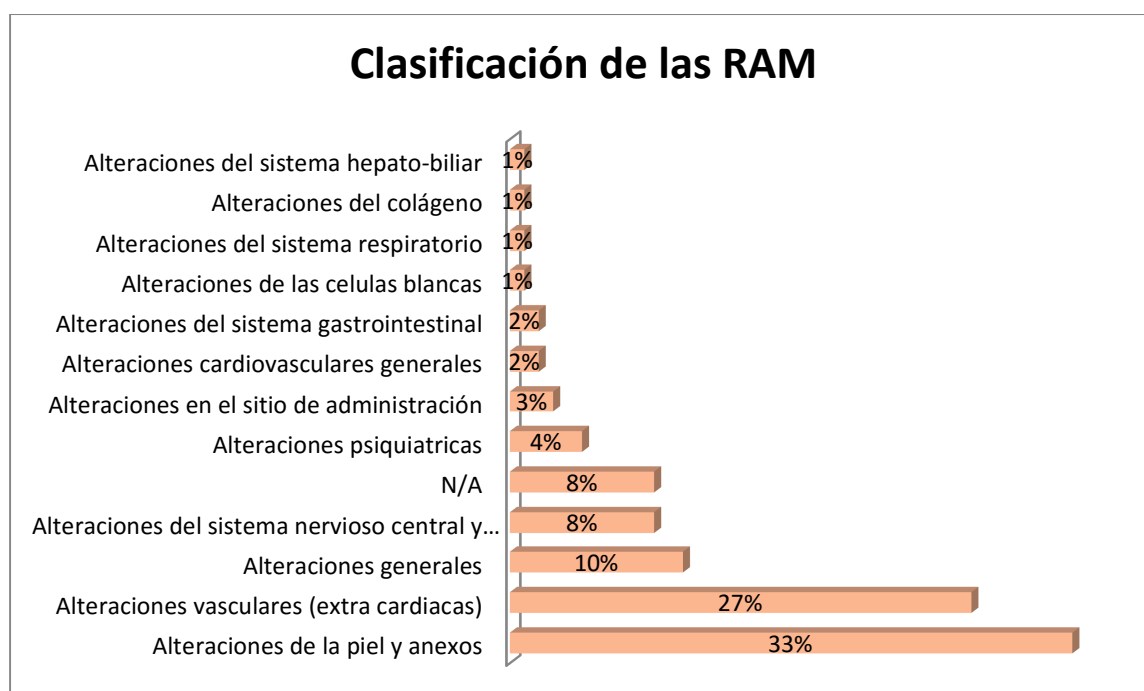
Tabla 18. Clase sistema/órgano WHOART

Clase WHOART	Reportes	Porcentaje
Alteraciones de la piel y anexos	39	33%
Alteraciones vasculares (extra cardiacas)	32	27%
Alteraciones generales	12	10%

Alteraciones del sistema nervioso central y periférico	10	8%
N/A	10	8%
Alteraciones psiquiátricas	5	4%
Alteraciones en el sitio de administración	3	3%
Alteraciones cardiovasculares generales	2	2%
Alteraciones del sistema gastrointestinal	2	2%
Alteraciones de las células blancas	1	1%
Alteraciones del sistema respiratorio	1	1%
Alteraciones del colágeno	1	1%
Alteraciones del sistema hepato-biliar	1	1%

Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

Gráfica 7. Porcentaje de las alteraciones sistema/órgano



Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

De los 119 reportes del Programa Distrital de Farmacovigilancia respecto al uso de Fenitoina entre

los años 2008 a 2015, las reacciones adversas fueron clasificadas con la terminología de la Organización Mundial de la Salud (WHOART) y se encontró que la piel es el sistema orgánico más afectado con un 33% (ver gráfica 7), que incluye la erupción cutánea principalmente (ver gráfica 7.1).

Las reacciones cutáneas pueden ser generadas por medicamentos anticonvulsivantes. Pueden empezar con reacciones cutáneas comunes como prurito, exantema y urticaria, posteriormente se pueden observar reacciones cutáneas severas que comprometen la vida del paciente, tales son el Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrolisis Epidérmica Tóxica. En los casos obtenidos se evidencia una administración conjuntamente con ácido valproico, carbamazepina y lamotrigina, aumentando el riesgo de presentarlas (29).

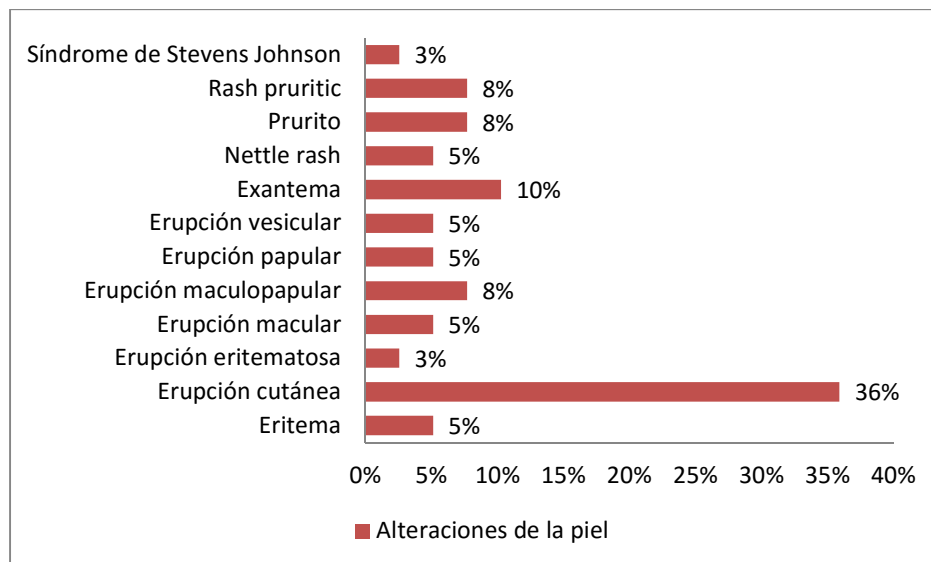
Estas reacciones adversas se pueden atribuir a reacciones de hipersensibilidad con una fisiopatología compleja, debida posiblemente a los metabolitos reactivos areno-óxidos formados tras la oxidación de los antiepilépticos en el proceso de biotransformación por el sistema del citocromo P-450. Una hipótesis indica que existiría un desequilibrio entre la formación y detoxificación de los metabolitos. Por ejemplo, en algunas personas la enzima epóxido-hidrolasa que permite la detoxificación, podría tener baja actividad y por ende, se producirá un aumento de los metabolitos reactivos capaces de unirse irreversiblemente a las proteínas endógenas y desencadenar la respuesta inmune nociva o citotoxicidad (30).

