

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, Decana de América)

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Departamento Académico de Microbiología y Parasitología

Cátedra de Salud Pública



"ENFERMEDADES INDUCIDAS POR DROGAS: ANEMIA APLÁSICA
ADQUIRIDA, HEPATITIS MEDICAMENTOSA Y GASTRITIS
HEMORRÁGICA EN EL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA
IRIGOYEN DE AGOSTO 1998 – DICIEMBRE 2001 "

Tesis Para Optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico

Br. Quispe Inga Juan Carlos
Br. Valencia Santos Miguel Angel

Asesora
Mg. QF. Jesús Rumiche Briceño

Lima – Perú
2002

SUMARIO

RESUMEN

SUMMARY

I INTRODUCCIÓN

II GENERALIDADES

2.1. ENFERMEDADES INDUCIDAS POR DROGAS	4
2.3. ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA	15
2.3. HEPATITIS MEDICAMENTOSA	22
2.4 GASTRITIS AGUDA HEMORRÁGICA	29

III PARTE EXPERIMENTAL

3.1 UNIVERSO MUESTREADO	32
3.2 MUESTRA	32
3.3 MATERIALES	33
3.4 METODOLOGÍA	33

IV RESULTADOS 36

V DISCUSIÓN 64

VI CONCLUSIONES 77

VII RECOMENDACIONES 78

VIII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 79

ANEXOS 88

RESUMEN

El presente es un estudio epidemiológico, descriptivo, retrospectivo de tipo deductivo que se realizó en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, perteneciente a EsSalud, Hospital de IV nivel de la seguridad social, comprendiendo el periodo entre agosto 1998 - octubre 2001, con el objetivo de establecer relación de causalidad entre medicamento administrado (causa) y la aparición de enfermedades (efecto) tales como: Anemia Aplásica Adquirida, Hepatitis Medicamentosa y Gastritis Hemorrágica.

Se trabajó con las historias clínicas de pacientes, en quienes se había diagnosticado las enfermedades comprendidas en el estudio; los pacientes pertenecían a los diferentes servicios del hospital. Los periodos de estudio fueron para: anemia aplásica adquirida de agosto de 1998 a agosto del 2001, hepatitis medicamentosa de enero de 1999 a octubre del 2001, y gastritis hemorrágica del 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2000.

El análisis deductivo se realizó mediante el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores. Los criterios considerados para establecer relación de causalidad entre agente etiológico (medicamento) y la enfermedad inducida fueron: Relación en el tiempo, entre la administración del medicamento sospechoso y la enfermedad inducida por drogas; la resolución favorable de los signos, síntomas y pruebas de laboratorio después del retiro del agente etiológico probable; los datos de laboratorio y exámenes clínicos que relacionen en el tiempo a la droga y la aparición de la enfermedad en estudio.

Se estudiaron 18 casos de anemia aplásica adquirida, la edad promedio fue de 26.7 años, el 27.8% fue inducido por drogas mientras otro 27.8% fue inducido por otro agente etiológico y el 50% de los casos presentaba una enfermedad concomitante. Se identificaron 15 casos de hepatitis medicamentosa, la edad promedio fue de 44 años, el 40 % estaban entre la edad de 40 – 50 años y el 93.3% de los casos presentaba otra enfermedad concomitante. Encontramos 41 casos de gastritis hemorrágica, la edad promedio fue de 63 años, el 31.7% estaban entre la edad de 70 – 80 años, el 48.8 % fue inducido por drogas mientras el 29.3% fue inducido por otra causa no medicamentosa, el 53.7 % presentaba otra enfermedad concomitante.

Se concluyó que el 27.8% de los casos de anemia aplásica y el 48.8% de los casos de gastritis hemorrágica tenían como agente etiológico probable a drogas, los agentes quimioterapicos con un 11.1% (5-fluorouracilo, doxorubicina, metotrexate) en anemia aplásica, los agentes antituberculosos con un 20.1% (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etionamida) en hepatitis medicamentosa y los AINES con un 29.3% (ibuprofeno, piroxicam) en Gastritis hemorrágica fueron los principales agentes etiológicos probables de estas enfermedades estudiadas.

Palabras clave: anemia, gastritis, hepatitis.

SUMMARY

This is an epidemiologic, descriptive, retrospective study of deductive type done in Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen of EsSalud, Hospital of fourth level of social security, in period from August 1998 to October 2001 and the objective is to establish relation between administered drug (cause) and apparition of illness (effect) such as: acquired aplastic anemia, hepatitis induced by drugs and hemorrhagic gastritis.

Clinic histories of patients with diagnostic of illness included in study were material of work; patients were of different services of hospital. Period of study was: for acquired aplastic anemia from August 1998 to August 2001, for hepatitis induced by drugs from January 1999 to October 2001, and for hemorrhagic gastritis from January 1 2000 to December 31 2000.

Deductive analysis was done with Karch and Lasagna's algorithm modified by Naranjo and collaborators. Criteria considered to establish relation of causality between etiologic agent (drug) and induced illness were: relation in time between administration of suspect drug and illness induced by drug; favorable remission of signs, symptoms and laboratory tests after quit suspect etiologic agent, laboratory tests and clinic surveys which were related in time drug with apparition of illness in study.

Eighteen cases of acquired aplastic anemia were studied, the average age was 26.7 years; the 27.8% was produced for drugs while other 27.8% was induced for other etiologic agent and 50% of cases showed a concomitant disease. 15 cases of hepatitis produced for drugs were identified, the average age was 44 years, the 40%, the 40% was between 40 50 and 93.3% of cases showed other concomitant disease.

41 cases of hemorrhagic gastritis were discovered, the average age was 63 year, the 31.7% was between 70 – 80 years; the 48.8% was produced for drugs while 29.3% was induced for other cause and 53.7% presented other concomitant disease.

41 cases of hemorrhagic gastritis were discovered, the average age was 63 year, the 31.7% was between 70 – 80 years; the 48.8% was produced for drugs while 29.3% was induced for other cause and 53.7% presented other concomitant disease.

Conclusion, the 27.7% of aplasic anemia cases and 48.8% of hemorrhagic gastritis cases were produced probably for drugs; the quimioterapic agents whit a 11.1% (5-fluorouracile, doxorubicin, metothrexate) in aplasic anemia; the antituberculosis agents with a 20.1% (isoniazida, rifampin, pyrazinamide, ethionamide) in hepatitis produced for drugs and the AINES with a 29.3% (ibuprofen, piroxicam) in hemorrhagic gastritis, which were the principal etiologic agents who produced probably the different studied diseases.

Cue words: anemia, gastritis, hepatitis.

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene importancia, porque aborda la aparición de ciertas enfermedades causadas como consecuencia de reacciones adversas a drogas, lo cual es un potencial problema en la salud de la población que las consume y cuando los médicos prescriben o recomiendan drogas. Los principios epidemiológicos se tienen que combinar con el juicio clínico, que puede ser de ayuda en esta situación.

Las reacciones adversas producidas por drogas son definidas como cualquier efecto nocivo e indeseado que ocurre en dosis de drogas utilizadas para prevención, diagnóstico o tratamiento. Las compañías farmacéuticas se esfuerzan por identificar el efecto adverso antes que se comercialice, pero sus estudios se realizan en un número limitado de sujetos seleccionados -una muestra- y por lo tanto, el rango completo de efectos adversos no es conocido. Por consiguiente desde que los efectos adversos, inducidos por drogas, más serios no se conocen antes de autorizar la comercialización del fármaco, la vigilancia y los estudios epidemiológicos post comercialización definitivamente son necesarios, aún cuando esto no resolverá el problema.(.41.)

En 1888, se describió el primer caso de **Anemia Aplásica** por ERLICH, quien refiere a una mujer de raza blanca de 21 años de edad, que presenta amenorrea, hemorragia retiniana, leucopenia y palidez intensa, que murió poco después de comenzar su enfermedad(.39.). Posteriormente se publicaron casos similares de esta enfermedad con cuadros clínicos idénticos(leucopenia, trombocitopenia y anemia intensa), que ocurría como consecuencia de la **exposición a productos tóxicos como benzol** (SANTENSON 1987). La anemia aplásica verdadera es un cuadro infrecuente, aproximadamente el 50 % de los casos son idéopáticos y ocurren con mayor frecuencia en adultos y adolescentes jóvenes(.55.). En el 50 % restante, la causa puede ser un agente químico (por ejemplo: Benceno, arsénico inorgánico), radiaciones o fármacos (por ejemplo: antineoplásicos, cloranfenicol, etc.)(.55.) . En muchos casos individuales se han implicado numerosos fármacos (por ejemplo: Antibióticos, fármacos antiinflamatorios, anticonvulsivantes). El principal efecto adverso del cloranfenicol, antibiótico de amplio espectro, se manifiesta en la médula ósea

(aplasia medular) y la incidencia es de 1 caso en unos 30 mil o más ciclos de tratamiento; el cuadro tóxico al parecer surge en individuos que reciben el fármaco por largo tiempo y sobre todo, los que estén expuestos a él en varias ocasiones(.34.). Otros agentes que pueden ser la causa de anemia aplásica son los fármacos antineoplásicos e inmunosupresores (antagonistas del ácido fólico, los agentes alquilantes, las antraciclinas y las nitrosureas, así como análogos de purina y pirinamina).

La hepatitis es un proceso inflamatorio y necrótico de las células hepáticas que puede ser producido por toxinas, virus, gran diversidad de medicamentos y agentes químicos. Es cada vez más frecuente el hallazgo de daño hepático inducido por medicamentos con presentación de una gama amplia de manifestaciones clínicas y bioquímicas, que van desde la simple elevación asintomática de las cifras de aminotransferasas hasta la presentación clínica de enfermedades como hepatitis aguda y necrosis hepática fulminante (.82.). Entre los múltiples efectos adversos de las medicaciones, la toxicosis hepática es una de las más frecuentes, y constituye el 5% de todas las reacciones registradas por fármacos. Los patrones clínicos y bioquímicos de la lesión pueden dar impresión de cualquier enfermedad hepática aguda o crónica (.53.)

La gastritis hemorrágica es un proceso relativamente frecuente, caracterizado por lesiones hemorrágicas a lo largo de la mucosa gástrica, debido a erosiones (que no sobrepasan la muscularis mucosae) (.24.). En general responden o son consecuencia de la ingesta de fármacos agresivos para la mucosa gástrica o de la agresión producida por alimentos, alcohol, infecciones o intoxicaciones. Los medicamentos más agresivos para la mucosa gástrica suelen estar entre los de mayor consumo habitual, como son los antiinflamatorios y el ácido acetilsalicílico (aspirina). Entre los primeros se distinguen dos clases: los no esteroideos y los corticoides. El consumo de ellos, ya sea por vía oral o a través de inyecciones, suele ser agresivo para el estómago, ocasionando gastritis agudas, úlceras y hemorragias por cualquiera de las causas previas(.34.).

Una ingesta copiosa de alcohol pueden ocasionar la aparición de una gastritis aguda. La ingestión de sustancias cáusticas, accidentales o con fines suicidas, son otras de las causas que provocan gastritis. Por último, algunas infecciones severas y algunas enfermedades

metabólicas pueden dar lugar a la aparición de gastritis. El estrés, de cualquier origen, si es lo suficientemente intenso, puede ser causa de gastritis aguda, muchas veces complicada con hemorragia(.34.).

Por ello el objetivo general del presente trabajo es establecer relación de causa - efecto entre la administración de fármacos y la aparición de enfermedades como Anemia Aplásica Adquirida, Hepatitis Medicamentosa y Gastritis Hemorrágica. Así también como objetivos específicos: Identificar los fármacos probables que pueden causar las enfermedades en estudio; la caracterización demográfica y los factores clínicos asociados con la identificación de las drogas como agente etiológico probable; Identificar otros agentes que pueden causar enfermedades como anemia aplásica y gastritis hemorrágica para compararlos con los medicamentos como agentes etiológicos probables.

GENERALIDADES

2.1 ENFERMEDADES INDUCIDAS POR DROGAS .-

Una enfermedad inducida por drogas es una reacción adversa.(.31.). Aunque muchas reacciones adversas a medicamentos son evitables, como aquellas asociadas con los errores de prescripción, muchas son inevitables. Cuanto más drogas se comercializan y cuanto más individuos consuman, las reacciones adversas continuarán aumentando probablemente. Por consiguiente, deben crearse mejores formas de acercamiento con el propósito de detectar, individuos que presentan enfermedades inducidas por drogas(.31.).

2.1.1 LA CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

La clasificación y caracterización de reacciones adversas a drogas puede ser difícil. Las definiciones como “el tóxico”, la reacción “alérgica” o “idiosincrásica” se usa a menudo, pero en muchos casos estos términos se confunden. La confusión proviene del hecho de que se conoce muy poco sobre mecanismos responsables de muchas reacciones adversas; sobre todo de aquellas que no se relacionan a las propiedades farmacológicas de la droga. Se agrega a la confusión, el hecho, de que farmacólogos, toxicólogos e inmunólogos usan a menudo terminologías diferentes.

En el año 1991, RAWLINS Y THOMPSON(.31.) crearon un esquema de clasificación que es el más frecuentemente usado en la actualidad. En el esquema mostrado en el tabla 2.1.1, las reacciones adversas se dividen en dos categorías: Reacciones que son comunes, predecibles y que puede ocurrir en cualquier individuo (TIPO A); y las reacciones que son raras, no predecibles, solo ocurrirá en los individuos susceptibles (TIPO B); aproximadamente el 80% de las reacciones adversas son del tipo A.

TABLA 2.1.1 CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A DROGAS.

REACCIONES DE TIPO A (*Predecibles, comunes y relacionados a la acción farmacológica de la droga*)

- *Toxicidad o dosis excesiva (Ej. Enfermedad hepática con altas dosis de paracetamol).*
- *Efecto colateral (Ej. Sedación por antihistamínicos).*
- *Efecto secundario (Ej. Desarrollo de una diarrea por la terapia antibiótica debido a la alteración de la flora gastrointestinal).*
- *Interacción de drogas (Ej. Toxicidad por teofilina en presencia de terapia de eritromicina).*

REACCIONES DE TIPO B (*No predecibles, no comunes y usualmente no relacionadas a la acción farmacológica de la droga*)

- *Intolerancia (Ej. Tinnitus por el uso de aspirina)*
- *Reacción idiosincrásica (Ej. desarrollo de anemia tras el uso de drogas antioxidantes con presencia de una deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa)*
- *Reacción de hipersensibilidad (inmunológica) (Ej. Anafilaxis tras la administración de penicilina)*
- *Reacción pseudo alérgica (no inmunológica) (Ej. Reacción a la solución de radiocontraste)*

De GRUCHALLA: Lancet, volumen 356 (9240) 28, 2000, 1505-1511 (.31.)

Las reacciones de **TIPO B** no son dosis dependientes y normalmente no se relaciona a las acciones farmacológicas de la droga, éstas a menudo se descubren en la etapa de post-comercialización. Se considera que el desarrollo de reacciones de este tipo se relacionan a factores medio ambientales y genéticos. Se incluye en esta categoría la intolerancia a un medicamento (Ej. Un efecto indeseable producido por las acciones farmacológicas de la droga a dosis terapéuticas o subterapéuticas); las reacciones idiosincrásicas (Ej. Reacciones atípicas que no son explicables en lo que se refiere a la acción farmacológica conocida de la droga); y las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (Ej. Reacciones adversas aberrantes que son el resultado del desarrollo de uno o más mecanismos inmunológicos). Los farmacólogos consideran que las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad son un tipo de reacción idiosincrásica ya que son imprevisibles, no están relacionadas con la dosis y ocurren en solo una pequeña proporción de la población (.66.). Por otro lado los inmunólogos tienden a separar las reacciones idiosincrásicas e inmunológicas de aquellas que son mediadas inmunologicamente. Para los propósitos de esta revisión, una reacción idiosincrásica se definirá como una respuesta atípica, no inmunológica a una droga que no se relaciona con su actividad farmacológica. Para reacciones idiosincrásicas que son conocidas o se presumen que son mediadas inmunologicamente, se usará el término alérgico o reacción de hipersensibilidad.

Se debe mencionar otros dos tipos de reacciones adversas:

Reacciones de **TIPO C**, asociadas con la terapia a largo plazo y se incluyen por ejemplo dependencia a las benzodiazepinas y nefrotoxicidad del analgésico estas son bien conocidas y pueden ser prevenidas.

Reacciones de **TIPO D** se refieren a los efectos teratogénicos de un carcinogénico. Esta reacción tarda en aparecer y son muy raras, desarrollan mutagenicidad.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser clasificadas en aquellas que son mediados por anticuerpos específicos a una droga y aquellas que son mediados por linfocitos T

específicos a una droga. (cuatro tipos específicos de reacción de hipersensibilidad han sido descritos por GELL y COOMBS (.14.) (la hipersensibilidad inmediata, citotoxicidad, complejo inmune e hipersensibilidad de tipo tardía), pero muchas reacciones adversas no encajan en cualquiera de estas categorías, a pesar de tener los rasgos consistentes a un mecanismo inmunológico, y la falta de información de este tipo de reacciones es debida al hecho que estas reacciones son raras, impredecibles y no reproducibles en modelos animales.

2.1.2 VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD INDUCIDA POR DROGAS

Se solicita a los médicos que evalúen la reacción adversa, mientras se desarrolla o después, cuando la evidencia clínica del evento se ha resuelto. Si el paciente está en medio de una reacción adversa; la historia clínica, los resultados de un examen físico y la información de laboratorio constituyen la información que se usara para encontrar la droga responsable, así como ayudará a elucidar cual es el tipo de reacción. En muchos casos sin embargo, la reacción adversa, ya se ha resuelto hace mucho tiempo y el médico no tiene la información objetiva para decidir si administrar o no la droga en cuestión. Incluso aquí la información más útil se puede obtener si se tiene una historia clínica detallada.

A continuación se muestra la información que debe obtenerse durante la valoración de un paciente que ha tenido un reacción adversa asociada a drogas.