5.1.7 Subclasificación WHOART

Tabla 18.1. Alteraciones de la piel y anexos

Subgrupo	Número de casos
Eritema	2
Erupción cutánea	14
Erupción eritematosa	1
Erupción macular	2
Erupción maculopapular	3
Erupción papular	2
Erupción vesicular	2
Exantema	4
Nettle rash	2
Prurito	3
Rash pruritic	3
Síndrome de Stevens Johnson	1

Gráfica 7.1 Reacciones Adversas en sistema/órgano Piel



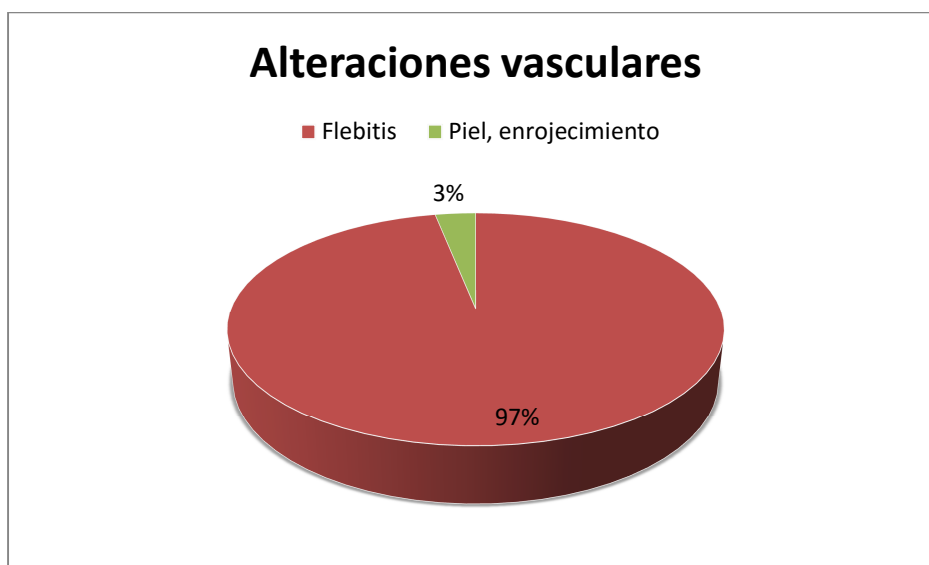
Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

Tabla 18.2 Alteraciones vasculares (extra cardiacas)

Subgrupo	Número de casos
Flebitis	31
Piel, enrojecimiento	1

Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

Gráfica 7.2 Reacciones adversas como alteración vascular



Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

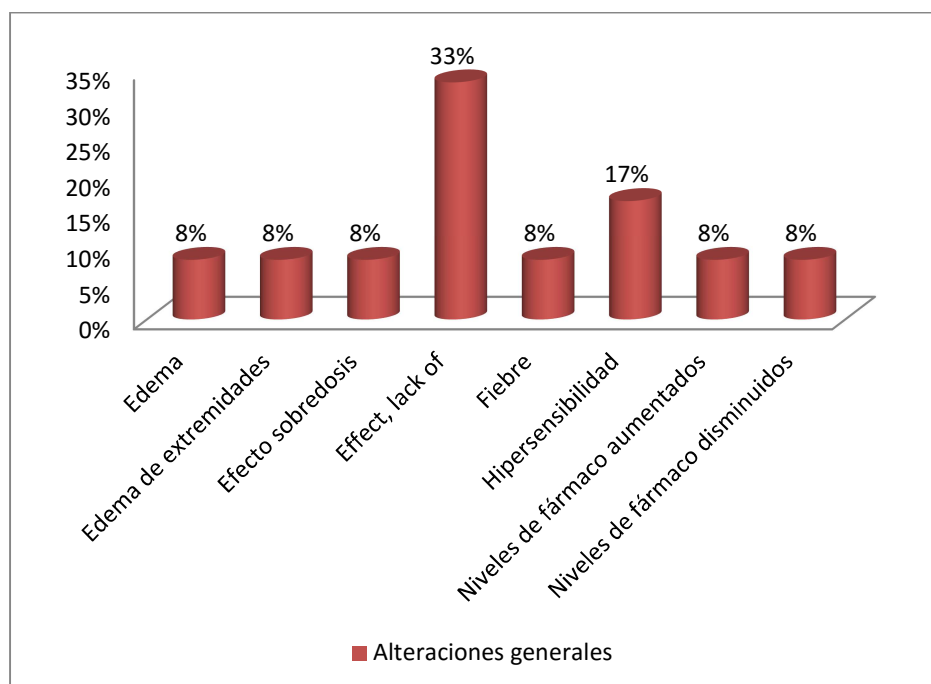
Le sigue en orden de presentación las alteraciones vasculares con un 27%. Se reportó como reacción adversa a la flebitis en el mayor número de casos (ver Tabla 15.2) y enrojecimiento de la piel. En estos casos, la flebitis se cataloga como una flebitis química, la cual puede ser causada por los fármacos o líquidos irritantes muy ácidos o muy alcalinos (con pH mayor a 9 o menor a 5) y por soluciones hipertónicas con Osmolaridad mayor a 500 mOsm/L (31). Uno de los factores que influyen en la ocurrencia de este evento es la velocidad de infusión. En los reportes no especifican esta velocidad, sin embargo, la flebitis descrita como evento adverso, puede asociarse a una inadecuada velocidad de administración superior a 50 mg/min (32). Otra razón por la cual se presentan estas alteraciones, posiblemente no se deba únicamente al principio activo fenitoina, sino también su vehículo que es altamente alcalino (pH 12) y es poco soluble a un pH neutro. El propilenglicol y el etanol se añaden a la fenitoina y su vehículo (hidróxido de sodio) para mejorar la solubilidad, pero estos compuestos son altamente irritantes en los tejidos, lo que puede resultar en una necrosis si hay extravasación del medicamento. Esto lo corrobora un estudio realizado en 22 pacientes con monitoreo de 100 dosis separadas de fenitoina durante un periodo de estudio de 10 meses, en donde aproximadamente el 25% de estos presentaron un evento adverso relacionado con la infusión de fenitoina, incluyendo la extravasación e infiltración cutánea (33).

Tabla 18.3 Alteraciones generales

Subgrupo	Número de casos
Edema	1
Edema de extremidades	1
Efecto sobredosis	1
Effect, lack of	4
Fiebre	1
Hipersensibilidad	2
Niveles de fármaco aumentados	1
Niveles de fármaco disminuidos	1

Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

Gráfica 7.3 Subclasificación WHOART de las alteraciones generales



Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

En cuanto a las alteraciones generales, que en la mayoría de los casos se presentó la Falta de efecto, ya que los horarios de administración de la fenitoina no fueron adecuados para que el medicamento inhibiera las convulsiones. Por ejemplo en un paciente se dejó de administrar por 12 horas el medicamento, lo que contribuye a una disminución de las concentraciones plasmáticas del mismo. Es importante mencionar que la fenitoina es un fármaco de estrecho margen terapéutico. Los fármacos de estrecho margen terapéutico son aquellos que con pequeñas variaciones en sus

concentraciones plasmáticas pueden generar fallas terapéuticas por concentraciones sub-terapéuticas o reacciones adversas por concentraciones supra-terapéuticas (34). Por tal razón los niveles séricos clínicamente deben estar generalmente entre 10 mcg a 20 mcg/mL y se requiere de 7 a 10 días para alcanzar un estado de equilibrio de estas concentraciones.

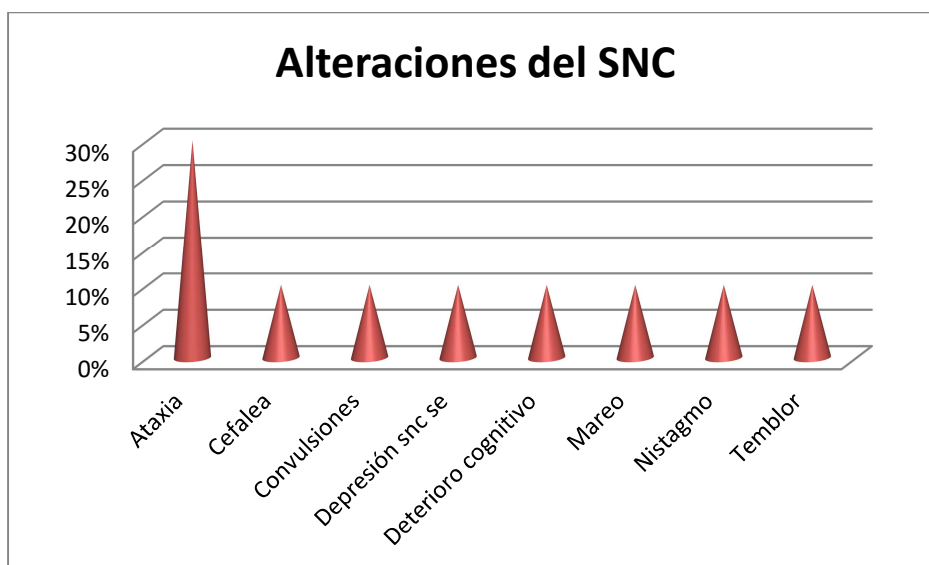
Otra de las razones importantes para un medicamento mantenga su efecto en el tiempo es que el paciente logre una adherencia al tratamiento de la epilepsia considerando a esta patología como crónica. En estos casos, es imprescindible una buena comunicación entre el farmacéutico y el paciente, o mejor aún, entre el farmacéutico y la familia del paciente. Esta última actuará como un acompañamiento y será el apoyo del médico para que la persona con su estado, cumpla de manera efectiva los tratamientos.

Tabla 18.4 Alteraciones del sistema nervioso central y periférico

Subgrupo	Número de casos
Ataxia	3
Cefalea	1
Convulsiones	1
Depresión snc se	1
Deterioro cognitivo	1
Mareo	1
Nistagmo	1
Temblor	1

Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaría Distrital de Salud (2008-2015)

Gráfica 7.4 Subclasificación de las alteraciones en el sistema nervioso central



Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

La ataxia es una de las principales reacciones adversas relacionada con la dosis del medicamento, la cual afecta el movimiento de algunas partes del cuerpo incluyendo el cuello y las extremidades. Normalmente la fenitoina está dosificada por vía oral en Adultos como 20 mg/kg (3 veces/día) como dosis inicial o 300 mg (2 veces/día) y en Niños una dosis inicial de 6 a 10 mg/kg (2 veces/día). Dentro de los reportes analizados, se encontró un caso en el cual un paciente pediátrico recibió 1,5 mL cada 8 horas de una suspensión oral de Fenitoina (125 mg/5 mL), lo que equivale a 112,5 mg en el día, representa una dosis superior a la normal y las manifestaciones clínicas como la ataxia se presenta con niveles supra-terapéuticos. De otra manera, en los reportes se observan medicamentos como el ácido valproico que administrado conjuntamente, puede influenciar en los niveles de Fenitoina. El ácido valproico desplaza a la fenitoina de su unión con la albumina (23). Este desplazamiento puede causar un incremento transitorio del fármaco libre (26).

5.1.8 Gravedad de los RAM

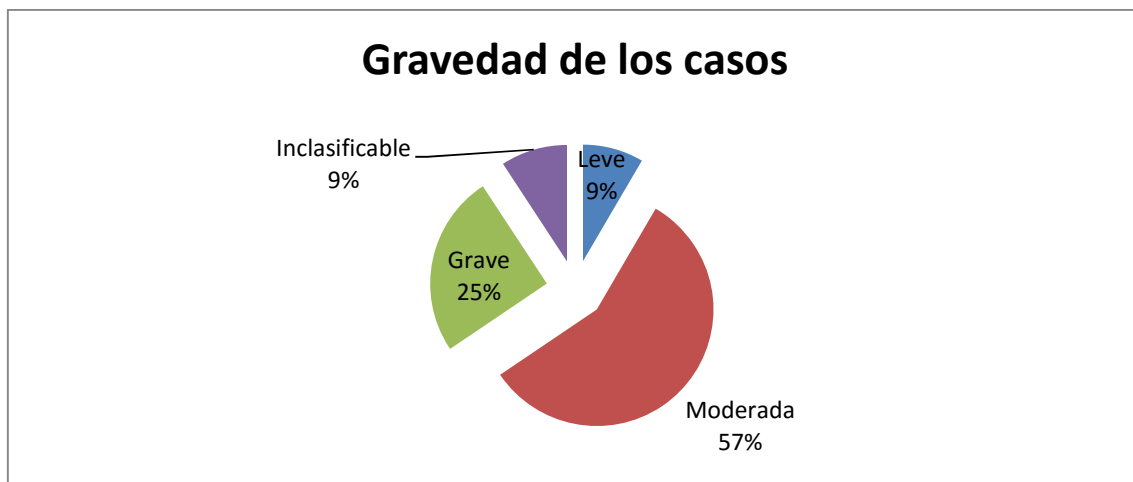
Tabla 19. Gravedad de las RAM

Gravedad	Número de pacientes	Porcentaje
Leve	10	8%
Moderada	68	57%
Grave	30	25%

Inclasificable	11	9%
----------------	----	----

Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

Gráfica 8. Gravedad en los casos



Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

La gravedad de los reportes encontrados en la base de datos, demuestra en mayor tendencia, por encima de un 50% que son de una gravedad moderada, interfieren con la actividad habitual del paciente y es necesaria la intervención del personal de salud que en algunos casos (22 reportados) suspendieron el medicamento para que desapareciera la reacción y en otros 31 casos no suspendieron el medicamento pero utilizaron medidas terapéuticas para revertir la reacción. Seguido de una categoría Grave con el 25% en el cual las reacciones más frecuentes fueron las de piel como el Síndrome de Stevens Johnson, Hepatitis tóxica y Falla respiratoria. Aunque en la base de datos no se declara cierta información, estas pueden prolongar la estancia hospitalaria de un paciente o provocar su fallecimiento si no se toman medidas rápidamente. Finalmente se observaron las dos últimas variables, iniciando con un 9% de reacciones adversas leves, entre las cuales se encuentran las erupciones cutáneas localizadas que no requirieron ninguna medida terapéutica importante ni la suspensión del tratamiento. La categoría "Inclasificable" con un 9% debido a la falta de datos o base informática indispensable para evaluar la gravedad de cada caso, requiriéndose el diagnóstico principal y reacción del paciente que no fueron diligenciados.