Interrogantes a hacer cuando se valora a un paciente con sospecha de una reacción adversa por drogas

- *¿Hay alguna historia de reacción inducida por drogas? Si hay ¿cuáles son las características previas a la reacción?*
- *¿En que fase durante la terapia ocurrió la reacción adversa?*
- *La reacción en el tiempo ¿Qué drogas fueron tomadas por el paciente, y cual fue cada dosis?*
- *¿Tiene el paciente historia de exposición a cualquiera de estas drogas previamente?*
- *¿Con que otros problemas médicos esta el paciente?*
- *¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la reacción inducida por drogas y pueden estas manifestaciones ayudar a determinar cada droga que fue responsable para la aparición de la reacción adversa?*
- *¿Habría cualquier dato de laboratorio anormal que puede explicarse como una reacción inducida por drogas?*
- *¿Cuándo la droga fue discontinuada la reacción cesó?*

De GRUCHALLA: Lancet, volumen 356 (9240) 28, 2000, 1505-1511(.31.)

A veces es muy fácil encontrar la causa de una presunta reacción adversa inducida por droga, sobre todo si el paciente esta tomando una sola droga en ese momento. Sin embargo, en individuos que padecen varias enfermedades crónicas, como hipertensión, diabetes o enfermedad de la arteria coronaria y normalmente toman varios medicamentos podría ser difícil identificar la causa. La relación temporal entre la administración de la terapia y la aparición de la reacción adversa es muy útil. Una droga que se ha administrado durante varios años es improbable que pueda ser la causa de la reacción adversa. Otra consideración temporal es que al contrario de las reacciones de TIPO A, las reacciones de

hipersensibilidad inmunologicamente mediadas requieren de un periodo de sensibilización de varios días. Las reacciones de hipersensibilidad no ocurren a menudo durante el primer curso de la terapia, pero se presenta durante los cursos subsiguientes. Un cuadro confuso aparece cuando se presenta en los pacientes una reacción adversa a la primera dosis, parece ser clínicamente anafiláctica. Esto puede ser debido a que el paciente estuvo expuesto previamente a una droga o a un agente que provoco una reacción cruzada y había provocado la formación de anticuerpos Ig E droga específicos, o la reacción se pareció clínicamente a una anafilaxis pero por un mecanismo inmune que no estaba relacionado. Las reacciones de este último tipo (seudoalérgicas) puede ser causado por ejemplo, por medios de radiocontraste, agentes de bloqueo neuromuscular, opioides, coloides, expansores de volumen y algunos antibióticos (vancomicina).

Aproximadamente el 50 % de los casos del Síndrome de Stevens Jonson son inducidas por drogas y otro 50% por otros agentes. Entonces al evaluar a un paciente con el Síndrome de Stevens Jonson deben considerarse causas inducidas y no inducidas por drogas.

2.1.3 LA PRUEBA DIAGNOSTICA PARA LA ENFERMEDAD INDUCIDA POR DROGAS

Como se mencionó previamente, las reacciones adversas predecibles (TIPO A), se relacionan con propiedades farmacológicas de un agente y se describen bien en el perfil farmacológico de una droga, cuando se comercializa. Por lo contrario las reacciones (TIPO B) no son predecibles y son no comunes. Por estas razones, es deseable tener una prueba de diagnóstico que permita predecir si un sujeto está o no en riesgo de desarrollar una reacción adversa a una droga que será administrada. Las reacciones adversas idiosincrásicas y las reacciones debido a la intolerancia a la droga ocurrirá de nuevo, si la droga causante es readministrada.

Por consiguiente, las herramientas de diagnóstico sólo serán útiles para las reacciones de hipersensibilidad de aquellos que se presumen que son mediados inmunológicamente, las reacciones de TIPO B.

Las pruebas de laboratorio generales pueden ser útiles para algunos tipos de procesos de la

enfermedad inducida por drogas, sobre todo cuando esta involucrado un órgano específico, una o más de las siguientes pruebas puede ser útil: las pruebas de la función hepática, valores de creatinina o nitrógeno de urea en sangre, hemograma, análisis de orina y radiografía de tórax. También será útil los marcadores bioquímicos e inmunológicos que confirman la activación del complejo de inmunocompatibilidad (.1.); mientras, dependiendo del tipo de reacción, los datos de laboratorio siguientes pueden ser útiles: las concentraciones totales de los complementos hemolíticos (para reacciones inducidas por drogas mediadas por inmunocomplejos que producen la activación del complemento), los anticuerpos antinucleares (para lupus inducido por drogas); y los metabolitos de la histamina en orina durante el periodo de 24 horas (para anafilaxis inducida por drogas) Aunque las herramientas de diagnóstico específicas existen, para la valoración de hipersensibilidad de enfermedad inducida por drogas, están limitados en número por dos razones:

- Primero: para muchas reacciones inducidas por drogas, los productos de degradación o metabolitos de la droga son responsables de la reacción. Por consiguiente, sin conocimiento clínico de los factores determinantes de la droga, no se pueden proponer nuevos materiales de diagnóstico.

- Segundo: en muchos casos los mecanismos reales responsables de las reacciones adversas no se ha dilucidado, por ello no es posible escoger una prueba apropiada. Aunque los anticuerpos específicos a la droga pueden estar presentes en un paciente con hepatitis inducida por drogas, su presencia no significa necesariamente que ellos sean responsables para el desarrollo de la enfermedad.

Para las reacciones de hipersensibilidad inmediata, la comprobación superficial puede hacerse para determinar si los anticuerpos Ig E específicos existen. Su presencia indica que el paciente en riesgo de presentar una reacción Ig E mediada, incluso la anafilaxis, si ese agente fuera administrado otra vez. La comprobación en la piel es especialmente útil para polipéptidos que son multivalentes y de peso molecular grande como toxoides, insulina y estreptokinasa. Es menos útil para agentes de bajo peso molecular, como los antibióticos, (salvo para la penicilina); no se han determinado aún los determinantes inmunológicos para

Paciente que desarrolla una posible reacción adversa

TABLA 2.1.4.1 EL ALGORITMO PARA EL MANEJO DE REACCIONES ADVERSAS

Revisión de la historia medica, registro, exámenes físicos, y exámenes clínicos de apoyo al acontecimiento de una reacción adversa.

Sospecha de una reacción adversa inmune?

Reacción adversa a droga no inmune (Ej. Toxicidad, efecto colateral, efecto secundario, interacción de drogas, intolerancia a drogas, reacción idiosincrásica, reacción pseudoalergica..)

- MANEJO**
- Modificación de la dosis
 - Droga alternativa
 - Considerar la clase de reto
 - Considerar el régimen profiláctico (sí a mostrado ser efectivo)
 - Educación medica al paciente.

Hacer una apropiada prueba confirmatoria si es posible

¿Prueba positiva?

¿ La prueba tiene un alto valor de predicción negativo?

Diagnostico de hipersensibilidad a la droga confirmada

El paciente no es alérgico a la droga

El paciente puede ser alérgico a la droga

- MANEJO**
- Evitar la droga si es posible
 - Considerar la desensibilizacion si se presenta que esta mediado por Ig e, o grado de cambio si no es Ig E mediado.
 - Considerar un régimen profiláctico después de la administración (sí ha mostrado ser efectivo)
 - Readministración de la droga implicada absolutamente contraindicada en síndrome de Stevens Johnson, síndrome toxico de necrosis epidérmica, y otras reacciones que amenazan la vida.
 - Uso prudente de todas las drogas en el futuro.
 - Educación medica al paciente.

la mayoría de antibióticos. A pesar de esta falta de conocimiento, puede obtenerse información valiosa si se hacen pruebas superficiales con concentraciones no irritativas de antibióticos. Un resultado positivo hace pensar en la presencia de anticuerpos Ig E específicos a la droga. En contraste, un resultado negativo podría significar que, cualquiera de los anticuerpos IgE específicos a la droga están ausentes o que están presentes pero no son perceptibles, porque un inmunogen inapropiado se uso como reactivo en la comprobación.

La incapacidad para descubrir los anticuerpos de Ig E específicos a la droga no significa que ellos estén ausentes; los anticuerpos pueden estar presentes pero no son perceptibles, quizás porque el antígeno que se acopló al disco de la prueba no es clínicamente apropiado. Médicos y pacientes deben comprender que en la mayoría de casos, ninguna prueba diagnóstica contestará la pregunta: ¿El paciente es alérgico?.

2.1.4 ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INDUCIDA POR DROGAS

Si la relación de droga-enfermedad se ha establecido y hay necesidad de administrar la droga implicada otra vez, pueden considerarse varias opciones (.7.) (tabla 2.1.4.1). Para las reacciones TIPO A sólo pueden requerirse menores modificaciones antes de la readministración de la droga. En el caso de toxicidad, si el tejido afectado se puede regenerar, la toxicidad es totalmente reversible. Los efectos colaterales de la droga y los efectos secundarios también pueden resolverse administrando dosis más bajas de la droga. Sin embargo, desde que esta resolución puede ocurrir a dosis subterapéuticas, puede ser necesario empezar la terapia con una droga alternativa para que el proceso de la enfermedad pueda ser tratado óptimamente. Las interacciones droga-droga también son relativamente fáciles de manejar. Lo que se requiere es una modificación de la dosis de una o ambas drogas. Sin embargo, desde que pueden predecirse a menudo las interacciones de droga-droga no deseables, en la mayoría de los casos, este tipo de reacción adversa debe prevenirse antes de que aparezca. Para las reacciones de tipo B, sobre todo la intolerancia a la droga, la droga implicada puede administrarse otra vez si la reacción adversa no fuera complicada. (Ej. Tinnitus por aspirina).

Sin embargo para las reacciones idiosincrásicas, se aconseja más cautela. Adkinson (.1.) sugiere que para estas reacciones, la severidad de la reacción debe ser considerado primero. Si la reacción fuera severa (Ej. Necrosis superficial inducida por warfarina, en presencia de deficiencia de proteína C) la droga no debe ser administrada. Si una reacción adversa ocurre debe evaluarse ambos factores, la severidad de la reacción adversa y la necesidad de utilizar la droga antes de tomar la decisión sobre la continuación o interrupción de la droga. Otra opción es utilizar un placebo enmascarado para confirmar que los síntomas clínicos mostrados durante la prueba eran inducidos por drogas.

2.1.5 EVALUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE ENFERMEDADES INDUCIDAS POR DROGAS

Las reacciones adversas son un problema potencial cuando los médicos prescriben o recomiendan drogas. Los principios epidemiológicos, cuando se combinan con el juicio clínico, puede ser de ayuda, iniciando con una apreciación de las fortalezas y debilidades de las fuentes de información de los diferentes ensayos clínicos de reacciones adversas, -casos reportados y los estudios epidemiológicos formales-. Los últimos estudios proporcionan información sobre los riesgos de reacciones adversas serias a drogas. Comprendiendo los diferentes tipos de estimaciones de riesgo, los relativos y absolutos, también es necesario que enfatizemos el valor del riesgo absoluto, como la mejor medida del impacto de una reacción adversa.

Es importante equilibrar riesgos y beneficios, teniendo en cuenta toda la información sobre el perfil de riesgo de un caso individual(.16.). Las reacciones adversas no fatales y generalmente comunes, como la náusea, tienen un efecto sustancial en el paciente y puede llevar a cambios en la terapia, o afectan el cumplimiento o calidad de vida. Los mayores riesgos y las reacciones adversas a drogas potencialmente fatales deben ser considerados cuidadosamente antes que se prescribe una droga .

Los eventos droga-inducido más severos generalmente son los más raros. Por ejemplo, las discrasias sanguíneas como agranulocitosis, anemia aplásica, o reacciones cutáneas que amenazan la vida, como la necrosis tóxica epidérmica, que ocurre con una proporción anual

de dos a cinco por millón.(40,84) Otros desórdenes comunes como el sangrado gastrointestinal superior, también causado por las drogas, la proporción de su ocurrencia atribuible al medicamento, tiende a ser menos pequeña. Ciertas enfermedades serias como el cáncer de endometrio ó infarto del miocardio también son a veces conocidas por ser droga-inducido, pero por drogas que sólo responden en una proporción pequeña en su ocurrencia.

En este papel, nosotros nos concentraremos en las reacciones adversas serias, con la intención de proporcionar un poco de perspectiva en los riesgos potenciales y beneficios de terapia de droga, y en cómo interpretar la información disponible en la decisión clínica para los pacientes en cada caso individual. A lo largo, nosotros enfatizamos la necesidad de considerar la incidencia de la reacción adversa en disputa entre los pacientes expuestos a la droga.

Generalmente se diseñan los ensayos clínicos para mostrar la eficacia de la droga, pero ellos también documentan los efectos colaterales comunes. Las reacciones adversas serias que frecuentemente ocurren pueden ser normalmente vistos en los ensayos de pre comercialización que produce la droga antes de ser liberado al mercado, a menos que también confiere algún beneficio que pesa más que el riesgo (Ej, quimioterapia de cáncer). Sin embargo, las reacciones serias son demasiado raras para ser descubiertas con los tamaños de la muestra que son insuficientes para evaluar la eficacia, o ellos sólo ocurren después de intervalos que no se cubren por la duración relativamente corta de los ensayos. Una limitación grande es que, pacientes que toman parte en los ensayos clínicos, son muy seleccionados y los modelos de uso de droga son cuidadosamente controlados. Así, los resultados de ensayos clínicos, particularmente con respecto a las reacciones adversas, no pueden ser transpolados a la realidad.

Después de que una droga se ha comercializado, la primera línea de defensa en el descubrimiento de las reacciones adversas son los registros oficiales de casos individuales reportados, en que médicos notan yuxtaposiciones raras al tratamiento y los resultados adversos (aunque a veces se generan las nuevas hipótesis en los estudios epidemiológicos). los registros oficiales de casos reportados son los eventos casi raros o llamativos que son

generalmente publicados, o eventos que inmediatamente siguen después de administrada la terapia (Ej. anafilaxis).

2.2 ANEMIA APLÁSICA

2.2.1 DEFINICIÓN

Deficiencia de todos los elementos formes de la sangre, como consecuencia de una insuficiencia medular, que no es capaz de generar nuevas células. Puede deberse a una enfermedad neoplásica de la médula ósea o bien a la destrucción de la misma como consecuencia de la exposición a compuestos químicos tóxicos, a radiaciones ionizantes o a fármacos (18).

El termino anemia aplásica se aplica a la insuficiencia medular global de tipo cuantitativo, con desaparición de los precursores hematopoyeticos; estos quedan sustituidos por células grasas. De ello se deriva una insuficiente producción de los elementos formes con la consiguiente pancitopenia. En estricto rigor terminológico, el calificativo de anemia es, en este caso, demasiado restrictivo, por cuanto no se trata de una afección exclusiva de la serie roja. Pero el uso ha hecho que el termino anemia aplásica se halla generalizado, en detrimento del más idóneo de aplasia medular. (.39.)

En 1888, Paúl Ehrlich refirió el caso de una mujer de 21 años que falleció a consecuencia de una profunda anemia o neutropenia. En el examen necrósico se descubrió que la medula ósea era amarilla e hipocelular. Se trataba probablemente de la primera descripción de esta enfermedad, pero hasta la introducción del examen medular in vivo, en la década de 1930, no se deslindó este proceso de otras causas de insuficiencia medular, tales como la mielofibrosis y hematopoyesis ineficaz(.39.)

El concepto actual del termino anemia aplásica incluye no solamente el cuadro agudo y fulminante descrito por Ehrlich, sino también los cuadros clínicos de pancitopenia con aplasia medular con curso crónico pudiendo ser idiopática o adquirida en relación a la

existencia o no de exposición de agentes tóxicos de la medula ósea. También se han observado casos similares que se inician en la infancia, de tipo familiar y usualmente asociado con malformaciones congénitas como es el caso de anemia de Fanconi. (.96.)

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA (.39.)

A Aplasia medular ideopatica

B Aplasia medular secundaria

- Radiaciones ionizantes
- Medicamentos
 - Efecto regular (dosis dependiente)
 - Citostaticos
 - Radiación ionizada
 - Antimetabolitos
 - Reacción idiosincrásica
 - Cloranfenicol, Antirreumáticos, Sales de oro, Otros
- Benzol y otros tóxicos industriales
- Virus
 - Virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa)
 - Hepatitis B y C
 - Parvovirus B19
 - Citomegalovirus
 - Virus del SIDA
- Enfermedades inmunológicas
- Fascitis eosinofílica
- Hipoinmunoglobulinemia
- Timoma

- Enfermedad de injerto contra el huésped
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Embarazo

C Aplasia constitucional (anemia de Fanconi)

2.2.2. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia, así como la distribución por edad y sexo varían notablemente de un país a otro. Durante los recientes años, la Unidad de Epidemiología de Boston ha promovido una investigación cooperativa internacional, con gran rigor metodológico, acerca de la incidencia de la anemia aplásica en Europa occidental e Israel. Las ciudades o países que sirvieron de base para dicho estudio fueron Berlín, Barcelona, Israel, Milán, Budapest, Sofía y Estocolmo/Uppsala. De dichos análisis en una población superior a 20 millones de habitantes se desprende que la incidencia de aplasia medular es inferior a lo que se había referido en estudios previos. Mientras en una serie de observaciones más antiguas, dicha incidencia se situaba en 4 y 25 casos nuevos por año y millón de habitantes, en el estudio cooperativo internacional, la incidencia era inferior a 3 casos nuevos por año y millón de habitantes(.101.). Estas diferencias no son debidas a que la incidencia haya variado sustancialmente de una época a otra (aunque haya disminuido el empleo de algunos fármacos mielotóxicos), sino más bien al distinto enfoque metodológico.

La aplasia medular no muestra predominio por sexos y puede aparecer a cualquier edad. La incidencia aumenta con el transcurso de la vida siendo claramente superior después de los 55 años. En algunas regiones se advierte, además, un pico en los varones jóvenes, entre 15 y 25 años de edad.

En el extremo oriente, particularmente en el sudeste asiático, la incidencia es mucho mayor a 25/1`000,000hab., probablemente tres o cuatro veces mas que en Europa Occidental y Estados Unidos; más que a factores raciales, puesto que los inmigrantes estadounidenses, procedentes de aquellas regiones geográficas, presentan la misma incidencia que los

nativos, se debe a factores ambientales, sean del tipo tóxico químico o infeccioso. La incidencia es mayor en Oriente que en Occidente y parece estar ligada a factores ambientales y no a genéticos, pues diferentes grupos étnicos, en una misma región, presentan similar incidencia, como ocurre con los japoneses que viven en Hawai. En general la incidencia es de 2 a 6 casos por millón de habitantes y año en la mayoría de estudios.(.34.)