5.1.9 Causalidad de las RAM por fenitoina

Es conveniente evaluar la probabilidad de que el fármaco sospechoso sea la causa de la Reacción Adversa, para ello se menciona el método o algoritmo de Naranjo que se usó para los 119 casos reportados entre el 2008 y 2015:

Tabla 20. Causalidad de las RAM

CAUSALIDAD	NÚMERO DE CASOS
Definida	4
Probable	65
Posible	30
Dudosa	10

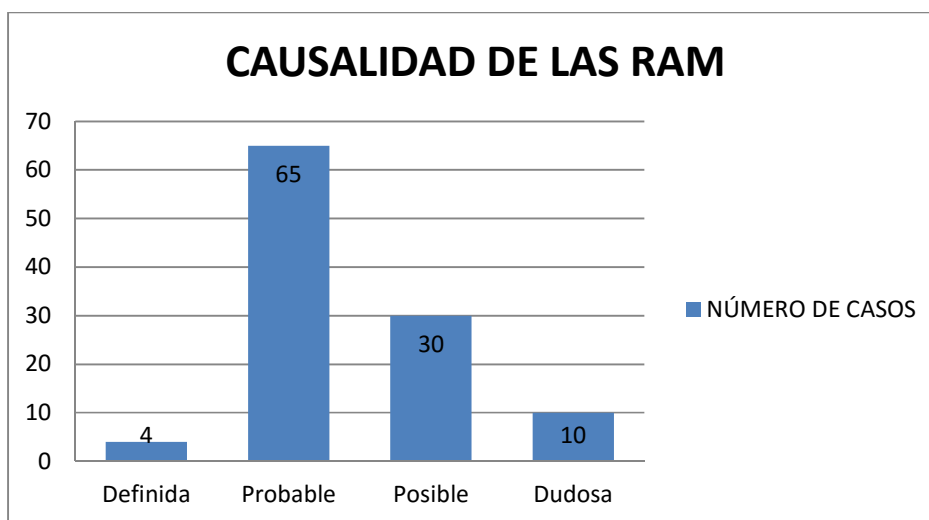
Tabla 21. Causalidad por fallo terapéutico

Dentro de los casos analizados, se clasificaron algunos fallos inesperados de la terapia, de acuerdo al algoritmo del CIMUN (Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional):

CAUSALIDAD	NÚMERO DE CASOS
Posiblemente asociada a un problema biofarmacéutico (calidad)	1
Posiblemente asociado al uso inadecuado del medicamento	3
Posiblemente es la efectividad de la intervención	1
No aplica	5

La mayoría de los eventos que se reportaron, se clasificaron como probables, es decir, que estos se encuentran documentados como reacciones adversas asociadas al uso de fenitoina.

Gráfica 9. Causalidad según Algoritmo de Naranjo



Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

El 55% de los pacientes (causalidad) estuvieron expuestos al medicamento, sin embargo, al suspenderlo desaparece el evento adverso y no vuelve a presentarse, generándose una mejoría clínica razonable y las reacciones adversas presentadas no estaban relacionadas con la enfermedad de base ni por la administración de otros medicamentos. Un estudio realizado en Barranquilla por el Programa de Farmacovigilancia de dicha ciudad en el año 2006 apoya este resultado, en el cual un medicamento anticonvulsivante como lo es el Ácido Valproico estuvo involucrado en la aparición de las RAM y se obtuvo un 69,7% con causalidad “probable”, 21,4% como “posible”, 7,5% como “definida” y un 1,4% como “dudosa” (35). Una de las razones para catalogar a los Eventos Adversos a Medicamentos como Definitivos o Probables, es necesario documentar la reaparición de la RAM al momento de una reexposición (en la primera categoría), mientras que en la segunda no se requiere información de reexposición (11). En este trabajo se catalogaron 4 casos con causalidad definida, que representa un 3% con reexposición al medicamento y reaparición del evento. En la base de datos no se encontraron eventos definitivos farmacológicamente como los trastornos óseos y la ideación suicida con el uso prolongado de antiepilépticos como la Fenitoina.

También se presentaron reacciones adversas con causalidad “posible”, un 25% de los pacientes, de los cuales se puede explicar que existen causas alternativas al fármaco que pudieron intervenir en la aparición de las mismas, porque en la mayoría de estos se encontró una paciente gestante y diversos pacientes geriátricos, estados que interfieren en los procesos farmacocinéticos de un medicamento. Aparte de interferir en estos procesos, la mayor preocupación es el daño que ocasionaría en una próxima generación. Por ejemplo, la fenitoina administrada en el embarazo, puede generar un retraso en el crecimiento del feto (23).

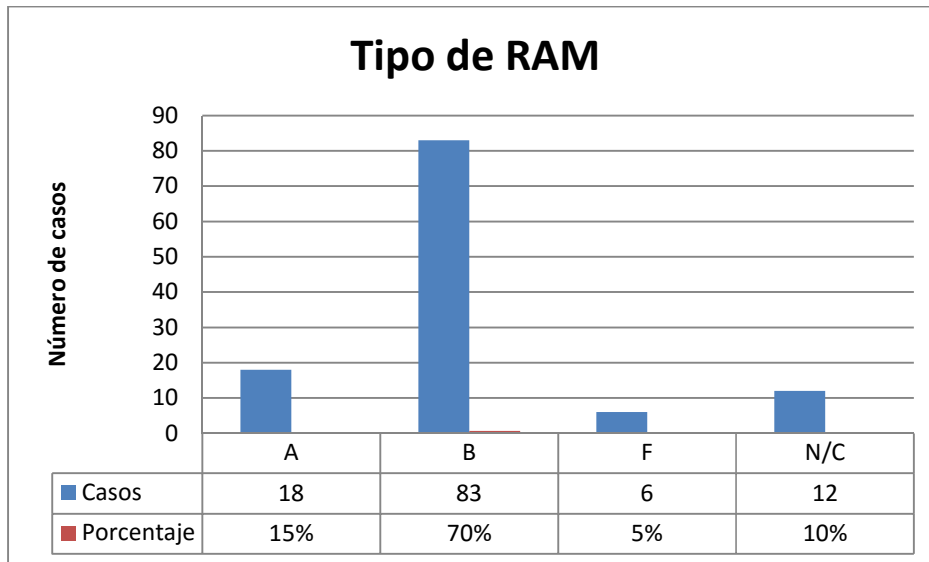
5.1.10 Tipo de Reacción Adversa

Tabla 22. Clasificación según el tipo de Reacción Adversa

Tipo	Número de pacientes
A	18
B	83

F	6
N/C	12

Gráfica 10. Tipo de RAM



Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

Según el mecanismo de producción de la RAM, se obtuvo un 15% de reacciones tipo A. Estas son predecibles y son consecuencia de la acción farmacológica del medicamento. Se encontraron varias como la somnolencia, ataxia, nistagmo y gastritis que son reacciones adversas dosis – dependientes que son observables con niveles superiores a 20 mg/L del medicamento (32). Esto no difiere de lo reportado en la literatura.