2.2.2 ETIOLOGÍA

En cerca de la mitad de los casos de anemia aplásica no se encuentra ninguna etiología en el interrogatorio del paciente y se denominan casos de anemia aplásica ideopática.(.96.) Como cabe advertir, este proceso se ha relacionado con numerosas causas. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones esta relación etiológica no puede establecerse con firmeza, sino únicamente sospechar con mayor o menor verosimilitud. Cuando no se puede ni si quiera tener una presunción etiológica, designamos la aplasia medular como ideopática o sin causa conocida, situación que suele producirse en la práctica clínica en más del 50% de los casos.(.39.)

Existen varios agentes que causan daño a la médula ósea en relación con la dosis, entre los que han de señalarse radiaciones ionizantes, antineoplásicos y derivados de benceno. La lesión causada a la médula ósea por estas sustancias depende de la dosis y, en la mayoría de los casos, es reversible. Otros agentes causantes son aquellos que producen daño medular independientemente de la dosis; en estos casos, la eliminación del agente no siempre resuelve la hipoplasia(.80.). El cuadro 2.2.3 muestra algunas de las sustancias que producen anemia aplásica.

CUADRO 2.2.3 SUSTANCIAS QUE PUEDEN PRODUCIR ANEMIA APLÁSICA (.96.)

A. Sustancias que siempre producen anemia aplásica si se administran a dosis y tiempo suficientes

Radiación ionizada: Radioterapia isótopos radiactivos.

Agentes citostaticos: mostaza nitrogenada y derivados, vinblastina-vincristina.

Antimetabolitos: 6 mercaptopurina, metotrexate.

B. Sustancias que ocasionalmente producen anemia aplásica

Antibacterianos: cloranfenicol - sulfas; Analgésicos fenilbutazona - oxifenilbutazona.

Hipoglicemiantes orales: tobutamida, carbutamida, clorpropamida.

Sedantes y tranquilizantes: meprobamato - clorpromazina

Antitiroideos: propiluracilo - tiuracilo

Solventes: derivados del benceno; Insecticidas: clordano - lindano

otros: compuestos de oro, atebrina, pirimetamina

No es tan sencillo adjudicar un agente específico para la anemia aplásica. El International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study acepta como causa probable de la entidad el contacto con sustancias químicas que ocurre como mínimo durante 29 días en un periodo de 180 días previos a la admisión del enfermo. Los insecticidas con gran frecuencia se identifican como causantes de hipoplasia medular en México, Sánchez Medal y colaboradores encontraron contacto con DDT y DDVP en 24% de los pacientes con anemia aplásica y contacto con cloranfenicol en 7%. Estas experiencias contrastan con lo que se informa en los países de Oriente y Europa, así como en los Estados Unidos, donde se considera que el cloranfenicol tiene una relación causal en uno de cada 2.5 enfermos. En China, una de cada 60000 personas que recibe cloranfenicol desarrolla anemia aplásica. En Estados Unidos, el antibiótico desempeña un papel causal en 43 % de los casos, en tanto que los insecticidas se asocian con 6.5%. (.80.)

Los analgésicos constituyen agentes que con frecuencia se relaciona con hipoplasia medular. La indometacina es el fármaco más comúnmente involucrado (12.7%); el diclofenaco se asocia con 8.8% y la butazona, con 8.7 %. Se considera que el riesgo de

adquirir anemia aplásica con butazona es 400 veces más alto en la población no expuesta. El mismo riesgo se corre con anticonvulsivantes. La relación de hipoplasia medular con hepatitis es cada vez más evidente. Actualmente se considera que uno de cada mil enfermos de hepatitis desarrolla anemia aplásica.(.80.)

Medicamentos

1 Citostáticos.- los citostáticos son capaces de causar anemia aplásica de modo regular, siempre que se administre en dosis y tiempo suficiente. Su efecto se ejerce directamente sobre el DNA (alquilantes) o alguna fase de la síntesis de dicha macromolécula (p. Ej., antipurinicos o antipirimidínicos). La administración repetida puede agotar las reservas medulares en stem cells y conducir a una aplasia crónica.

2 Cloramfenicol . - esta droga se introdujo al mercado en 1948. por su efectividad terapéutica, amplio espectro, facilidad de administración y bajo costo se popularizó su empleo. Produce dos tipos de anemia aplásica como:

a) **Anemia aplásica tardía:** en 1952 se publicaron los primeros casos. En el presente se han informado centenares de casos. La pancitopenia y la anemia suelen aparecer de 3 a 6 meses de haber recibido la droga. La acción toxica es independiente de la dosis y de la vía de administración y se pueden presentar en quienes la reciben por primera vez o repetición. Se caracteriza por su agresividad y ser rápidamente fatal. Cerca del 80% mueren antes de los 10 meses. Su frecuencia es escasa. El riesgo actual de desarrollar anemia aplásica tardía después de recibir la droga, se calcula en 1 a 20.000 o 30.000 pacientes, frecuencia 13 veces mayor de lo esperado en la anemia aplásica ideopática. La causa más probable es una predisposición genética bioquímicamente determinada. Ha sido descrita en gemelos idénticos.(.39.)

b) **Anemia aplásica aguda secundaria a cloranfenicol:** es común y suele presentarse cuando se administra a dosis mayor de 30 mg. por kilo de peso/día, durante más de una

semana. Inicialmente hay celularidad medular normal, freno en la maduración, vacuolización de los proeritroblastos, plasmocitosis, elevación del hierro sérico, aumento de la saturación de la transferrina, retardo en la aclaración del hierro reticulocitopenia y anemia. Si la administración de la droga se continua, se produce pancitopenia y aplasia medular. La toxicidad medular es reversible a la suspensión de la droga. Se debe al efecto farmacológico que produce daño a la mitocondria e inhibición de la síntesis de proteínas.(.96.)

La forma más grave de insuficiencia medular relacionada con el cloranfenicol es una reacción “idiosincrásica”. Este es el fármaco aislado que más se ha incriminado en casos de anemia aplásica. Estos pacientes presentan pancitopenia intensa y, a menudo, aplasia medular irreversible y mortal. Esta complicación se calcula que tiene lugar aproximadamente en uno de cada 50 000 pacientes tratados con el fármaco. La aparición de anemia aplásica no parece estar relacionada con la dosis o con la duración de la administración. Esta aplasia medular no se puede prever ni evitar mediante controles hematológicos, ya que puede aparecer después de la suspensión del tratamiento. Desgraciadamente, se han producido muchos casos de anemia aplásica mortal en pacientes que recibieron cloranfenicol por razones banales o dudosas. Por tanto, no se debe utilizar este antibiótico cuando se disponga de alternativas razonables.(.34.)

3. Otros medicamentos: Otros fármacos no relacionados pueden ser responsables de la aparición de anemia aplásica. Estos agentes pueden clasificarse en dos clases: aquellos en los que se han descrito diversos casos y, por tanto, se ha demostrado un potencial tóxico definido, y aquellos en los que sólo se han descrito algunos casos y, por tanto, en el momento actual solo existe la posibilidad de potencial toxico entre los que podemos mencionar: fenitoina, fenilbutazona, quinacrina, sulfonamidas y sales de oro. El establecimiento de estas relaciones a menudo se hace más confuso por el hecho de que muchos de los pacientes han tomado múltiples fármacos.(.34.)

Entre los antimalaricos debe destacarse la Atebrina la cual en la Segunda Guerra Mundial tuvo incidencia de anemia aplásica mortal en el 3 por 100,000. En Colombia estamos

viendo con frecuencia la anemia aplásica por primetamina, empleada en el tratamiento de la malaria por *P. Falciparum* y en la toxoplasmosis, la cual inhibe la hidrofólico reductasa induciendo pancitopenia, medula megaloblastica y aplasia medular. (.96.)

También la anemia aplásica está asociada a ciertos tipos de sustancias tóxicas, infecciones, a causas congénitas e inmunitarias.

2.3 HEPATITIS MEDICAMENTOSA

2.3.1. DEFINICIÓN

La hepatitis es un proceso inflamatorio y necrótico de las células hepáticas que puede ser producido por toxinas, virus, gran diversidad de medicamentos y agentes químicos.(.82.)

La hepatotoxicidad es un diagnóstico infrecuente, no únicamente debido a su relativa rareza en comparación con otras etiologías de enfermedad hepática sino a la ausencia de parámetros, clínicos o de laboratorio específicos. La dificultad diagnóstica se agrava por circunstancias tales como las alteraciones hepáticas que pueden llegar a producir enfermedades para las que se prescribió el tratamiento sospechoso (Ej. Infecciones bacterianas), el frecuente consumo simultáneo de fármacos, tratamientos subrepticios (automedicación, hierbas medicinales), o la información perdida (medicamentos olvidados) u ocultada en la anamnesis. (.77.)

Multitud de factores asociados como genéticos, edad, sexo, dieta, tabaco y alcohol, gestación, enfermedad preexistente y consumo simultáneo de otros fármacos, pueden interferir en el metabolismo hepático de los medicamentos; bien por actuar como inductores o inhibidores enzimáticos o por alterar los sistemas de detoxificación, exacerbando o atenuando el potencial hepatotóxico de un agente.(.77.)

El daño hepático idiosincrásico se sitúa entre 1/10.000 a 1/100.000 exposiciones (.73.)

2.3.2. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA

Entre los múltiples efectos adversos de las medicaciones, la toxicosis hepátobiliar es una de las más frecuentes, y constituye el 5% de todas las reacciones registradas por fármacos. Los patrones clínicos y bioquímicos de la lesión pueden dar impresión de cualquier enfermedad hepática aguda o crónica. El producto del metabolismo de los medicamentos de los cuales suele esperarse que produzcan lesión hepática, de manera dependiente de la dosis, se denominan hepatotoxinas intrínsecas. Aunque el mecanismo preciso de la lesión hepática sigue mal definido, las hepatotoxinas intrínsecas y sus metabolitos por lo general lesionan a los hepatocitos mediante alteraciones estructurales y funcionales directas de los elementos subcelulares vitales. Las hepatotoxinas intrínsecas suelen producir un patrón zonal de lesión, que resulta de producción metabólica o acumulación en una región particular del lobulillo hepático. En contraste, las hepatotoxinas idiosincrásicas, que son producidas por el metabolismo de medicamentos que no suele esperarse que produzcan lesión hepática, producen de manera impredecible lesión hepática en un pequeño porcentaje de los individuos susceptibles. Estos agentes suelen causar lesión, con mediación inmunitaria, por una reacción de hipersensibilidad. Por tanto, el comienzo de la hepatotoxicosis idiosincrásica se retrasa de manera característica varias semanas, y se puede acompañar de fiebre, erupción, eosinofilia y granulomas hepáticos.(.53.)

2.3.3. ETIOLOGÍA

Son muchos los fármacos y agentes químicos que pueden causar hepatitis indistinguible de la forma viral. Estas reacciones son idiosincrásicas, impredecibles y no dependen, por lo general, de la dosis.(.82.)

El hígado tiene una gran capacidad de reserva funcional, por lo cual su funcionamiento no se altera cuando sólo existen lesiones localizadas o focales. La capacidad de reserva se sobrepasa cuando el daño afecta el órgano de manera difusa, dando origen a una serie de perturbaciones fisiológicas con expresión clínica y bioquímica que constituyen el síndrome de insuficiencia hepática.(.82.)

No todas las reacciones medicamentosas adversas del hígado pueden catalogarse como

tóxicas o idiosincrásicas. Por ejemplo, los anticonceptivos orales, que combinan estrógenos y gestagenos, pueden alterar la función hepática e incluso producir ictericia. Sin embargo, no producen necrosis ni infiltración grasa; las manifestaciones de hipersensibilidad suelen estar ausentes y la susceptibilidad de desarrollar colestasis inducida por anticonceptivos orales parece estar determinada genéticamente.

Los fármacos y químicos que causan daño directo desencadenan reacciones reproducibles a dosis dependiente. La gran mayoría de las personas expuestas sufren daño que se manifiesta varios días después de la exposición. Por su parte, los hepatotóxicos, por idiosincrasia, causan daño difícilmente reproducible, afectan sólo a la minoría de las personas expuestas; pueden ser o no dosis dependiente y usualmente requieren varias semanas de exposición antes de que se manifiesten los síntomas clínicos. Esta clase de respuesta es una reacción de hipersensibilidad inmunológica que se acompaña de hipertermia, linfadenopatía, artritis o artralgiás, *rash* y eosinofilia. En todo caso, se reconoce una predisposición inmunológica individual en donde participa el complejo mayor de histocompatibilidad de los leucocitos HLA.(34.)

Ante la injuria, la célula hepática interpone mecanismos de defensa que incluyen la acción enzimática de las glutatión -S- transferasas, peroxidasas, hidrolasas y glucuronil transferasas. Es posible que la deficiencia genética de estas sustancias sean las determinantes de la susceptibilidad al daño por medicamentos (Cuadro 2.3.3.1).(82.)

CUADRO 2.3.3.1 PRINCIPALES LESIONES HISTOPATOLOGICAS HEPATOCELULARES CAUSADAS POR MEDICAMENTOS Y SU CORRELACION CON ALTERACIONES BIOQUÍMICAS(82.)			
Tipo de lesión	Aminotransferasa	Fosfatasa alcalina	Ejemplo
Necrosis aguda	Aum. 10-500 veces	Aum. 1-2 veces	AINES - tetracloruro de carbono Antituberculosos, anticonvulsivantes Etanol
Hepatitis aguda	Aum. 10-200 veces	Aum. 1-2 veces	
Colestasis	Aum. 5-10 veces	Aum. 1-3 veces	

2.3.4. CARACTERÍSTICAS DE ALGUNAS REACCIONES HEPATOTOXICAS INDUCIDAS POR DROGAS

Aunque la mayoría de los efectos hepatotóxicos involucran la necrosis del hepatocito, algunas drogas dañan los conductos de la bilis o los canalículos causando colestasis sin daño marcado de los hepatocitos. Otros agentes terapéuticos afectan las células del endotelio (produciendo enfermedad veno-oclusiva o fibrosis) acumulación de grasa en las células del Ito o causa un modelo particular de lesión hepática afectando a múltiples células. La manera más práctica de categorizar las reacciones que ocasionan una lesión hepática es según el tipo de reacción observada, que toma en cuenta los cambios histológicos y el tipo de célula que está involucrada, así como el cuadro clínico(.34.).

Fármacos que producen hepatotoxicidad

- **Paracetamol**

El paracetamol produce una necrosis hepática centrolobulillar grave cuando se ingiere en dosis altas, ya sea con fines suicidas o accidentales por niños. Una dosis única de 10 a 15 g. a veces menos, puede producir manifestaciones clínicas de lesión hepática. El acetaminofen es ejemplo de un agente que causa una reacción tóxica directa. La ingestión de 25 g o más suele producir (aunque no de forma obligada) una enfermedad mortal fulminante. Las concentraciones sanguíneas de paracetamol guardan relación con la lesión hepática (concentraciones superiores a 300 ug/mL al cabo de 4 horas de ingestión predicen la aparición de una alteración grave, mientras que por debajo de 150 ug/mL hacen muy improbable que se desarrolle lesión hepática). Al cabo de 4 a 12 horas de la ingestión aparecen las primeras manifestaciones, consistentes en náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y shock. Estas manifestaciones han cedido al cabo de 24 a 48 horas, momento en que la alteración hepática se hace evidente. Sin embargo, la máxima intensidad de las alteraciones y de la insuficiencia hepática no se produce hasta pasados los 4 a 6 días de la ingestión. Puede aparecer insuficiencia renal y alteración miocárdica.

La hepatotoxicidad por paracetamol se debe a un metabolito tóxico reactivo (N-acetil-p-benzoquinona) que se origina a partir del fármaco original por la actuación del sistema

oxidativo de función mixta, citocromo P 450 de los hepatocitos. Este metabolito es destoxificado por conjugación del glutathione. Cuando se forman cantidades excesivas del metabolito, la disponibilidad hepática del glutathione disminuye y el metabolito se une de forma covalente a macromoléculas nucleofílicas del hepatocito. Se considera que este proceso desemboca en necrosis hepática; el mecanismo y la secuencia exacta de los acontecimientos se desconocen. La lesión hepática puede verse potenciada por la administración previa de alcohol o de otros fármacos, por procesos que estimulan el sistema oxidativo de función mixta o por trastornos que reducen el contenido hepático de glutathione, como la desnutrición, una dosis baja como 2 g puede ser ya tóxica en alcohólicos crónicos. Las personas que sobreviven a una intoxicación aguda por paracetamol no suelen presentar secuelas hepáticas. En algunos enfermos, la administración repetida o prolongada de dosis terapéuticas de paracetamol parece haber sido responsable de la hepatitis crónica activa o de cirrosis.(.34.)

- **Isoniazida**

De 15 al 20 por ciento de pacientes que reciben isoniazida como un solo agente profiláctico contra la tuberculosis pueden haber aumentado sus niveles de alanina y aspartato aminotransferasas en suero, este fenómeno parece ser una respuesta de adaptación a un metabolito tóxico del medicamento, pero solo 1 % tiene necrosis hepática severa para requerir el retiro de la droga. Varios factores comunes explican las reacciones que se observan: primero, el uso simultáneo con alcohol o rifampicina puede aumentar la toxicidad de isoniazida; Segundo, las personas mayores pueden tener más probabilidades de presentar reacciones tóxicas que las personas jóvenes (.81.); Tercero, las diferencias genéticas son importantes, así personas que son acetiladoras rápidas de isoniazida, tienen una probabilidad aumentada de reacciones tóxicas, que son el resultado de la formación de acetylhydrazine que se transforma, por el citocromo P450, en un metabolito reactivo.

Hasta un 20% de pacientes que reciben isoniazida pueden presentar inicialmente (uno a dos meses) una elevación de transaminasas inferior a 200 mU/ml, la que es transitoria en la mayor parte de ellos. La mayoría de los pacientes no presentan daño hepático, las enzimas regresan rápidamente a niveles normales y sólo el 1% presenta una hepatitis clínica.(.20.)

Un estudio realizado durante siete años, con pacientes que recibían terapia profiláctica contra la tuberculosis, de un total de 11,141 casos, 11 pacientes sufren hepatotoxicidad por isoniazida durante el tratamiento preventivo, un 73 % de la reacción de hepatotoxicidad se presenta en mujeres, con un rango de edad de 27-67 años y en los 11 casos la hepatotoxicidad apareció antes de cumplir los tres meses de iniciar la terapia. (.63.)

Aunque la rifampicina puede poseer un potencial efecto hepatotóxico, es difícil demostrarlo porque normalmente no se administra sola. Puede precipitar el inicio, o acrecentar la hepatotoxicidad de la isoniazida, cuando los dos medicamentos se usan juntos.(.56.)

El principal efecto adverso de la pirazinamida es una reacción hepática. La Hepatotoxicidad parece estar relacionada con la dosis, y puede aparecer en cualquier momento de la terapia(.59.). Las dosis diarias parecen presentar un mayor riesgo que dosis semanales(.56.).

- **Fenitoina**

La fenitoina medicamento fundamental para el tratamiento de los trastornos convulsivos, ha sido relacionada, en ocasiones, con la aparición de una lesión hepática similar a la hepatitis grave, que en algunos casos ha desembocado en insuficiencia hepática fulminante. En muchos pacientes, la hepatitis se acompaña de fiebre elevada, linfadenopatías, reacciones cutáneas (síndrome de Stevens Jonson o dermatitis exfoliativa), leucocitosis y eosinofilia, lo que sugiere un mecanismo inmunitario de hipersensibilidad. A pesar de estas observaciones también hay datos que indican que la causa de lesión hepática podría consistir en un mecanismo metabólico idiosincrásico. La fenitoina es transformada en el hígado , mediante el sistema del citocromo P 450 , en metabolitos entre los que figuran los aneróxidos, que son compuestos electrofilicos muy reactivos. Normalmente, estos metabolitos son a su vez transformados por epoxidos hidrolasas. Una deficiencia genética o adquirida de la actividad epóxido hidrolasa permitiría que los aneróxidos establezcan enlaces covalentes con macromoléculas hepáticas, produciendo, de este modo, lesión hepática. Con independencia de cual sea el mecanismo, la lesión hepática suele ponerse de manifiesto antes de transcurridos dos meses desde el comienzo del tratamiento con

fenitoina.(.34.)

- **Clorpromacina**

La hepatotoxicidad por clorpromacina es una reacción colestásica idiosincrásica. Alrededor del 1 % de los pacientes que reciben clorpromacina presentan colestasis intrahepática con ictericia, al cabo de 1 a 4 semanas del tratamiento. En raras ocasiones se ha detectado la aparición de ictericia tras una dosis. Son frecuentes las reacciones anictéricas. El comienzo puede ser súbito, con fiebre, erupción cutánea, artralgia, linfadenopatías, náuseas, vómitos y dolor epigástrico o el hipocondrio derecho. El prurito puede preceder a la aparición de ictericia, orinas oscuras o heces hipopigmentadas. Puede haber eosinofilia, con o sin leucocitosis moderada, y se detectan también hiperbilirrubinemia conjugada, una elevación moderada de fosfatasa alcalina sérica y ligeros aumentos de las concentraciones de la aminotransferasa (100 a 200 unidades). La ictericia y el prurito suelen ceder al cabo de 4 a 8 semanas de suspender el fármaco, sin que queden secuelas, y los fallecimientos son raros. En un pequeño grupo de pacientes la ictericia se prolonga durante meses o años. (.34.)

- **Trimetoprim-Sulfametoxazol**

La hepatotoxicidad por Trimetoprim-Sulfametoxazol es una reacción idiosincrásica, la hepatotoxicidad por esta droga es una eventualidad impredecible, pero cuando, aparece lo hace tras un periodo de latencia relativamente constante, de varias semanas de duración y se acompaña a menudo de eosinofilia, erupción cutánea y otros rasgos propios de una reacción de hipersensibilidad. Bioquímica e histológicamente predominan los rasgos de necrosis hepatocelular, pero las manifestaciones de colestasis son bastante frecuentes. En la mayoría de los casos, la lesión hepática se resuelve espontáneamente, pero se han producido algunos casos mortales.(.34.)

2.4 GASTRITIS HEMORRÁGICA

2.4.1 DEFINICION

Forma de gastritis aguda causada habitualmente por un agente tóxico, como el alcohol, el ácido acetilsalicílico u otros fármacos, o por toxinas bacterianas que irritan la mucosa del estómago (18).

Proceso relativamente frecuente, caracterizado por lesiones hemorrágicas a lo largo de la mucosa gástrica, debido a erosiones (que no sobrepasan la muscularis mucosae) (.24.). La gastritis hemorrágica es también llamada gastritis aguda erosiva. Estos términos reflejan la hemorragia procedente de la mucosa, se encuentra casi siempre en estos tipos de gastritis y la característica pérdida de la integridad de la mucosa (erosión) que acompaña a la lesión inflamatoria. El estudio macroscópico demuestra edema, friabilidad de la mucosa, erosiones y puntos sangrantes con extravasación hemática de la mucosa y en la luz del estomago. Las erosiones y los puntos sangrantes pueden distribuirse de forma difusa por toda la mucosa o pueden localizarse en el cuerpo o en el antro gástrico.(.34.)

2.4.2.- INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA:

La gastritis aguda hemorrágica puede desarrollarse sin una explicación obvia, pero lo más probable es que lo haga en determinadas circunstancias clínicas específicas. Suele asociarse con enfermedades graves o con la administración de algunos fármacos. Se ha calculado que aparece hasta en un 80 a 90% de los pacientes hospitalizados en estado crítico. (.34.)

La causa más frecuente e importante de gastritis aguda erosiva es la asociada con la ingestión de fármacos como la aspirina y AINEs. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen uno de los grupos farmacológicos de mayor uso clínico en el mundo (.27,78.), estimándose en más de 100 millones el número de prescripciones anuales que se realizan en EEUU (.19,46.)

Los efectos indeseables más frecuentemente asociados con el consumo de AINEs son los digestivos y el daño mas frecuentemente observado se sitúan en el estómago, aunque otros

tramos del tubo digestivo pueden verse implicados. El elevado consumo de estos fármacos en la población general, especialmente a partir de la sexta década de la vida (alrededor del 40 % de los consumidores)(30,37), acarrea una elevada incidencia de sintomatología digestiva y un mayor riesgo de complicaciones graves(.45.).

En Los Estados Unidos, los AINEs son responsables del 27.6 % de las hemorragias digestivas, con una incidencia de 160 casos por cada 100.000 habitantes/año y una mortalidad del 7.65 %(.29.). El consumo de AINEs se relaciona con un aumento de las necesidades de cirugía digestiva de urgencia y de la mortalidad. En ambos casos por una mayor incidencia de hemorragias, lo que parece depender más de la dosis administrada, que de la duración del tratamiento(.4.).

El 50% de las alteraciones producidas en la gastroenteropatía por AINEs son asintomáticas(.75.), aunque el 60% de los consumidores crónicos desarrollan, al menos, erosiones de la mucosa gástrica(.4.).

2.4.3.- ETIOLOGÍA.-

La gastritis hemorrágica se produce por ingestión de fármacos, como ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios, eritromicina, esteroides o por sustancias agresoras (alcohol, ácidos biliares y otros).(64.) Estos agentes interrumpen la barrera de la mucosa gástrica, que en circunstancias normales impide la difusión retrograda de los iones de hidrógeno, desde la luz de la mucosa gástrica (a pesar y en contra de la enorme gradiente de concentración de H⁺). La causa más frecuente e importante de gastritis aguda erosiva es la toma de aspirina o de otros AINEs. Estos medicamentos inhiben la actividad de la ciclooxigenasa de la mucosa gástrica, reduciendo con ello la síntesis de prostaglandinas endógenas y, por lo tanto, de los niveles en los tejidos de estas prostaglandinas. Otro mecanismo propuesto para la lesión de la mucosa gastrointestinal provocada por la aspirina es, a través de los efectos del salicilato sódico, producto circulante del metabolismo de la aspirina, que es tóxico para la respiración de las mitocondrias y para la fosforilación oxidativa de las células.(.34.)

La lesión producida por el etanol se asocia sobre todo con hemorragias subepiteliales con

edema adyacente y sólo un moderado aumento de las células inflamatorias en la mucosa. No se conoce bien por que el alcohol lesiona la mucosa gástrica, si bien se ha propuesto que, la lesión celular se debe a las propiedades lipofílicas y lipolíticas del alcohol, a la interrupción de la formación de la mucosa gástrica o una lesión directa de los pequeños vasos sanguíneos de la mucosa.

El ácido acetil salicílico es utilizado en los protocolos sobre la profilaxis del 1ª y 2ª del infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular y es utilizado en distintos países (87,92,85,89,88), incluyen fundamentalmente a pacientes mayores de 50 años.

Las pautas profilácticas actuales utilizan dosis bajas de AAS . Sin embargo Weil y Cols en un estudio controlado observan que ninguna dosis de AAS está exenta de riesgo de sangrado (.99.), incluso dosis de 30 mg utilizadas en el protocolo alemán han producido hemorragia digestiva.

El riesgo relativo de presentar sangrado gástrico por aspirina con dosis \leq de 250mg/24h es de 3.1 (.41.). En un estudio sobre el riesgo de hemorragia gastrointestinal relacionados con el uso prolongado de aspirina, en donde el 74% de los pacientes eran varones, y las dosis usadas eran entre 50 - 1500mg/día, la hemorragia gastrointestinal ocurrió en el 2.3% de los pacientes que recibieron aspirina y en 1.45% en pacientes que recibieron el placebo (.17.)

La gastritis hemorrágica se relaciona también con enfermedades graves (traumatismo, quemaduras extensas, septicemia, choque e insuficiencia renal, respiratoria o hepática) (.64.)

Los mecanismos responsables de las gastritis aguda erosiva, que se asocia con enfermedades también conocida como gastritis por estrés, no están completamente dilucidados; sin embargo entre los factores más importantes parecen encontrarse la isquemia de la mucosa gástrica, la difusión de ácido, desde la luz gástrica a los tejidos de la mucosa y quizás, en algunas formas, los ácidos biliares y otras secreciones pancreáticas y duodenales que pueden refluir hacia la luz del estomago. La isquemia de la mucosa y la existencia de la luz gástrica, son elementos claramente fundamentales en la etiopatogenia de la gastritis por estrés.(.34.)

La evolución de la gastritis aguda hemorrágica es individual para cada caso y dependerá de la causa, enfermedades concomitantes, edad y cantidad de sangre perdida. (.64.)

PARTE EXPERIMENTAL

El presente es un estudio epidemiológico, descriptivo, retrospectivo de tipo deductivo, cuyo objetivo es determinar relación de causalidad entre el medicamento administrado y la aparición de enfermedades como anemia aplásica, hepatitis medicamentosa y gastritis hemorrágica durante el periodo de agosto de 1998 a octubre del 2001.

3.1 POBLACION UNIVERSO

Historias clínicas de pacientes hospitalizados en los diferentes servicios del H.N.G.A.I. y cuyo diagnóstico fue una de las tres enfermedades en estudio, durante periodos definidos:

Anemia Aplásica.- De agosto de 1998 - agosto del 2001 – 40 casos

Hepatitis medicamentosa.- De enero de 1999 - octubre del 2001 – 76 casos

Gastritis Aguda Hemorrágica.- De enero 2000 - diciembre 2000 – 204 casos

3.2 MUESTRA

- Criterios de Inclusión:
Historias clínicas de pacientes, de ambos sexos, con el diagnóstico de anemia aplásica, hepatitis medicamentosa y gastritis hemorrágica.
- Criterios de Exclusión:
Historias clínicas de pacientes con datos incompletos.

Anemia Aplásica.- De 40 casos que estaban dentro del periodo de estudio, se obtuvo una muestra de 18(45%).

Hepatitis medicamentosa.- De 76 casos, 61(80%) casos estaban relacionados con el consumo de alcohol por lo que fueron excluidos. El número de muestra fue de 15 (20%) casos.

Gastritis Aguda Hemorrágica.- De 204 casos que estaban dentro del periodo de estudio, se obtuvo una muestra de 41 (20%).

3.3 MATERIALES

3.3.1 Historias Clínicas de pacientes con diagnóstico de anemia aplásica, hepatitis medicamentosa y gastritis hemorrágica: Se recolectó la siguiente información de las historias clínicas:

Datos generales del paciente

Servicio médico

Resultados de exámenes clínicos y de pruebas de laboratorio.

Terapia farmacológica y antecedentes de terapia farmacológica.

Antecedentes patológicos y antecedentes familiares.

Diagnóstico final

3.3.2 Formatos para la recolección (ver anexos 1,2,3) de la información diseñados específicamente para cada enfermedad en estudio.

3.3.3 Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores (anexo 4).

3.3.4 Bases de datos de información: Physicians Desk Reference Versión 5.1.0a - January 2000, USP DI DRUG INFORMATION FOR THE HEALTH CARE PROFESSIONAL 20 th. ED 2000,

3.4 METODOLOGIA

Para el establecimiento de la relación de causalidad o de la imputabilidad se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores (anexo 4). Este algoritmo contempla:

3.4.1 La secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico.

3.4.2 La plausibilidad de la relación de causalidad, teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento.

3.4.3 El desenlace de la reacción después de la retirada del fármaco.

3.4.4 La eventual repetición del episodio clínico con la readministración o

reexposición al medicamento sospechoso y la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente o se relaciona con la prescripción del fármaco.

3.4.5 También contempla la posibilidad de información adicional con exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías de origen no farmacológicas.

Para confirmar que la Historia Clínica presenta un caso con la enfermedad en estudio se consideró los siguientes criterios para cada enfermedad:

Anemia aplásica adquirida.- Para confirmar que la Historia Clínica presentaba un caso de anemia aplásica adquirida y que éste podría haber sido inducido por drogas se consideraron los siguientes criterios.

- 1.- El diagnóstico de anemia aplásica .
- 2.- Relación en el tiempo entre la aparición de anemia aplásica y la exposición al agente etiológico probable (medicamento, sustancia química).
- 3.- Evidencia de resultados de laboratorio (aspirado de médula ósea, hemoglobina, entre otros) que confirmen el diagnóstico de la enfermedad y que se relacione en un determinado periodo de tiempo con la administración del agente etiológico probable.

Hepatitis Medicamentosa.-

Para confirmar que la historia clínica presentaba un caso de lesión hepática y este podría haber sido inducido por drogas se consideraron los siguientes criterios:

- 1.- Diagnóstico de hepatopatía tóxica en la historia clínica y la descripción de los síntomas de hepatitis (náuseas, vómitos, ictericia)
- 2.- La evidencia mediante pruebas bioquímicas de lesión hepática, definido como un nivel de aminotransferasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina elevadas.
- 3.- La resolución de signos, síntomas y pruebas de laboratorio favorables después del retiro del fármaco probable.

4.- Relación en el tiempo entre la enfermedad hepática inducida por drogas y la administración del agente etiológico probable (medicamento sospechoso).

Gastritis hemorrágica.-

Para confirmar que la Historia Clínica presentaba un caso de gastritis hemorrágica y que éste podría haber sido inducido por drogas se consideraron los siguientes criterios.

- 1.- El diagnóstico de gastritis hemorrágica.
- 2.- Relación en el tiempo entre la aparición de gastritis hemorrágica y la exposición al agente etiológico probable (medicamento, sustancia química).
- 3.- Evidencia de resultados de laboratorio (endoscopia, hemoglobina entre otros) que confirmen el diagnóstico y que relacionen en determinado periodo de tiempo la enfermedad con la administración del agente etiológico probable.

RESULTADOS

- Del total de 74 casos evaluados, 18 correspondían a casos de Anemia aplásica adquirida, 15 a casos de hepatitis medicamentosa y 41 a casos de gastritis hemorrágica
- De los pacientes con diagnóstico de Anemia aplásica Adquirida, la edad promedio era de 26.7 años, con un rango de 10 a 76 años, el 50 % eran mujeres y el 50% eran varones. Los servicios con mayor número de casos fueron: Medicina Interna (n=3) y Hematología Clínica (n=12). Tablas 2, 3, 4.

Entre los pacientes diagnosticados con hepatitis medicamentosa, la edad promedio era de 44 años, con un rango de 2 a 74 años, el 46.7 % (n=7) eran mujeres y el 53.3% (n=8) varones. Los servicios con mas casos de hepatitis medicamentosa fueron: Gastroenterología (n=6) y Medicina Interna (n=5). Tablas 2, 3, 4.

Con respecto a los pacientes con el diagnóstico de gastritis hemorrágica la edad promedio era de 63 años, con un rango de 12 a 96 años, el 48.8 % eran mujeres y el 51.2% eran varones. Los servicios con mas casos de gastritis hemorrágica fueron gastroenterología (n=26) y medicina interna (n=7). Tablas 2,3,4.

- El 27.8% (n=5) de los casos de anemia aplásica adquirida tuvieron como agente etiológico probable a medicamentos (ácido valproico-metamizol, cotrimoxazol, agentes quimioterapicos, cloranfenicol), el 27.8% estuvo relacionado a otras causas probables (embarazo, virus de Epstein Barr, insecticidas agrícolas, hepatitis, transplante renal) y el 44.4% no estaba relacionado a ningún agente causal probable. Tabla 5.1, Tabla 6.

Con respecto al agente etiológico en hepatitis medicamentosa dos de los casos estaban relacionados a terapia múltiple, mientras que 12 estaban relacionados a un solo agente etiológico probable. El paracetamol, la fenitoina y el ketoconazol fueron los que presentaron mayor número de reacciones de hepatotoxicidad con un 13.3% de los casos en cada uno. Tabla 5.2, Tabla 6.

Los casos de Gastritis Hemorrágica que tuvieron como agente etiológico probable a medicamentos fueron el 48.8% (n=20); el 4.8% (n=2) estuvo relacionado con el consumo concomitante de medicamentos y alcohol, el 17.1% (n=7) estaba relacionado sólo con el consumo de alcohol. Es necesario mencionar que en el 4.9% de los casos no

se identificó el agente etiológico. Tabla 5.3, Tabla 6.

- En anemia aplásica adquirida el 27.8% (n=5) de los casos tenían como agente etiológico probable a medicamento y en gastritis hemorrágica el 48.8% (n=20) tenían como agente etiológico probable solo a medicamentos mientras que el 17.1% (n=7) tenían como agente etiológico probable a medicamento y otra causa concomitante.