Las reacciones de tipo B (Bizarro) corresponden al 70% y son reacciones raras, imprevisibles, suelen ser más graves que las anteriores. En este grupo se encontraron reacciones tales como erupción cutánea, exantema, prurito y algunas más graves como el Síndrome de Stevens Johnson. Como se menciona anteriormente, estas reacciones se pueden atribuir a una hipersensibilidad con fisiopatología compleja, donde intervienen los metabolitos reactivos sistémicos (intermediarios del óxido de areno – anillos aromáticos) formados tras la oxidación del antiepiléptico por el sistema de enzimas del citocromo P450 y pueden unirse a las proteínas endógenas, desencadenando una respuesta inmune nociva.

Finalmente, en menor medida se observa un 5% de las reacciones clasificadas como tipo F. Esto se realiza de acuerdo al algoritmo del Centro de Información de Medicamentos (CIMUN). En la base de datos se encontraron fallos terapéuticos Posiblemente asociados al uso inadecuado, debido a que la fenitoina es un medicamento de índice terapéutico estrecho y a causas que alteran la farmacocinética como la interacción con el ácido valproico, también se encontró un reporte Posiblemente asociado a un problema biofarmacéutico (calidad), ya que se cambió de marca pero no se disponía de los estudios de biodisponibilidad.

5.1.11 Interacciones medicamentosas relevantes

En la base de datos del Programa Distrital de Farmacovigilancia (2008 - 2015) se evidenció la administración concomitante de fenitoina con otros fármacos. Algunos reportes indicaron la prescripción de amiodarona, fluconazol y omeprazol, los cuales aumentan los niveles de fenitoina. El ácido valproico la desplaza de la albúmina, el fenobarbital puede aumentar los niveles inicialmente y disminuirlos en tratamientos crónicos. La carbamazepina y el fenobarbital disminuyen su concentración sérica (32).

Tabla 23. Interacciones de mayor relevancia (combinación de antiepilépticos)

En la siguiente tabla se observa la cantidad de casos en los cuales se administra de forma concomitante Fenitoina y otros medicamentos.

Medicamento	Número de casos	Efecto
Ácido Valproico	4	Desplaza a la Fenitoina de su sitio de unión y aumenta la cantidad de fármaco libre
Carbamazepina	3	Disminuye la concentración
Fenobarbital	1	Disminuye la concentración
Lamotrigina	1	La Fenitoina aumenta la concentración de este medicamento

Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaria Distrital de Salud (2008-2015)

De los reportes recibidos, solo se notifican 7 pacientes a los cuales se les administró Fenitoina por vía intravenosa, frente a 3 pacientes con tratamiento por vía oral, es decir, que la mayoría de los casos no contaron con esta información importante.

ESTRATEGIA PARA LA PREVENCIÓN Y VIGILANCIA DE LOS EVENTOS ADVERSOS

Una de las dificultades que tiene el Programa Distrital de Farmacovigilancia es su estancamiento como vigilancia rutinaria, por tal razón se deben plantear estrategias de vigilancia activa, tales como el seguimiento farmacoterapéutico, la atención farmacéutica, entre otros (11). La Farmacovigilancia y la Política de Seguridad del paciente están relacionadas y tienen un objetivo en común: La gestión del riesgo, que consiste en aplicar instrumentos o estrategias para impedir, reducir y prever riesgos que desencadenen los errores.

Actualmente, se puede mencionar que en algunas Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) por problemas económicos y por ende, procesos de adquisición incompletos generan un desabastecimiento de los productos farmacéuticos que requieren los pacientes. Estos pacientes al no recibir su medicación en dichas instituciones, en su mayoría acuden a otros establecimientos farmacéuticos como las Droguerías para comprar su tratamiento. Las Droguerías como establecimientos farmacéuticos, también poseen la responsabilidad de trabajar en pro de la farmacovigilancia, de reportar cualquier caso de sospecha de reacción adversa y problemas relacionados con medicamentos, y lo más importante, de establecer mecanismos que prevengan estos eventos adversos. Esto lo confirma el estudio del PDFV de Bogotá realizado entre los años 2007 a 2012 y en el cual se obtiene que la mayoría de reportes (99%) se recibió de las IPS, el restante corresponde a los establecimientos farmacéuticos distribuidores y la comunidad general. Lo que implica que el mayor reto para los programas de farmacovigilancia en distintas ciudades, sea incluir como reportantes a toda la comunidad en general (11).

El problema que se observa en este trabajo es el subregistro de los eventos adversos, debido a que la prevalencia de la epilepsia en Colombia es de 11,3 por cada 1000 habitantes y teniendo en cuenta que Bogotá es una de las ciudades más pobladas del país, para el 2015 contaría con aproximadamente 7.878.783 de personas (según Censo 2005-2020), es decir aproximadamente 89.030 personas con epilepsia que podrían estar expuestos a fármacos anticonvulsivos como la Fenitoina, siendo este uno de los de primera elección para esta enfermedad. La escasa cantidad de reportes obtenidos en los años 2008 al 2015 (119 casos), constituye un problema de subnotificación.

Para prevenir los eventos adversos en un establecimiento farmacéutico como la Droguería, es relevante tener precaución con medicamentos de aspecto y nombres parecidos. En el caso de la fenitoina particularmente existen otros fármacos con nombre similar como la fenelzina (antidepresivo), fenilefrina (midriático), feniramina (antihistamínico tópico), fenoverina (antiespasmódico), entre otros. Para ello, se debe verificar mínimo 3 veces con la lectura de la prescripción médica y el medicamento en la mano, si no se entiende la letra, no dispensar, así se evitarán errores. Otra estrategia que se puede implementar en el establecimiento es Identificar a los pacientes, si el establecimiento farmacéutico está autorizado para realizar atención farmacéutica o si el director técnico es el Químico Farmacéutico, se podría hacer mediante manillas de plástico identificando al paciente y su diagnóstico, así como los fármacos a los cuales resulta alérgico, de la siguiente manera:

COLOR AMARILLO: Niños

Nombre del establecimiento:	
Identificación del paciente (Nombre y C.C):	
Diagnóstico principal:	
Alergia a medicamentos:	

COLOR ROJO: Crónicos

Nombre del establecimiento:	
Identificación del paciente (Nombre y C.C):	
Diagnóstico principal:	
Alergia a medicamentos:	

COLOR VERDE: Polimedicados

Nombre del establecimiento:	
Identificación del paciente (Nombre y C.C):	
Diagnóstico principal:	
Alergia a medicamentos:	

En el caso de la epilepsia, es considerada una enfermedad crónica según la Organización Mundial de la Salud. La mayoría de los pacientes son Polimedicados, en especial los geriátricos y los niños que tienen síndromes epilépticos cuando no funciona la monoterapia. Por lo cual se consideraría una estrategia aplicable.