En hepatitis medicamentosa el 93.3% (n=14) de los casos tenían como agente etiológico probable solo a medicamento y el 6.7% (n=1) a medicamento con otra causa concomitante. Tabla 6

- En el 60% de los casos de anemia aplásica adquirida, la enfermedad apareció en el intervalo de tiempo de 2 a 4 semanas de administrada la droga y el rango del intervalo de tiempo fue de 2 semanas a 3 meses. Tabla 7.

El 27% de los casos de hepatitis medicamentosa se presentó a la primera semana, segunda semana y entre la cuarta a octava semana de haberse expuesto al medicamento para cada uno de los casos y el rango del intervalo de tiempo fue de una semana a doce semanas. Tabla 7.

En el 59.3% de casos de gastritis hemorrágica, la enfermedad apareció en el intervalo de tiempo antes de la primera semana de exposición al medicamento y el rango del intervalo de tiempo fue menor a una semana y cuatro semanas. Tabla 7.

- La forma de inicio de anemia aplásica adquirida se presentó como insidioso en el 94.4% (n=17) y brusco en el 5.6% (n=1). La evolución después de suspenderse el medicamento (agente etiológico probable) fue favorable en el 60% y estacionario en el 40% de los casos.. Los casos de reacciones adversas (anemia aplásica inducido por medicamentos) se clasifico como de tipo A en el 40% y de tipo B en el 60%. Tablas 8, 9 y 10

La forma de inicio de hepatitis medicamentosa se presentó como insidioso en el 93.3% (n=14) y brusco en el 6.7% (n=1). La evolución después de suspenderse el medicamento (agente etiológico probable) fue: favorable en el 73.3% (n=11), estacionario en el 13.3% (n=2) y desfavorable en el 13.3% (n=2). La reacción adversa (hepatitis medicamentosa) fue clasificada como de tipo A en un 33% (n=5) y de tipo B en un 67%(n=10). Tabla 8,9 y 10.

La forma de inicio de gastritis hemorrágica se presentó como insidioso en el 92.7% (n=38) y brusco en el 7.3% (n=3). La evolución después de suspender el agente etiológico probable (medicamento) fue favorable en el 40% (n=8) de los casos y estacionario en el 60% (n=12) de los casos. La reacción adversa

(gastritis hemorrágica inducido por medicamentos) se clasificó como de tipo A en 90% (n=18) y del tipo B en el 10% (n=2). Tablas 8, 9 y 10.

- Los síntomas y signos más comunes que se presentaron en anemia aplásica fueron: palidez, fiebre, hemorragia, fatiga, petequias. Además el 50% de los casos tenían una enfermedad concomitante, mientras el otro 50% no la tenía. Tablas 11 y 12.

Los síntomas y signos más comunes que se presentaron en hepatitis medicamentosa fueron: náuseas, vómitos, ictericia, epigastralgia, pero el 93.3% tenía otra enfermedad concomitante mientras el 6.7% no la tenía. Tablas 11 y 12.

Los síntomas y signos más comunes que se presentaron en gastritis hemorrágica fueron: melena, epigastralgia, hematemesis, náuseas, palidez. Además el 53.7% de los casos tenían una enfermedad concomitante, mientras el otro 46.3% no la tenía. Tablas 11 y 12.

- Se considero el resultado de la prueba de aspirado de medula ósea como una de las pruebas representativas en el diagnóstico de anemia aplásica y no se encontró el resultado de la prueba en el 16.7% de los casos. Tabla 13.1

Se considero las pruebas de ALT(alanina aminotransferasa) y AST (aspartato aminotransferasa) como una de las pruebas de laboratorio representativa en el diagnóstico de hepatitis medicamentosa y se presenta para cada caso en particular en la tabla # 13.2, en la parte superior se muestra los resultados de los valores mas altos de ALT y AST, que se presentaron después de administrado el medicamento (agente etiológico probable) y en la parte inferior se presenta los últimos valores registrados de ALT y AST en los casos de hepatitis medicamentosa después de suspender la administración del medicamento. El 93% de los pacientes habían elevado sus transaminasas. Tabla 13.2.

Se consideró el resultado de endoscopia gástrica como una de las pruebas de laboratorio representativa y no se encontró resultado de la prueba en el 12.2% de los casos. Tabla 12.3.

- En anemia aplásica la evolución final presenta como estacionario al 61.1% (n=11) de los casos, mientras que el 33.3% (n=6) tiene evolución favorable, un caso fallece como causa de anemia aplásica el cual no estaba relacionado a medicamentos como agente etiológico probable. Tabla 14

La evolución final (después de haberse suspendido el agente etiológico probable) en hepatitis medicamentosa presenta como favorable al 73.3% (n=11) de los casos, mientras un 13.3 % (n=2) tiene una evolución estacionaria, por otro lado 2 pacientes fallecen, las causas del fallecimiento están relacionadas con la enfermedad hepática y una enfermedad concomitante (shock séptico y neumonía aspirativa). Tabla 14

En los casos de gastritis hemorrágica la evolución final presenta como estacionario al 58.5% (n=24) de los casos, mientras que el 39.0% (n=16) tiene evolución favorable y 2.4% fallecen como causa de hemorragia gástrica. Tabla 14

TABLA N°1

DISTRIBUCIÓN POR AÑO DE LOS CASOS DE ANEMIA APLASICA, HEPATITIS MEDICAMENTOSA Y GASTRITIS HEMORRÁGICA, EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001

AÑOS	ANEMIA APLASICA <u>a</u>		HEPATITIS MEDICAMENTOS <u>A b</u>		GASTRITIS HEMORRÁGICA <u>c</u>	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
1998	3	16.6	0	0	0	0
1999	9	50	6	40	0	0
2000	4	22.2	6	40	0	0
2001	2	11.1	3	20	41	100
TOTAL	18	100%	15	100%	41	100%

PERIODO DE ESTUDIO:

- a.- Agosto 1998 - Agosto 2001
- b.- Enero 1999 - Octubre 2001
- c.- Enero 2000 - Diciembre 2000

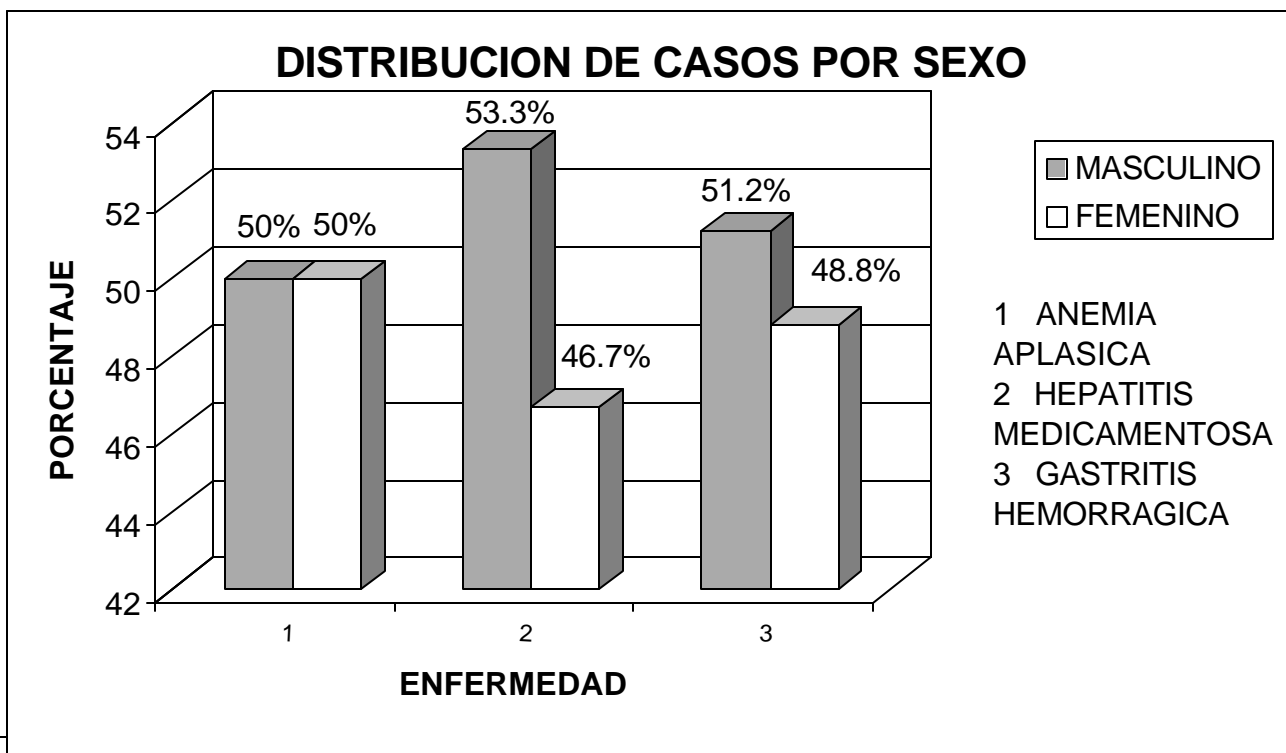
TABLA N°2

DISTRIBUCIÓN POR SEXO DE LOS CASOS DE ANEMIA APLASICA, HEPATITIS MEDICAMENTOSA Y GASTRITIS HEMORRAGICA, EN EL H.N.G.A.I, DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001

SEXO	ANEMIA APLASICA		HEPATITIS MEDICAMENTOSA		GASTRITIS HEMORRAGICA	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
MASCULINO	9	50	8	53.3	21	51.2
FEMENINO	9	50	7	46.7	20	48.8
TOTAL	18	100	15	100.0	41	100

GRAFICO N°2

DISTRIBUCION POR SEXO DE LOS CASOS DE ANEMIA APLASICA, HEPATITIS MEDICAMENTOSA Y GASTRITIS HEMORRÁGICA, EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001



Enfermedades inducidas por drogas: anemia aplásica adquirida, hepatitis medicamentosa y gastritis hemorrágica en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de agosto 1998 – diciembre 2001. Quispe Inga Juan Carlos, Valencia Santos Miguel Angel.

Tesis UNMSM

TABLA N°3

DISTRIBUCIÓN POR SERVICIO DE LOS CASOS DE ANEMIA APLASICA , HEPATITIS MEDICAMENTOSA Y GASTRITIS HEMORRÁGICA, EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001

SERVICIO	ANEMIA APLASICA		HEPATITIS MEDICAMENTOSA		GASTRITIS HEMORRAGICA	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
MEDICINA INTERNA	3	16.7	5	33.3	7	17.1
GASTROENTEROLOGÍA	0	0.0	6	40.0	26	63.4
HEMATOLOGIA CLÍNICA	12	66.7	0	0.0	0	0.0
CIRUGÍA GENERAL	0	0.0	0	0.0	1	2.4
GERIATRÍA	0	0.0	1	6.7	4	9.8
CLÍNICA PEDIÁTRICA	2	11.1	1	6.7	1	2.4
REUMATOLOGÍA	0	0.0	0	0.0	1	2.4
EMERGENCIA	0	0.0	0	0.0	1	2.4
MODULO DE ATENCIÓN RÁPIDA	0	0.0	2	13.3	0	0.0
ONCOLÓGICA	1	5.6	0	0.0	0	0.0
TOTAL	18	100%	15	100.0	41	100

MEDICINA INTERNA: Medicina I, Medicina II, Medicina III Y Medicina V.

Tabla N° 4

DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE LOS CASOS DE ANEMIA APLASICA, HEPATITIS MEDICAMENTOSA Y GASTRITIS HEMORRÁGICA, EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001

AÑOS	ANEMIA APLASICA		HEPATITIS MEDICAMENTOSA		GASTRITIS HEMORRAGICA	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
0 - 10	-	-	1	6.7	-	-
10 - 20	8	44.4	1	6.7	1	2.4
20 - 30	2	11.1	2	13.3	-	-
30 - 40	2	11.1	-	-	1	3.4
40 - 50	2	11.1	6	40	7	17.1
50 - 60	2	11.1	2	13.3	10	24.4
60 - 70	1	5.55	1	6.7	6	14.6
70 - 80	1	5.55	2	13.3	13	31.7
80 - 90	-	-	-	-	2	4.9
90 - 100	-	-	-	-	1	2.4
TOTAL	18	100%	15	100%	41	100%

Enfermedades inducidas por drogas: anemia aplásica adquirida, hepatitis medicamentosa y gastritis hemorrágica en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de agosto 1998 – diciembre 2001. Quispe Inga Juan Carlos, Valencia Santos Miguel Angel.

Tesis UNMSM

TABLA N°5.1

AGENTE ETIOLOGICO PROBABLE EN LOS CASOS DE ANEMIA APLASICA, EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - AGOSTO 2001

AGENTE ETIOLOGICO PROBABLE		CASOS	PORCENTAJE
1	ÁCIDO VALPROICO - METAMIZOL	1	5.6
2	TRANSPLANTE RENAL	1	5.6
3	INSECTICIDAS AGRÍCOLAS	1	5.6
4	AGENTES QUIMIOTERAPICOS	2	11.1
5	CLORANFENICOL	1	5.6
6	EMBARAZO	1	5.6
7	COTRIMOXAZOL	1	5.6
8	HEPATITIS	1	5.6
9	VIRUS EPSTEIN BARR	1	5.6
10	NO IDENTIFICADO	8	44.4
TOTAL		18	100.0

GRAFICO 5.1 AGENTE ETIOLOGICO PROBABLE EN LOS CASOS DE ANEMIA APLASICA, EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - AGOSTO 2001
AGENTES QUIMIOTERAPICOS: 5-fluorouracilo, doxorubicina, metotrexate

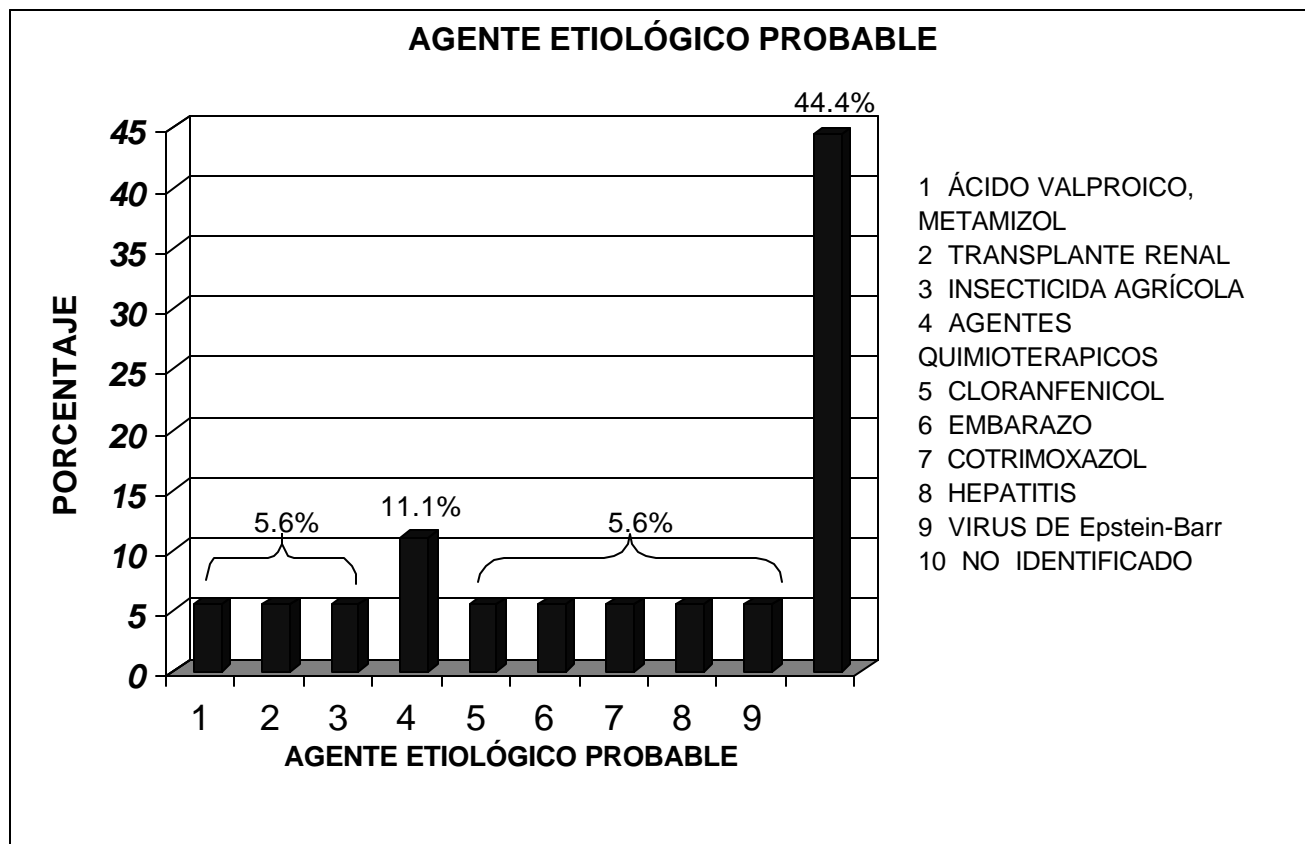


TABLA N°5.2

AGENTE ETIOLOGICO PROBABLE EN LOS CASOS DE HEPATITIS MEDICAMENTOSA, EN EL H.N.G.A.I., DE ENERO 1999 - OCTUBRE 2001

	CASOS	PORCENTAJE
1 RANITIDINA	1	6.7
2 PARACETAMOL	2	13.3
3 CLORPROMAZINA	1	6.7
4 FENITOINA	2	13.3
5 INH+RFM+PZD	1	6.7
6 PZD+RFM	1	6.7
7 ETIONAMIDA	1	6.7
8 METIMAZOL	1	6.7
9 KETOCONAZOL	2	13.3
10 COTRIMOXAZOL	1	6.7
11 AMITRIPTILINA - ALCOHOL	1	6.7
12 CAPTOPRIL	1	6.7
TOTAL	15	100.0

INH: ISONIAZIDA, RFM: RIFAMPICINA, PZD: PIRAZINAMIDA

GRAFICO 5.2 AGENTE ETIOLOGICO PROBABLE EN LOS CASOS DE HEPATITIS MEDICAMENTOSA, EN EL H.N.G.A.I., DE ENERO 1999 -OCTUBRE 2001