Lo esencial para que se pueda aplicar cualquier método, es la existencia de una comunicación acertada entre el farmacéutico o el personal técnico y el paciente. Esta comunicación estará encaminada a saber el estado de salud actual de la persona y los cambios en su sintomatología o cambio de médico, es decir, las variaciones en su tratamiento.

Para la vigilancia de los eventos adversos luego de ocurridos y para contrarrestar la subnotificación, es necesario un abordaje al paciente a través de un test que permite descifrar que tanto conoce acerca de su tratamiento y que tanto lo cumple. Se denomina cuestionario de Berbés, que normalmente se utiliza en pacientes diabéticos Polimedicados, pero que se puede aplicar en pacientes con epilepsia, ya que la polimedicación en estos es frecuente (36):

CONOCIMIENTO DEL TRATAMIENTO

1. ¿Sabe para qué toma ese medicamento?
2. ¿Sabe cuánto debe tomar de ese medicamento?
3. ¿Sabe cómo debe tomar ese medicamento?
4. ¿Sabe hasta cuándo lo debe tomar?

En caso de RAM:

5. ¿Sabe cómo reconocerla?
6. ¿Sabe qué hacer en caso de que apareciera?

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

7. ¿En los últimos 10 días ha olvidado alguna vez tomar su medicamento?
8. ¿Toma el medicamento a las horas indicadas?
9. ¿Lo toma como se le indicó?

10. ¿Ha tomado alguna vez una dosis mayor o menor de la que se le ha indicado?
11. ¿Cuándo se siente mejor, deja de tomar su medicamento?

Lo ideal con este test es que el paciente conozca cómo funciona su tratamiento, se asegure de que lo cumple fácilmente, se sienta satisfecho con los resultados (es decir, una inhibición de las convulsiones), se sensibilice para reportar cualquier reacción adversa (si aparece) y tenga una mayor adherencia a los tratamientos.

6. CONCLUSIONES

- Con el presente trabajo, se lograron analizar las reacciones adversas por el uso de Fenitoina, encontrándose que durante el periodo objeto de estudio se recibieron 119 reportes, con 112 eventos adversos, 3 incidentes y 4 no clasificados.
- Las reacciones adversas por el uso de Fenitoina, afectaron en su mayoría el sistema orgánico de la piel, seguido de alteraciones vasculares y alteraciones del sistema nervioso central. Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia fueron Erupción cutánea, Flebitis, Falta de Efecto y Ataxia.
- La causalidad de los casos reportados fueron en su mayoría probables, es decir que los eventos presentados tienen relación causal como reacciones adversas asociadas al uso de Fenitoina.
- Se plantearon dos estrategias para la prevención y vigilancia de los eventos adversos, aplicables en los establecimientos farmacéuticos como las Droguerías con el fin de sensibilizar a la comunidad de reportar cualquier sospecha de reacción adversa.

7. RECOMENDACIONES


- Promover la creación de base de datos en los establecimientos farmacéuticos, en la cual se registren los eventos adversos que comuniquen los pacientes para posteriormente reportarlos al Programa Distrital de Farmacovigilancia. También incluir una capacitación a la comunidad general para el diligenciamiento del Formato Reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos.
- Capacitar a todos los actores del programa de Farmacovigilancia, incluyendo al personal de las clínicas u hospitales para que implementen mecanismos y prácticas que prevengan los eventos adversos.
- Tomar este estudio como punto de referencia para que los actores de la Atención en Salud, apliquen intervenciones de tipo psicosocial en el seguimiento farmacológico a los pacientes polimedicados, crónicos, polipatológicos y terminales. Esto con el fin de sensibilizar a cada uno para que informe de cualquier tipo de evento o incidente presentado y que se logre una adherencia a los tratamientos.
- Implementar Programas de Monitorización Farmacocinética en las Entidades de Salud para optimizar los esquemas de dosificación y alcanzar los niveles terapéuticos deseados.
- Invitar a todos los profesionales de la salud para que sigan fomentando la cultura de seguridad en los pacientes y no olviden que la farmacia es el centro del conocimiento del uso racional de los medicamentos. El farmacéutico es quien conoce bien la información, su deber es difundirla y transmitirla, en pro de un mejoramiento de la calidad de atención en salud a los pacientes, que tanto lo necesitan.

8. IMPACTO ESPERADO

La Política de Seguridad del paciente es el conjunto de procesos, instrumentos y metodologías científicamente probadas que propenden por minimizar el riesgo de sufrir un evento adverso en el proceso de atención en salud o de mitigar sus consecuencias. Para ello, la información debe ser difundida y estimular a los diferentes actores al desarrollo de mecanismos. Con este trabajo, se espera ampliar el conocimiento que se tiene en la actualidad sobre las reacciones adversas con el uso de fenitoina, forjar nuevos conceptos en las diferentes profesiones del área de la salud, ya que este estudio estuvo enfocado a evidenciar los diversos factores que generaron los acontecimientos adversos. Ser una base para futuros estudios de investigación en el campo de la Farmacovigilancia, teniendo en cuenta que los datos analizados sirvieron como herramienta para la creación de estrategias que permitan minimizar las Reacciones Adversas a Medicamentos, principalmente por Fenitoina, mejorando así la seguridad y calidad de vida del paciente.

9. ANEXOS

Anexo 1. Formato reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos – FOREAM

	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL - IVC		CONTROL	
	FORMATO REPORTE DE SOSPECHA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS - FOREAM			
	Código: IVC-VIG-FM026	Versión: 00	Fecha de Emisión: 01/04/2015	Página 56 de 62

1. ORIGEN DEL REPORTE										
Fecha de notificación			Departamento				Distrito / Municipio			
AAAA	MM	DD								
Institución			Servicio				Código de Habilitación			
2. INFORMACION DEL PACIENTE										
AAAA	MM	DD	C.C	C.E	T.I	R.C	M.S	SEXO	PESO (kg)	ESTATURA (cm)
								F		
								M		
Régimen de afiliación:			EPS:			Etnia:		Iniciales:		
Diagnósticos :										
3. INFORMACION DEL EVENTO ADVERSO AL MEDICAMENTO										
Fecha de Inicio del Evento Adverso			Evento adverso:							
AAAA	MM	DD								
DESCRIPCION DEL EVENTO ADVERSO:								Evolución (Marcar con una X)		
								<input type="checkbox"/> Recuperado sin secuelas <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> Aún sin recuperación		
								Seriedad (Marcar con X)		
								<input type="checkbox"/> Produjo o prolongó hospitalización <input type="checkbox"/> Malformación en recién nacido <input type="checkbox"/> Existió riesgo de muerte a causa de la reacción <input type="checkbox"/> Produjo la muerte (Fecha: _____) <input type="checkbox"/> Produjo discapacidad o incapacidad permanente a condición médica importante		
4. INFORMACION DE LOS MEDICAMENTOS - Registre todos los medicamentos utilizados y marque con una X en la columna "S", el (los) sospechoso(s)										
S	Medicamento (Denominación Común Internacional o Nombre genérico)	Dosis		Frecuencia	Vía de admón	Velocidad de Infusión	Motivo de prescripción	Fecha de inicio	Fecha de finalización	
		Cantidad	Unidad							