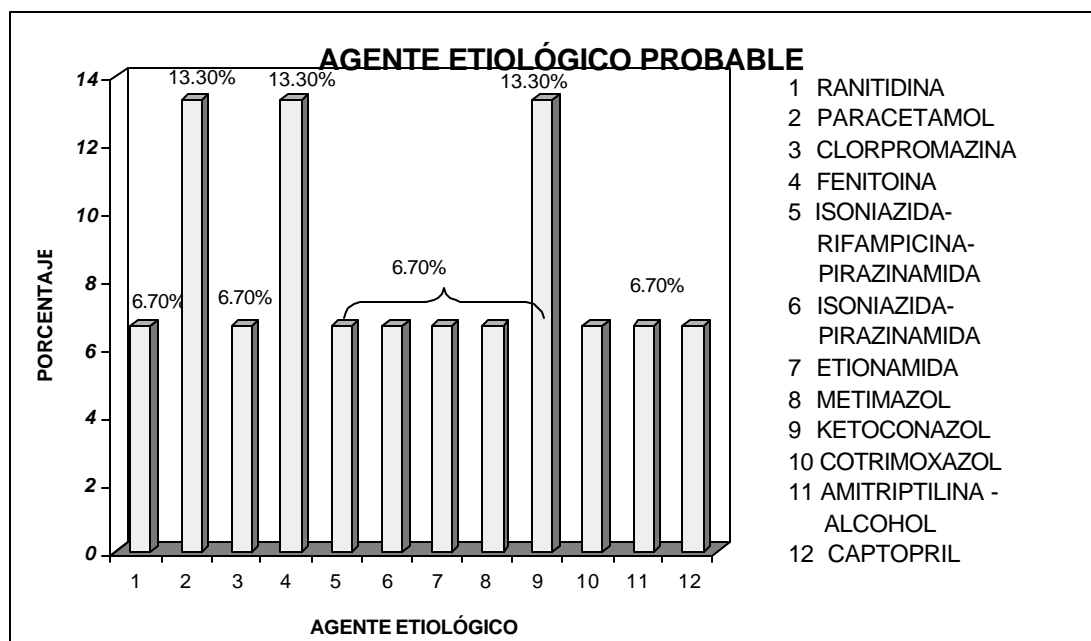


TABLA N°5.3

AGENTE ETIOLOGICO PROBABLE EN LOS CASOS DE GASTRITIS HEMORRAGICA, EN EL H.N.G.A.I., DE ENERO 2000 - DICIEMBRE 2000

IRCT: INSUFICIENCIA RENAL CRONICA TERMINAL HP: Helicobacter pylori

	CASOS	PORCENTAJE
AINES (NO DIFERENCIADOS)	3	7.3
PARACETAMOL + AINES	2	4.9
CIPROFLOXACINO	1	2.4
IBUPROFENO + PIROXICAM	1	2.4
IBUPROFENO	5	12.2
PIROXICAM	3	7.3
WARFARINA	1	2.4
ASPIRINA	4	9.8
ALCOHOL + AINES	1	2.4
IBUPROFENO + ALCOHOL	1	2.4
AAS + HP	1	2.4
COTRIMOXAZOL + HP	1	2.4
ANTIBIÓTICOS + HP	1	2.4
IBUPROFENO + HP	1	2.4
PIROXICAM + HP	1	2.4
ALCOHOL + HP	1	2.4
ALCOHOL	7	17.1
H P	2	4.9
IRCT	1	2.4
CIRROSIS CARDIACA	1	2.4
NO IDENTIFICADO	2	4.9

Enfermedades inducidas por drogas: anemia aplásica adquirida, hepatitis medicamentosa y gastritis hemorrágica en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de agosto 1998 – diciembre 2001. Quispe Inga Juan Carlos, Valencia Santos Miguel Angel.

Tesis UNMSM

TOTAL	41.0	100.0
--------------	------	-------

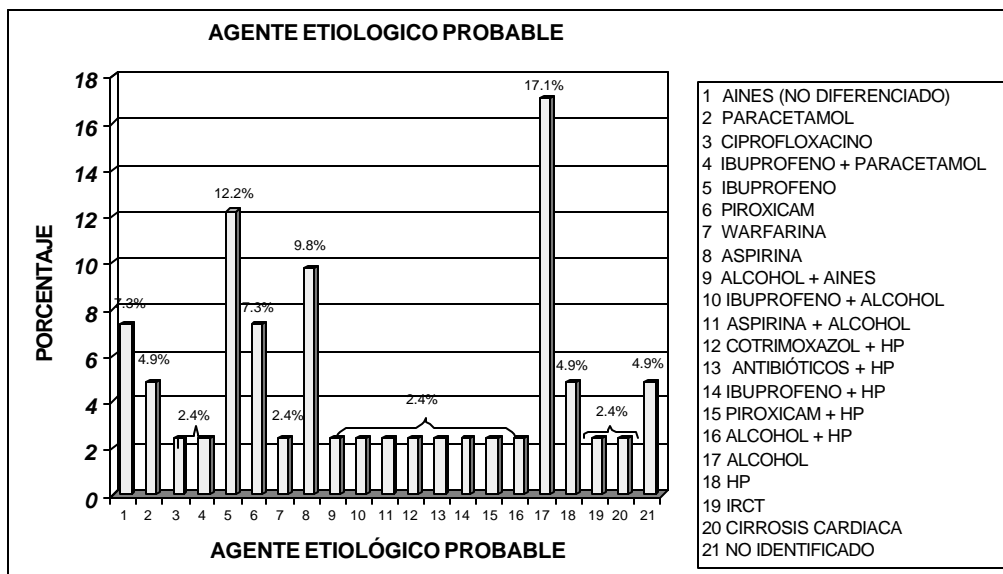


TABLA 6 DIFERENCIACIÓN ENTRE MEDICAMENTOS Y OTROS AGENTES ETIOLÓGICOS PROBABLES EN LOS CASOS DE ANEMIA APLASICA, HEPATITIS MEDICAMENTOSA Y GASTRITIS HEMORRAGICA, EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001

	ANEMIA APLASICA		HEPATITIS MEDICAMENTOSA *		GASTRITIS HEMORRÁGICA	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
E. I.POR MED.	5	27.8	14	93.3	20	48.8
MED. Y OTROS	0	0.0	1	6.7	7	17.1
E.NO I. POR MED.	5	27.8	0	0.0	12	29.3
A.E. NO IDENT.	8	44.4	0	0.0	2	4.9
TOTAL	18	100.0	15	100.0	41	100.0

* SOLO SE CONSIDERARON LOS CASOS DE ENFERMEDAD HEPÁTICA INDUCIDO POR MEDICAMENTOS

E. I.POR MED. ENFERMEDAD INDUCIDA POR MEDICAMENTOS
 MED. Y OTROS MEDICAMENTOS Y OTRO AGENTE ETIOLÓGICO PROBABLE
 E.NO I. POR MED. ENFERMEDAD NO INDUCIDA POR MEDICAMENTOS
 A.E. NO IDENT. AGENTE ETIOLÓGICO NO IDENTIFICADO

TABLA N°7
INTERVALO DE TIEMPO ENTRE LA EXPOSICIÓN AL AGENTE ETIOLÓGICO PROBABLE
(MEDICAMENTO) Y LA APARICIÓN DE LA ENFERMEDAD EN ESTUDIO,
EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001

INTERVALO	ANEMIA APLÁSICA		HEPATITIS MEDICAMENTOSA		GASTRITIS HEMORRÁGICA	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
< A 1 SEMANA	0	0	0	0	16	59.3
1 SEMANA	0	0	4	27	6	22.2
2 SEMANAS	0	0	4	27	1	3.7
2 A 4 SEMANAS	3	60	2	13	1	3.7
4 A 8 SEMANAS	1	20	4	27	0	0.0
10 A 12 SEMANAS	1	20	1	7	0	0.0
13 SEMANAS	0	0	0	0	0	0.0
NO ESPECIFICA *	0	0	0	0	3	11.1
TOTAL	5	100	15	100	27	100.0

* MEDICAMENTO ADMINISTRADO ANTES DE LA APARICION DE GASTRITIS HEMORRÁGICA, PERO

HISTORIA CLÍNICA NO ESPECIFICA EL INTERVALO DE TIEMPO ENTRE LA EXPOSICIÓN AL AGENTE ETIOLÓGICO Y LA APARICIÓN DE LA ENFERMEDAD EN ESTUDIO

TABLA N°8

DISTRIBUCIÓN SEGÚN LA FORMA DE INICIO DE LA ENFERMEDAD EN LOS CASOS DE ANEMIA APLASICA, HEPATITIS MEDICAMENTOSA Y GASTRITIS HEMORRÁGICA, EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001

FORMA DE INICIO	ANEMIA APLASICA		HEPATITIS MEDICAMENTOSA		GASTRITIS HEMORRÁGICA	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
INSIDIOSO	17	94.4	14	93.3	38	92.7
BRUSCO	1	5.6	1	6.7	3	7.3
TOTAL	18	100	15	100	41	100.0

GRAFICO 8

DISTRIBUCIÓN SEGÚN LA FORMA DE INICIO DE LA ENFERMEDAD EN LOS CASOS DE ANEMIA APLASICA, HEPATITIS MEDICAMENTOSA Y GASTRITIS HEMORRÁGICA, EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998-OCTUBRE 2001

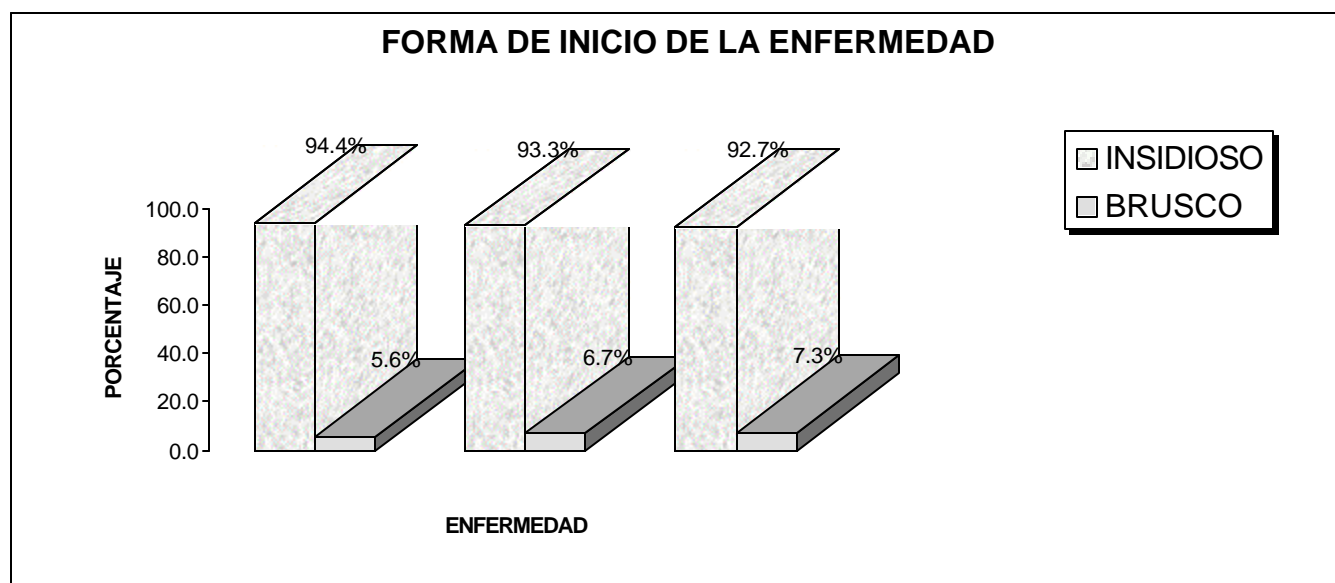


TABLA 9 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD EN ESTUDIO DESPUÉS DE SUSPENDER EL AGENTE ETIOLÓGICO PROBABLE (MEDICAMENTO), EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001

EVOLUCION	ANEMIA APLASICA		HEPATITIS MEDICAMENTOSA		GASTRITIS HEMORRÁGICA	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
FAVORABLE	3	60	11	73.3	8	40
ESTACIONARIO	2	40	2	13.3	12	60
DESFAVORABLE	0	0	2	13.3	0	0
TOTAL	5	100	15	100.0	20	100

GRAFICO 9 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD EN ESTUDIO DESPUÉS DE SUSPENDER EL AGENTE ETIOLÓGICO PROBABLE (MEDICAMENTO), EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001

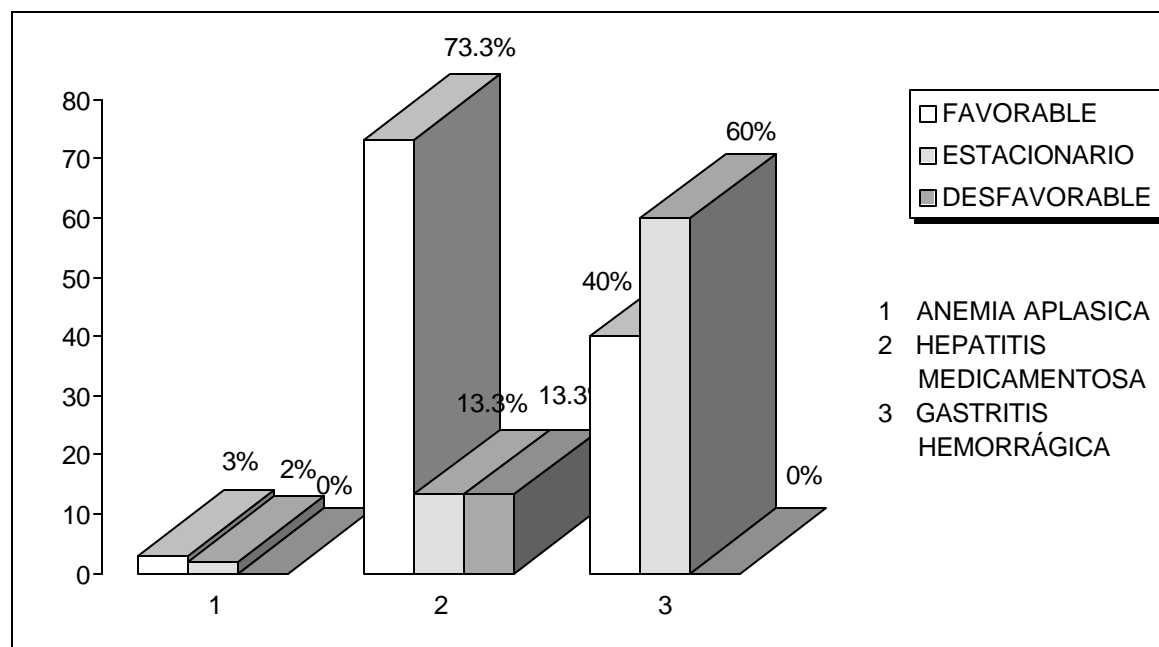


TABLA 10 CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS ENCONTRADAS EN LOS CASOS DE ANEMIA APLASICA, HEPATITIS MEDICAMENTOSA Y GASTRITIS HEMORRAGICA, EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001

REACCIÓN ADVERSA	ANEMIA APLASICA		HEPATITIS MEDICAMENTOSA		GASTRITIS HEMORRÁGICA	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
TIPO A	2	40	5	33	18	90
TIPO B	3	60	10	67	2	10
TOTAL	5	100	15	100	20	100

GRAFICO 10 CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS ENCONTRADAS EN LOS CASOS DE ANEMIA APLASICA, HEPATITIS MEDICAMENTOSA Y GASTRITIS HEMORRAGICA, EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001

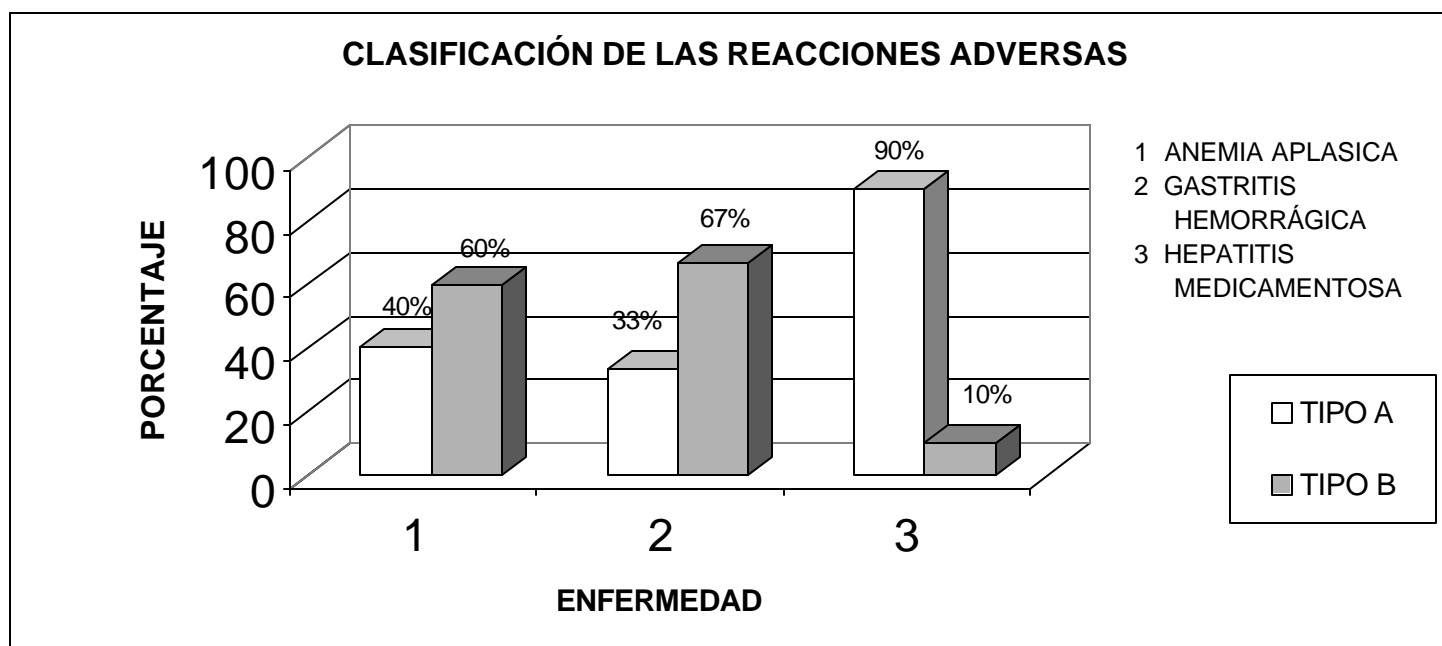


TABLA N°11

SIGNOS Y SÍNTOMAS MAS FRECUENTEMENTE REPORTADOS EN LOS CASOS DE ANEMIA APLASICA, HEPATITIS MEDICAMENTOSA Y GASTRITIS HEMORRAGICA, EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001

SIGNOS Y SINTOMAS	ANEMIA APLASICA		HEPATITIS MEDICAMENTOSA		GASTRITIS HEMORRÁGICA	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
ARDOR EPIGÁSTRICO					3	2.8
CEFALEA	2	3.4				
COLUREA			1	3.6		
DEBILIDAD					4	3.8
DISNEA	3	5.1	1	3.6		
EPIGASTRALGIA			3	10.7	25	23.6
EPISTAXIS	2	3.4				
EQUIMOSIS	5	8.5				
ESTREÑIMIENTO					6	5.7
FATIGA	6	10.2				
FIEBRE	6	10.2	2	7.1	3	2.8
GINGIVORRAGIA	3	5.1				
HEMATEMESIS					9	8.5
HEMATURIA	1	1.7				
HEMORRAGIA	4	6.8				
HIPOCOLIA			1	3.6		
ICTERICIA	1	1.7	4	14.3		
MALESTAR GENERAL			3	10.7	3	2.8
MAREOS	4	6.8			3	2.8
MELENA					24	22.6
NAUSEAS	1	1.7	5	17.9	6	5.7
OTROS SÍNTOMAS					7	6.6
PALIDEZ	14	23.7	1	3.6	6	5.7

Enfermedades inducidas por drogas: anemia aplásica adquirida, hepatitis medicamentosa y gastritis hemorrágica en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de agosto 1998 – diciembre 2001. Quispe Inga Juan Carlos, Valencia Santos Miguel Angel.

Tesis UNMSM

PETEQUIAS	3	5.1				
PRURITO			2	7.1		
SENSACIÓN DE ARDOR HEPÁTICO			1	3.6		
SIN SIGNOS O SÍNTOMAS			2	7.1		
TAQUICARDIA	2	3.4				
TRANSTORNO DEL SENSORIO					3	2.8
VÓMITOS	2	3.4	2	7.1	3	2.8
TOTAL	59	100	28	100	105	100

GRAFICO 11.1

SIGNOS Y SINTOMAS MAS FRECUENTES REPORTADOS EN LOS CASOS DE ANEMIA APLASICA, EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - AGOSTO 2001

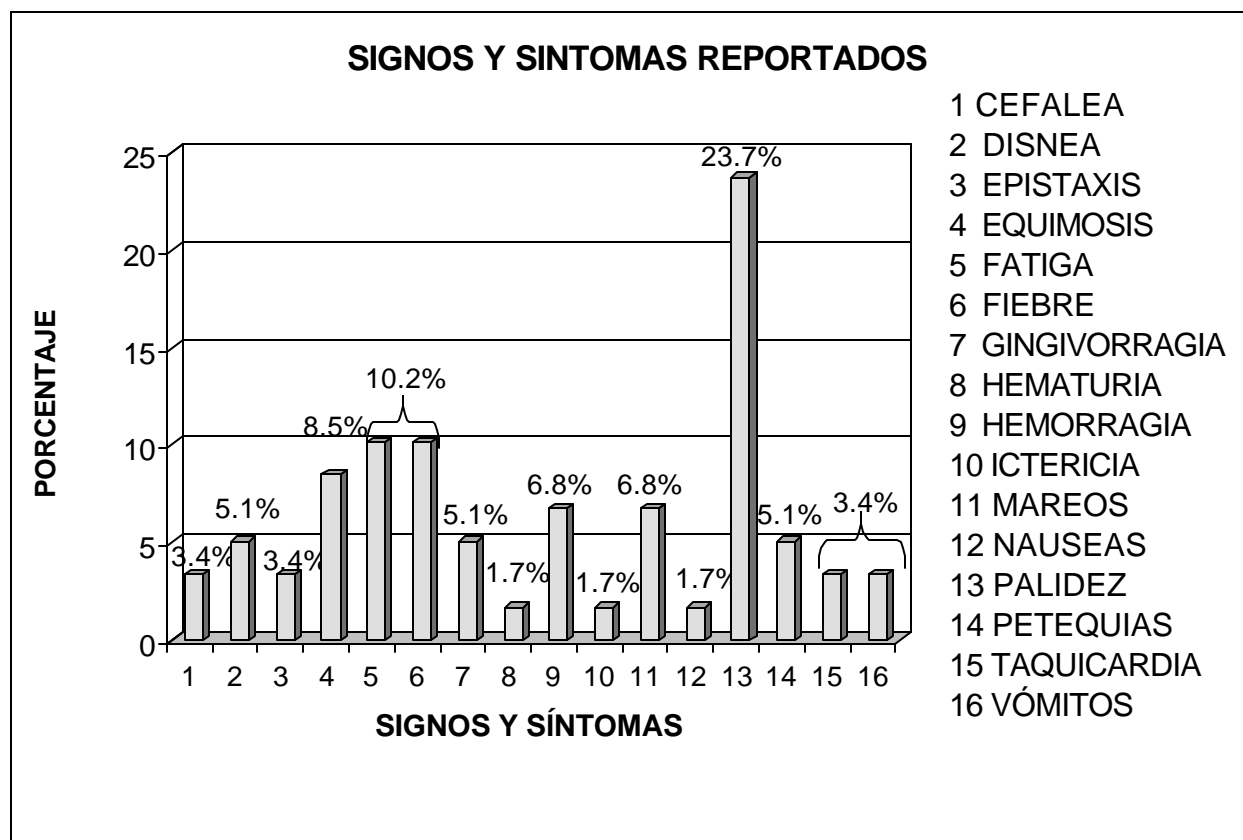


GRAFICO 11.2

**SIGNOS Y SINTOMAS MAS FRECUENTEMENTE REPORTADOS
EN LOS CASOS DE HEPATITIS MEDICAMENTOSA,
EN EL H.N.G.A.I., DE ENERO 1999 - OCTUBRE 2001**

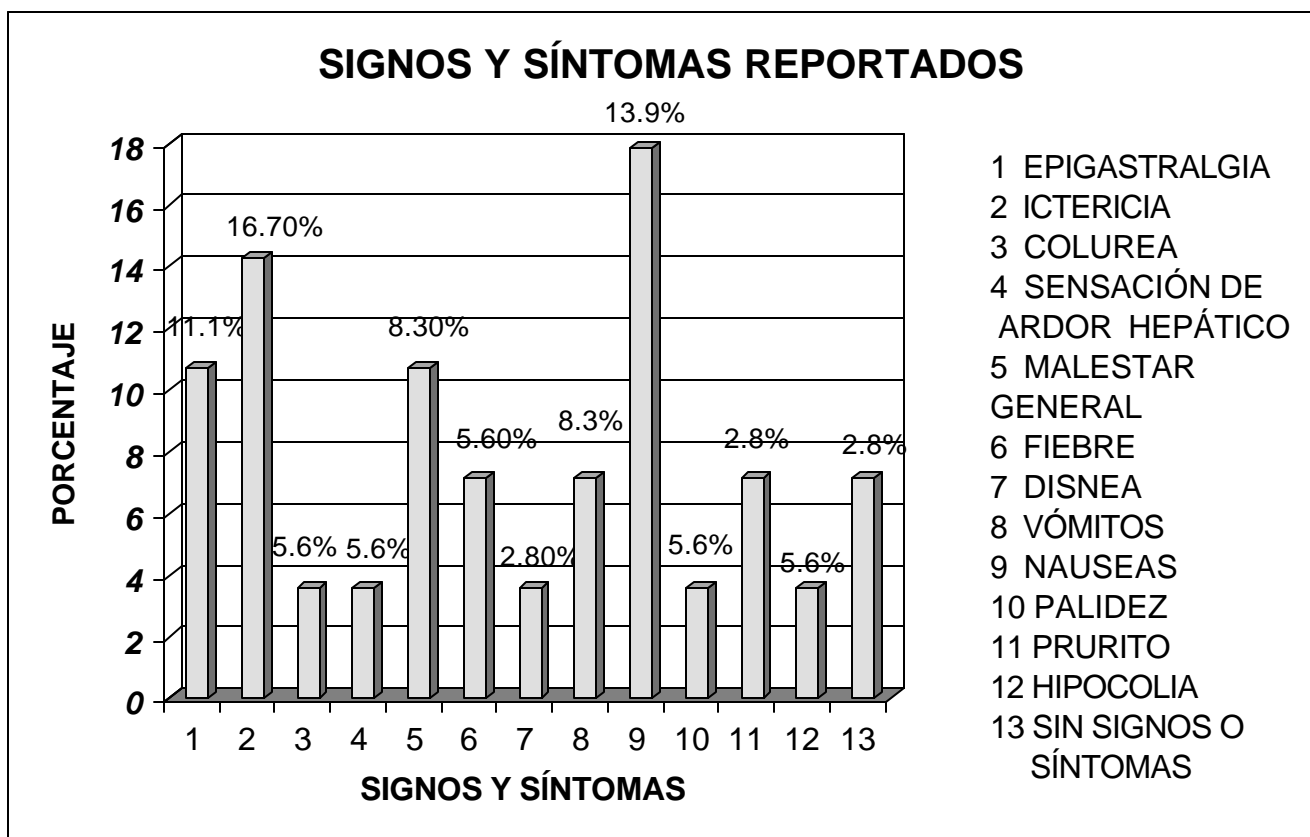


GRAFICO 11.3

**SIGNOS Y SÍNTOMAS MAS FRECUENTEMENTE REPORTADOS
EN LOS CASOS DE GASTRITIS HEMORRÁGICA,
EN EL H.N.G.A.I., DE ENERO 2000 - DICIEMBRE 2000**

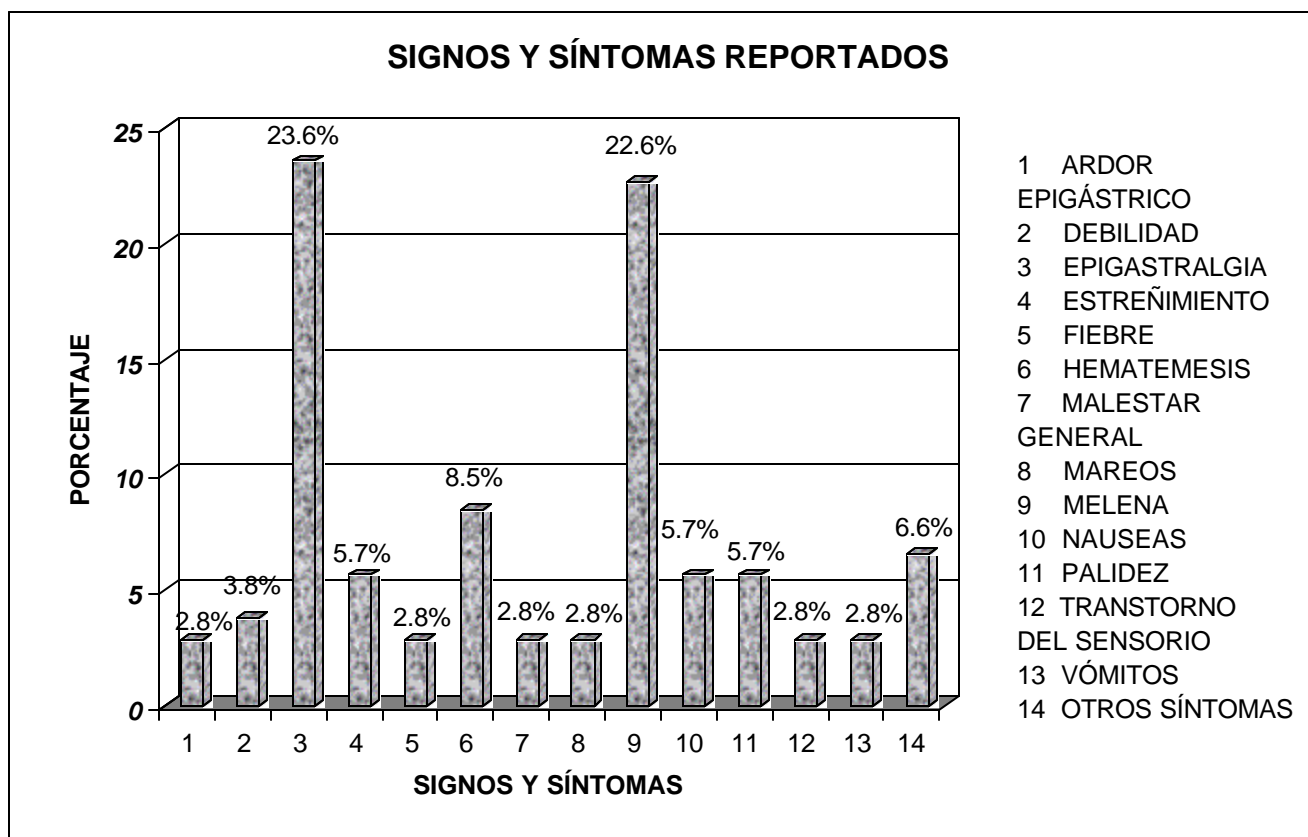


TABLA N°12

ENFERMEDAD CONCOMITANTE CON LAS ENFERMEDADES EN ESTUDIO, EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001

ENFERMEDAD CONCOMITANTE	ANEMIA APLASICA		HEPATITIS MEDICAMENTOSA		GASTRITIS HEMORRÁGICA	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
ACNE ROSÁCEO					1	2.4
ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO	2	11.1				
ANEMIA POR SANGRADO					2	4.9
CIRROSIS CARDIACA					1	2.4
CIRROSIS HEPÁTICA					1	2.4
COLECISTITIS CALCULOSA					1	2.4
DIABETES MELLITUS TIPO II			1	6.7		
DOLOR ARTICULAR			1	6.7		
ENDOMETRIOSIS	1	5.6				
EPILEPSIA	2	11.1				
ESQUIZOFRENIA PARANOIDE			1	6.7		
FRACTURA COSTAL					1	2.4
GASTRITIS			1	6.7	2	4.9
HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA			1	6.7		
HERNIA HIATAL					2	4.9
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	2	11.1			4	9.8
HIPERTIROIDISMO			1	6.7		
HIPOTIROIDISMO					1	2.4
INFECCIÓN RESPIRATORIA			1	6.7		
INSUFICIENCIA CARDIACA C.						

Enfermedades inducidas por drogas: anemia aplásica adquirida, hepatitis medicamentosa y gastritis hemorrágica en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de agosto 1998 – diciembre 2001. Quispe Inga Juan Carlos, Valencia Santos Miguel Angel.

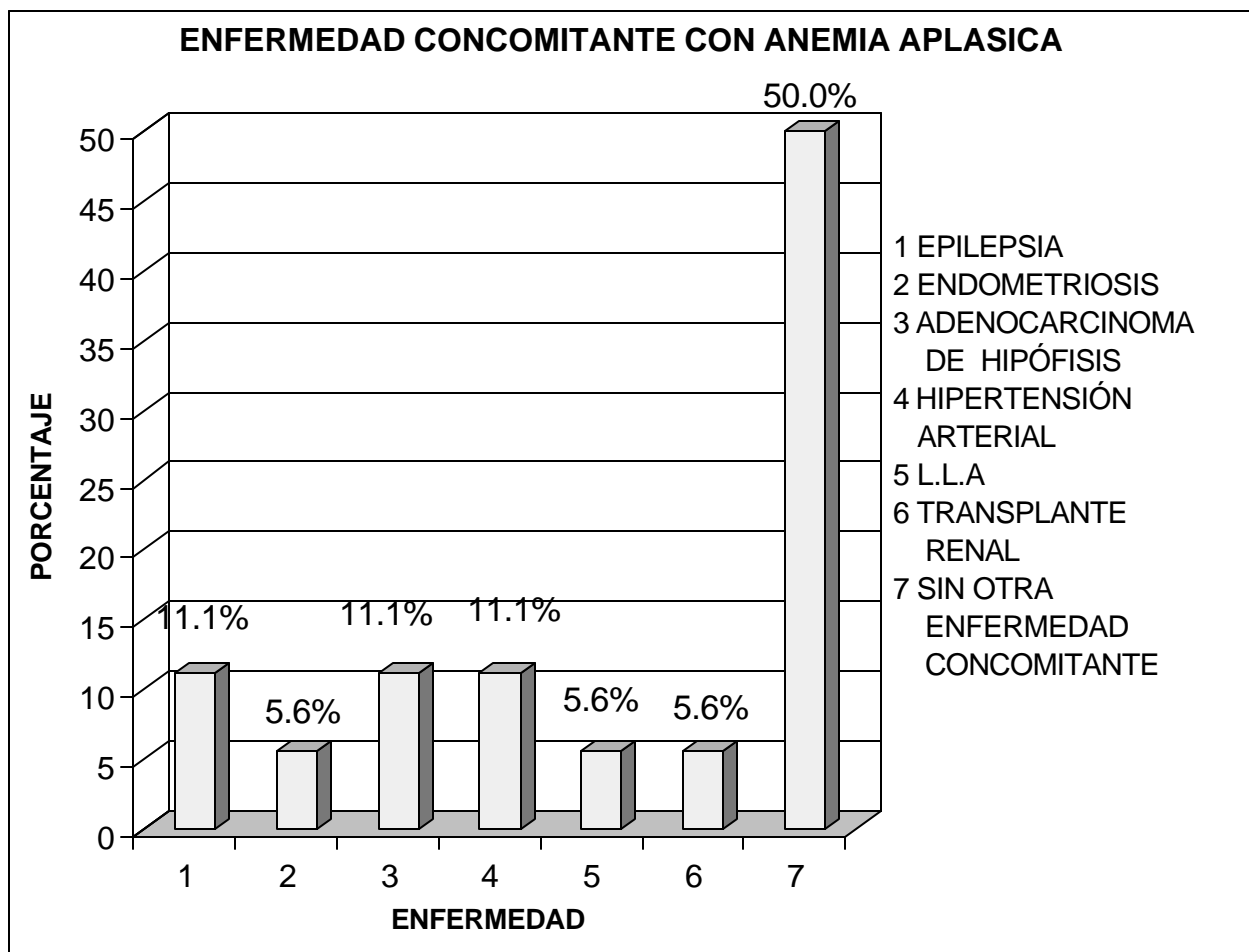
Tesis UNMSM

IRCT					1	2.4
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA						
LEUCEMIA MIELOIDE					1	2.4
L.L.A.	1	5.6				
LUMBALGIA					1	2.4
NEUMONÍA						
NEUMONÍA ASPIRATIVA			1	6.7		
ONICOMICOSIS			1	6.7		
OSTEOARTRITIS					1	2.4
PARASITOSIS						
PARKINSON					1	2.4
POLIARTRITIS CRÓNICA					1	2.4
SALMONELOSIS			1	6.7		
SHOCK SÉPTICO						
SIN OTRA ENFERMEDAD	9	50	1	6.7	19	46.3
SÍNDROME CONVULSIVO			2	13.3		
TBC PULMONAR			2	13.3		
TRANSPLANTE RENAL	1	5.6				
TOTAL	18	100	15	100	41	100