Información comercial del medicamento sospechoso										
Fabricante	Nombre de Marca			Registro sanitario			Lote	Fecha de vencimiento		
5. MANEJO DEL EVENTO Y DESENLACE										
Suspensión (Marcar con X)		Si	No	N/A	Re-exposición (Marcar con X)			Si	No	N/A
1. ¿El evento desapareció al suspender el medicamento?					1. ¿El evento reapareció al re-administrar al medicamento?					
2. ¿El evento desapareció o redujo su intensidad al reducir la dosis?					2. ¿El paciente ha presentado anteriormente reacción al medicamento?					
¿El evento desapareció con tratamiento farmacológico? SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> – Cual:										
6. ANÁLISIS DEL EVENTO										
Causalidad según Uppsala (Marcar con X)			Justificación del análisis de acuerdo a causalidad							
<input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Condicional/No clasificada <input type="checkbox"/> No evaluable/Inclasificable										
7. INFORMACIÓN DEL NOTIFICANTE PRIMARIO										
Notificante (nombre)					Profesión					
Dirección (Institución)			Teléfono			Correo Electrónico institucional				

(Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), 2015)

Anexo 2. Indicaciones y Contraindicaciones del Medicamento Fenitoina

INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • Primera elección para convulsiones parciales • Efectiva en convulsiones tónico-clónicas generalizadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueo auriculo ventricular • Porfiria • Embarazo (toxicidad fetal relacionada con niveles elevados)

(Instituto Neurológico de Colombia, 2015)

Anexo 3. Pieza comunicativa para la comunidad

¿Cómo reportar los eventos adversos a medicamentos?

Utilizar el formato de reporte de eventos adversos (FOREAM).

Diligenciar los siguientes datos:

1. Origen del reporte (fecha, departamento, municipio)
2. Información del paciente
3. Información del evento adverso al medicamento
4. Información de los medicamentos. Registre todos los medicamentos que utilice y especifique el medicamento sospechoso.

¿Qué es la Fenitoina?

Es un medicamento utilizado en el tratamiento de las convulsiones.

¿Cuál es la dosis por vía oral?

Adultos: 300 mg/día (Una tableta tres veces al día)
Niños: 6 – 10 mg/ 2 veces al día
Paciente geriátrico (mayor de 65 años): 200 mg/día (Una tableta dos veces al día)

¿Cuáles son las precauciones que debe tener en cuenta?

Antes de consumir Fenitoina, informe a su médico y farmacéutico si es alérgico al medicamento. Infórmele también que medicamentos con o sin prescripción médica está tomando o tiene provisto tomar.

REACCIONES ADVERSAS

Si usted presenta las siguientes reacciones, debe reportarlas:

- Nistagmus (movimiento involuntario de los ojos, de un lado a otro)
- Ataxia (dificultad de coordinación de los movimientos corporales)
- Mareo
- Estupor (asombro o estupefacción que impide a la persona hablar o reaccionar)
- Náuseas
- Epigastralgia (conocido como dolor en la boca del estómago)
- Hiperplasia gingival (aumento en el tamaño de las encías)

- Hirsutismo (desarrollo excesivo de vello, especialmente en la mujer)
- Prurito (irritación de la piel que provoca la necesidad de rascarse)
- Enrojecimiento de la piel
- Erupción cutánea (inflamación de la piel)
- Si tiene inquietudes sobre el llenado del formato, diríjase a su médico o al establecimiento farmacéutico (Droguería de confianza)
- No dude en informar. Usted no será sancionado por reportar este tipo de sucesos.
- "Errar es de humanos, un **EVENTO ADVERSO CAMBIA LA VIDA**, pero también es humano corregir, enmendar los errores y evitar que sucedan"

Anexo 4. Pieza comunicativa para el personal del establecimiento farmacéutico

Tenga en cuenta los siguientes factores que ocasionan los errores:

- **Inexperiencia:** Si va a realizar un procedimiento por primera vez (por ej. Inyectología), usted debe estar bajo la supervisión de un tutor.
- **Falta de información:** Es valioso tener todos los datos de identificación del paciente y tener por escrito el procedimiento a realizar.
- **Fatiga:** No es recomendable admitir turnos largos y dejarlo en menos de 24 horas seguidas.
- **Estrés, hambre y enfermedad.**
- **Idioma y factores culturales:** Tenga especial cuidado con pacientes que pertenezcan a algún grupo religioso. Maneje adecuadamente los casos, sin ofender a nadie. Es mejor remitirlos al médico directamente.

PRÁCTICAS PARA PREVENIR EVENTOS ADVERSOS EN EL ESTABLECIMIENTO FARMACÉUTICO

- **Tenga precaución con los medicamentos de aspecto y nombres parecidos:** verifique por lo menos 3 veces el nombre del medicamento en la prescripción y compare con el medicamento en físico.
- **Identifique al paciente**
- **Mantenga una buena comunicación:** asegúrese del estado de salud actual del paciente y los cambios recientes de su sintomatología.
- **Realice el procedimiento correcto en la parte del cuerpo correcto:** recuerde que la inyección intramuscular está permitida con fórmula médica, pero nunca la aplicación intravenosa.

- **Asegure la precisión de la medicación:** realice una lista completa acerca de la medicación que toma el paciente, actualícela cuantas veces sea necesario. Cerciórese de que el paciente o su familiar entienden perfectamente la dosis, cada cuanto tomarla y como debe tomarla. El paciente debe llevar la lista, tal vez con copia en el establecimiento. Con esta lista, el farmacéutico o el personal técnico/tecnológico se asegura de que los medicamentos son los que verdaderamente prescribió el médico y no los que refiere el paciente.
- **Use una sola vez los dispositivos médicos y fármacos para inyección.**
- **Mejore la higiene de manos para prevenir infecciones.**

NO OLVIDE NOTIFICAR CUALQUIER EVENTO O INCIDENTE.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carrizosa, J. (2008). Efectos cognitivos de los medicamentos antiepilépticos. *IATREIA*, 350-358. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v22n4/v22n4a04.pdf>
2. Garcia, L., Fournier, C., Dominguez, J. (2014). Epilepsia y cognición: el papel de los fármacos antiepilépticos. *Rev Neurología*, 537-542. Disponible en: <http://cdn.psyciencia.com/wp-content/uploads/2014/04/Epilepsia-y-Farmacos-Epilepticos.pdf>
3. Saldaña, A., Sanchez, J., Marquez, D., Guadalupe, A., Flores, S. (2013). Farmacogenética y metabolismo de fármacos antiepilépticos: Implicación de variantes genéticas en citocromos P450. *Revista Neurología*, 471-479. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/5609/bj090471.pdf>
4. Velez, A., Angela, G., Quintero, P., Palau, D., Ortiz, P. (2011). Caracterización de pacientes adultos mayores con epilepsia de dos hospitales de Bogotá. *Revista Ciencias de la Salud*, 259-269. Disponible en: <http://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/viewFile/1839/1655>
5. OMS. (2016). Epilepsia. Obtenido de Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>
6. Vargas, C., Vacca, C., Simbaqueba, J. (2012). Psychosocial Factors in the pharmaceutical care of people with Epilepsy at Colombia. *Rev. Vitae*, 270-279. Disponible en: <http://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/vitae/article/view/11006/12604>
7. Corral, L., Herrero, J., Falip, M., Aiguabella, Y. (2008). Estatus epiléptico. *Rev. Med Intensiva*, 174-182. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/medinte/v32n4/puesta2.pdf>
8. Segura, O., Maldonado, C. (2003). Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. Grupo de Farmacovigilancia, Instituto Nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos, INVIMA. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C. *Revista Biomédica*. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/843/84323405/>
9. Rojas, C., Mendez, L., Arab, J., Barrera, F., Soza, A., Nervi, F., Riquelme, A. (2010). Síndrome de Dress. Eritema cutáneo, fiebre y hepatitis asociado a lamotrigina. Reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Gastroenterol. Latinoam*, 357-362. Disponible en: <http://hepatitis.cl/wp-content/uploads/2012/08/2010-11-S%C3%ADndrome-de-Dress-Eritema-cut%C3%A1neo-fiebre-y-hepatitis-asociado-a-lamotrigina-Reporte-de-dos-casos-y-revisi%C3%B3n-de-la-literatura.pdf>
10. Bermúdez, I., Real, N., Acosta, J., Rodríguez, A. (1999). Farmacovigilancia intensiva en pacientes adultos y pediátricos. *Revista Cubana Farm*, 111-115. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v33n2/far05299.pdf>
11. Sabogal, S., Díaz, E., & Espinosa, I. (2013). Fundamentos de Farmacovigilancia. Bogotá. Disponible en: http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS_FARMACOVIG.pdf

12. Armijo, J., González, M. Estudios de seguridad de medicamentos: métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. Disponible en: <http://autismodiario.org/wp-content/uploads/2013/10/Ensayo-cl%C3%ADnico-Reacciones-adversas.pdf>
13. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. (2010). Buenas prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington, D.C. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&qid=33513&lang=es
14. Carrizosa, J. (2007). Prevalencia, incidencia y brecha terapéutica en la epilepsia. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180513858006>
15. Gómez, J., Bellas, P. (2011). Nueva clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE): ¿un paso en dirección equivocada? Servicio de Neurología. Hospital Universitario Xeral Cies. España. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/5209/bf090541.pdf>
16. Izquierdo, A. (2005). Crisis convulsivas. Concepto, clasificación y etiología. *Revista de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias*. Hospital Universitario d Guadalajara. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1334458>
17. Mcphee, S., Ganong, W. (2007). Fisiopatología médica: introducción a la medicina clínica. Editorial El Manual Moderno. México, D.F.
18. Kasper, D., Braunwald, E., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, L., Isselbacher, K. (2005). *Harrisons, Principios de Medicina Interna*. 16ª edición.
19. Serrano, P., Sánchez, J., Cañadillas, F., Galán, J., Moreno, V., Mercadé, J. (2009). Guía de práctica clínica de consenso d la Sociedad Andaluza de Epilepsia para el diagnóstico y tratamiento del paciente con una primera crisis epiléptica en situaciones de urgencia. *Rev Neurol*, 39-50. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/4801/bb010039.pdf>
20. Del Pozo, J., Hidalgo, M., De la Flor, J. (2011). *Pediatría Integral*. Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria: trastornos paroxísticos no epilépticos. Volumen XV. Número 9. Curso V.
21. Salas, M., Palomino, A. Trastornos paroxísticos no epilépticos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/trastornos_paroxisticos_no_epilepticos.pdf
22. Silbernagl, S., Lang, F. (2009). *Fisiopatología Texto y Atlas*. Editorial Médica Panamericana. 3ª edición. Madrid, España.
23. Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J. Moro, M., Portolés, A. (2008). *Velázquez Farmacología Básica y Clínica*. Editorial Médica Panamericana. 18ª edición. Madrid, España.
24. Vásquez, I., Macías, M., Herranz, I. (2003). Fenitoina: intoxicación paradójica; descripción

- de 4 casos. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. Madrid, España. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-fenitoina-intoxicacion-paradojica-descripcion-4-13118862>
25. Brunton, L. Goodman & Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. Undécima edición.
 26. Katzung, B., Masters, S., Trevor, A. Farmacología básica y clínica. Undécima edición. Editorial McGrawHill.
 27. Romero, R. Reacciones Adversas a Medicamentos en Mujeres. Manifestaciones estomatológicas y Farmacovigilancia. Facultad de Odontología. Montevideo, Uruguay.
 28. López, E., Bravo, J., Solis, H. (2005). Epilepsia y antiepilépticos de primera y segunda generación. Aspectos básicos útiles en la práctica clínica. *Revista de la Facultad de Medicina*. Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: <http://www.revistas.unam.mx/index.php/rfm/article/view/12883>
 29. Mullins, E., Guajardo, N., Fuenzalida, M., Clavero, F. (2011). Reacciones cutáneas adversas a anticonvulsivantes y estabilizadores del ánimo. Departamento de Dermatología Hospital del Salvador, Universidad de Chile. Disponible en: https://issuu.com/propulso/docs/dermatologia_vol_27_n_1-2011
 30. Durán, M., Danés, I. (2001). Síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos. Servicio de Farmacología. Fundación Catalana de Farmacología. Barcelona.
 31. Ochoa, R., Arroyo, G., Galindo, M., Hernández, G., Sánchez, J., Campos, E., Chávez, E. (2004). Recomendaciones específicas para Enfermería sobre el proceso de Terapia Endovenosa. Colegio Nacional de Enfermeras. Facultad de estudios superiores, Zaragoza.
 32. Flores, J. (1998). Farmacología Humana. Tercera Edición. Barcelona, España. Editorial Masson.
 33. Appleton, R., Gili, A. (2003). Los eventos adversos asociados con fenitoina intravenosa en niños: un estudio prospectivo. Departamento de Neurología y Farmacia. Liverpool, Inglaterra.
 34. Instituto de Salud Pública de Chile. (2014). Criterios para la evaluación de estudios de Bioequivalencia de productos que contienen fármacos de alta variabilidad o fármacos de estrecho margen terapéutico. Agencia Nacional de Medicamentos Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia.
 35. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA. (2013). Avances en la vigilancia y control de los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización-ESAVI. Farmaseguridad Vol 2 No. 8.
 36. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. (2010) Guía rápida de Atención Farmacéutica al paciente diabético. Plan Estratégico para el desarrollo de la Atención Farmacéutica.