I.R.C.T : INSUFICIENCIA RENAL CRONICA TERMINAL

L.L.A. : LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA

GRAFICO 12.1
ENFERMEDAD CONCOMITANTE CON ANEMIA APLASICA,
EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - AGOSTO 2001



L.L.A. : LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA

GRAFICO 12.2

ENFERMEDAD CONCOMITANTE CON HEPATITIS MEDICAMENTOSA,
EN EL H.N.G.A.I., DE ENERO 1999 - OCTUBRE 2001

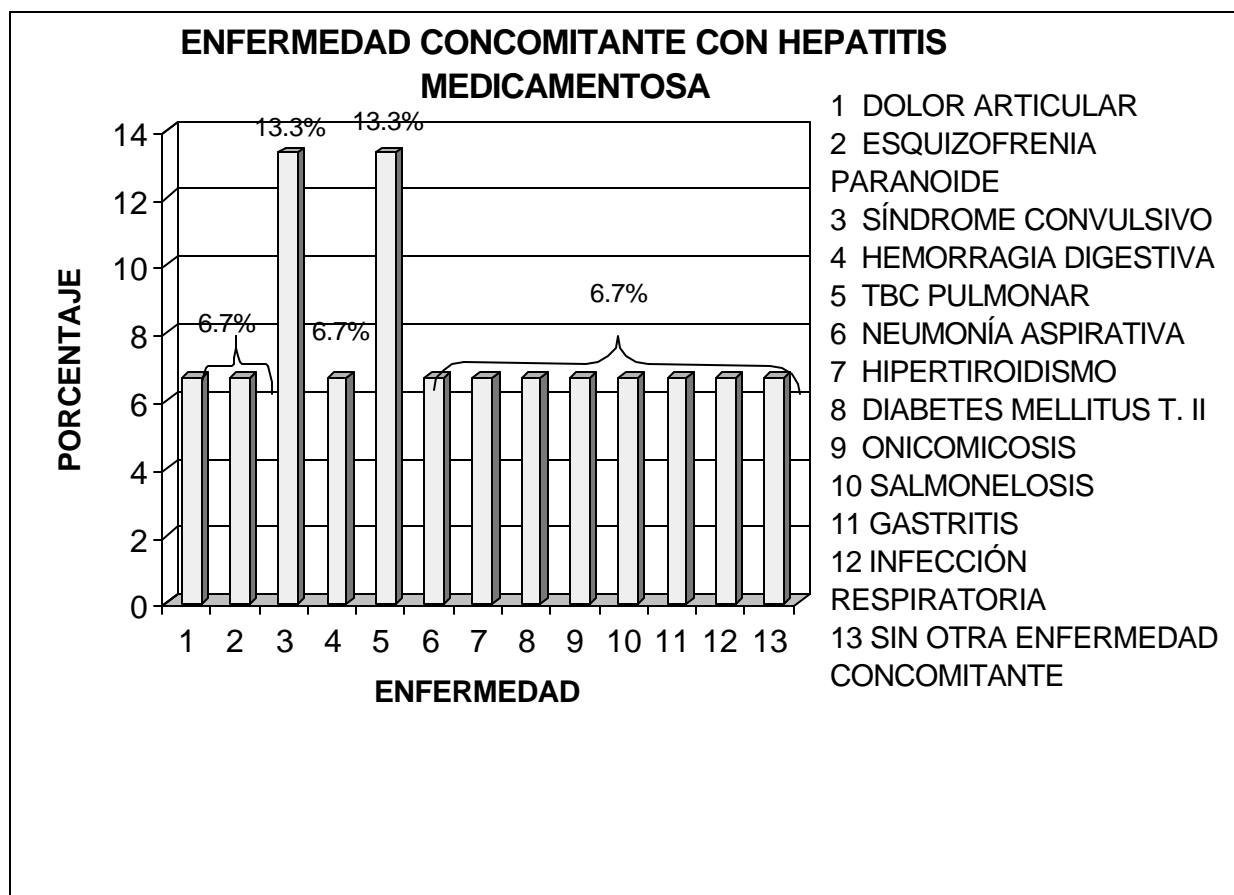
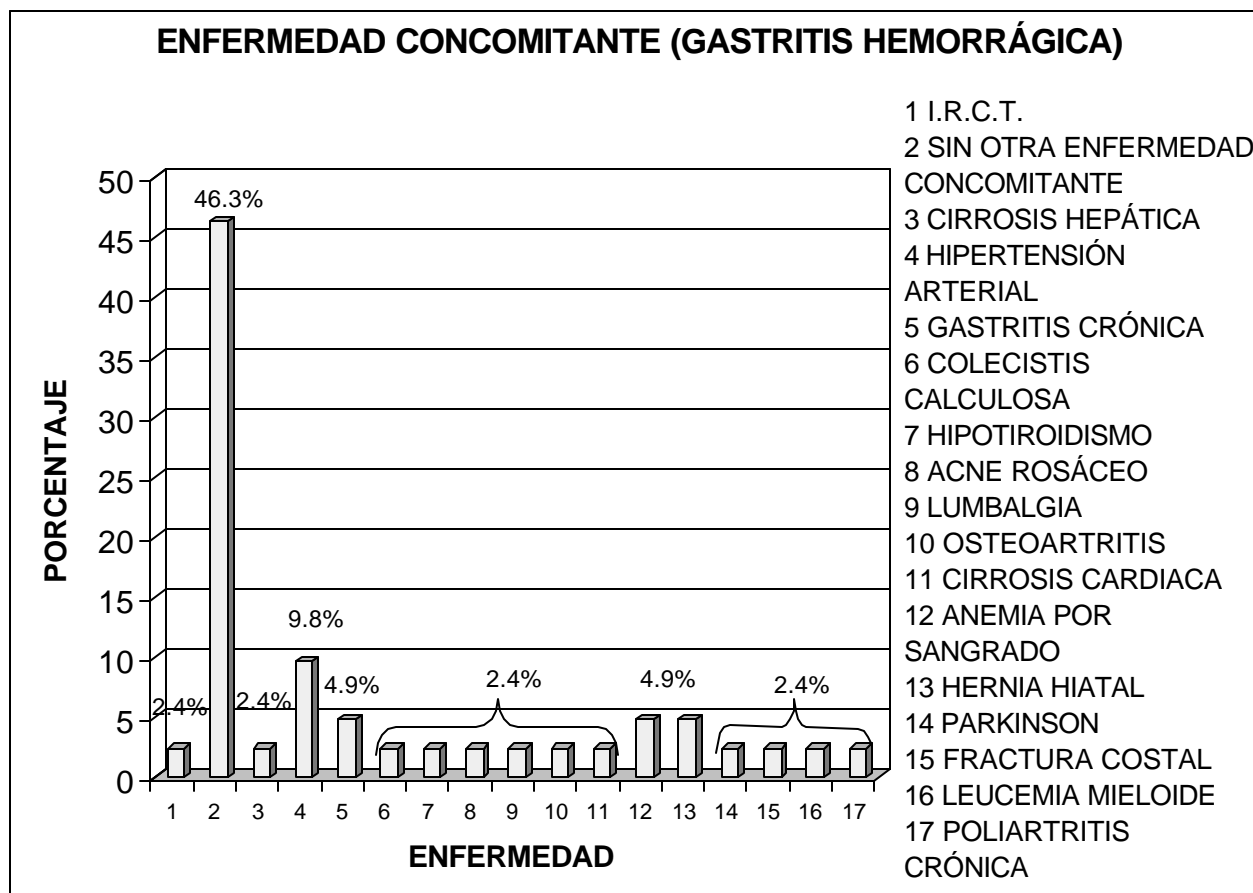


GRAFICO 12.3

ENFERMEDAD CONCOMITANTE CON GASTRITIS HEMORRAGICA,
EN EL H.N.G.A.I., DE ENERO 2000 - DICIEMBRE 2000



I.R.C.T : INSUFICIENCIA RENAL CRONICA TERMINAL

TABLA N°13.1

RESULTADOS DE ASPIRADO DE MEDULA OSEA EN LOS CASOS DE ANEMIA APLASICA, EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - AGOSTO 2001

RESULTADO		CASOS	%
1	HIPOPLASIA DE LA SERIE ROJA	3	16.7
2	HIPOPLASIA ERITROIDE	1	5.6
3	HIPOPLASIA DE LAS TRES SERIES	1	5.6
4	APLASIA MEDULAR	3	16.7
5	MEDULA OSEA HIPOCELULAR	2	11.1
6	NO SE ENCONTRO RESULTADO DE LA PRUEBA	3	16.7
7	HIPOPLASIA MEDULAR	2	11.1
8	ANEMIA APLASTICA	1	5.6
9	HIPOCELULARIDAD SEVERA	1	5.6
10	ERITROBLASTOPENIA Y DISPLASIA MEGACARIOCITICA	1	5.6
TOTAL		18	100

GRAFICO 13.1 RESULTADOS DE ASPIRADO DE MEDULA OSEA EN LOS CASOS ANEMIA APLASICA EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - AGOSTO 2001

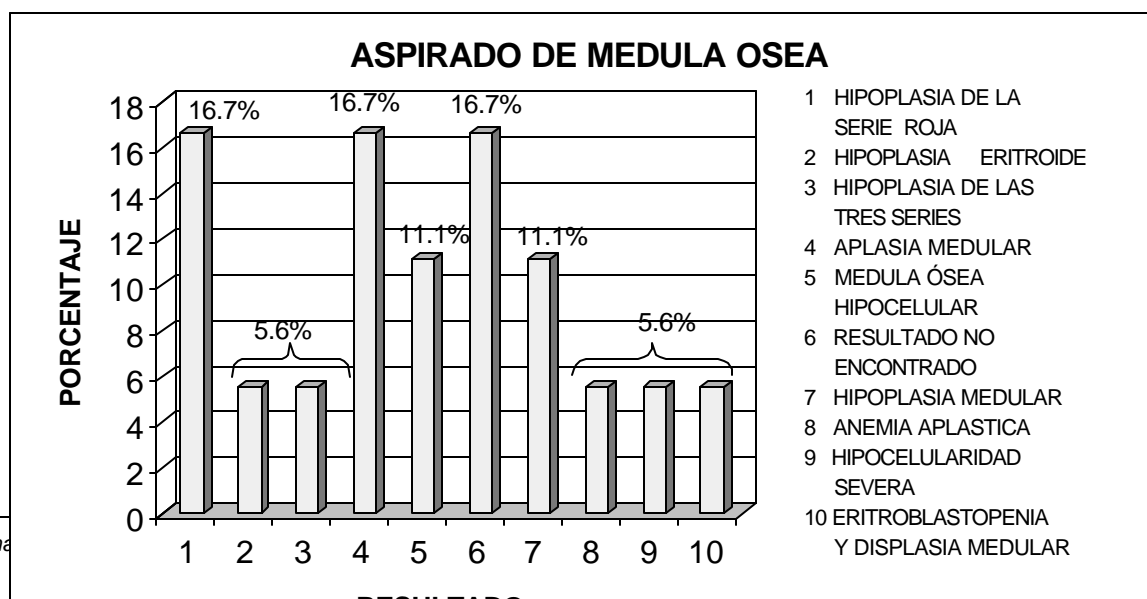


TABLA N°13.2

RESULTADOS DEL EXAMEN DE TRANSAMINASAS EN LOS CASOS DE HEPATITIS MEDICAMENTOSA EN EL H.N.G.A.I., DE ENERO 1999 - OCTUBRE 2001

VALORES MAS ALTOS DE ALT Y AST EN LOS CASOS DE HEPATITIS MEDICAMENTOSA DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
ALT	140	50.2	2599	45	723	490	107	68	97	72	1160	155	49	1085	94
AST	76	39	2623	59	695	259	99	81	130	56	3920	157	46	2350	154

ULTIMOS VALORES REGISTRADOS DE ALT Y AST EN LOS CASOS DE HEPATITIS MEDICAMENTOSA DESPUES DE SUSPENDER LA ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
ALT	26	19	70	30	48	111	39	62	19	30	14	37	11	139	31
AST	0	19	83	29	56	77	31	79	20	28	21	25	16	108	102

VALORES NORMALES: ALT (0-41UI)
AST (0-38UI)

ALT: ALANINA AMINOTRANSFERASA
AST: ASPARTATO AMINOTRANSFERASA

Enfermedades inducidas por drogas: anemia aplásica adquirida, hepatitis medicamentosa y gastritis hemorrágica en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de agosto 1998 – diciembre 2001. Quispe Inga Juan Carlos, Valencia Santos Miguel Angel.

Tesis UNMSM

TABLA N°13.3

RESULTADOS DEL EXAMEN DE ENDOSCOPIA EN LOS CASOS DE GASTRITIS HEMORRÁGICA, EN EL H.N.G.A.I., DE ENERO 2000 - DICIEMBRE 2000

	RESULTADO	CASOS	%
1	GASTRITIS EROSIVA	23	56.1
2	GASTRITIS ERITEMATOSA EROSIVA	4	9.8
3	GASTRODUODENITIS EROSIVA	6	14.6
4	LESIÓN SANGRANTE MUCOSA GASTROINTESTINAL	2	4.9
5	GASTRITIS PARCELAR	1	2.4
6	NO SE ENCONTRO EL RESULTADO DE LA PRUEBA	5	12.2
	TOTAL	41	100.0

GRAFICO 13.3 RESULTADOS DEL EXAMEN DE ENDOSCOPIA EN LOS CASOS DE GASTRITIS HEMORRÁGICA EN EL H.N.G.A.I., DE ENERO 2000 - DICIEMBRE 2000

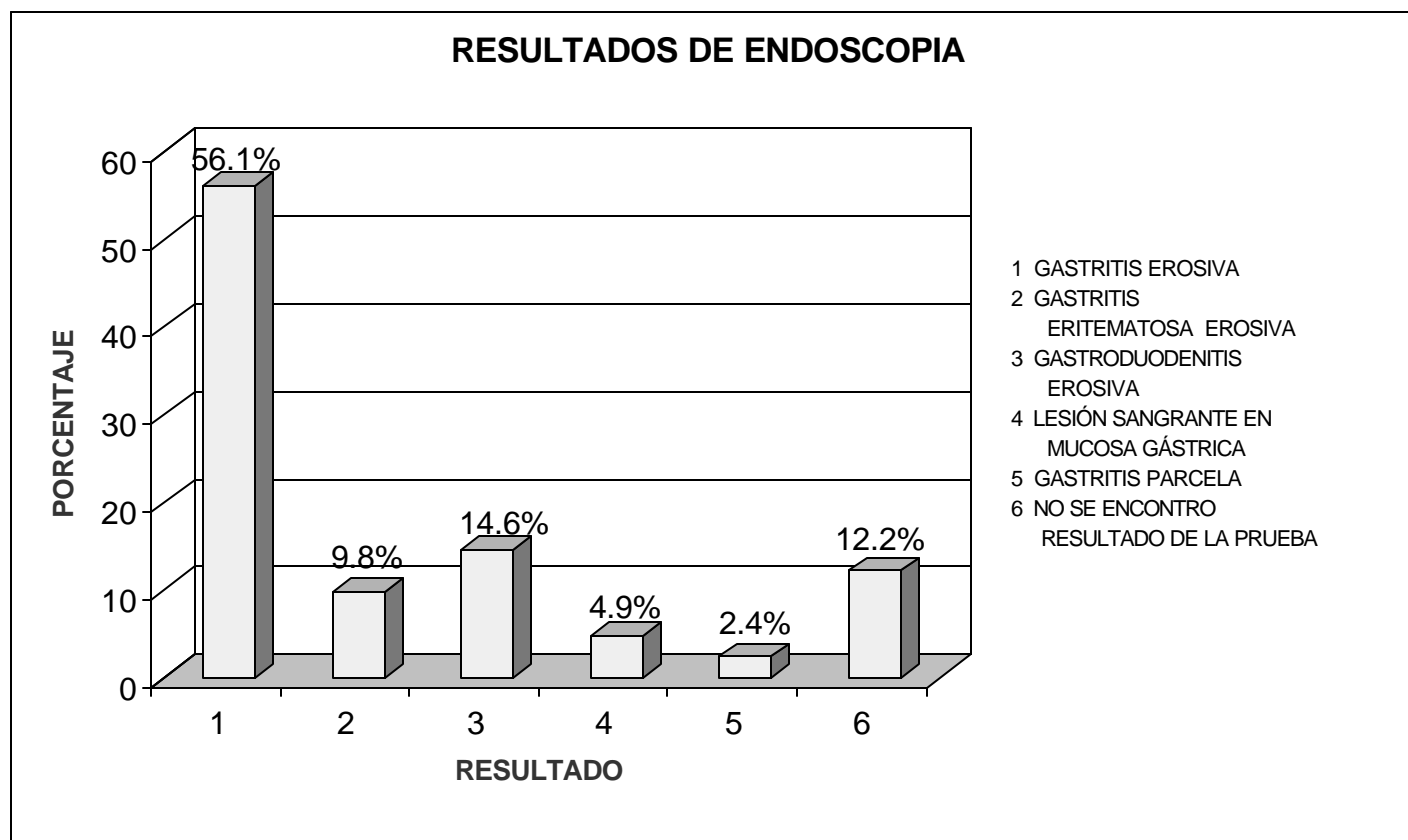
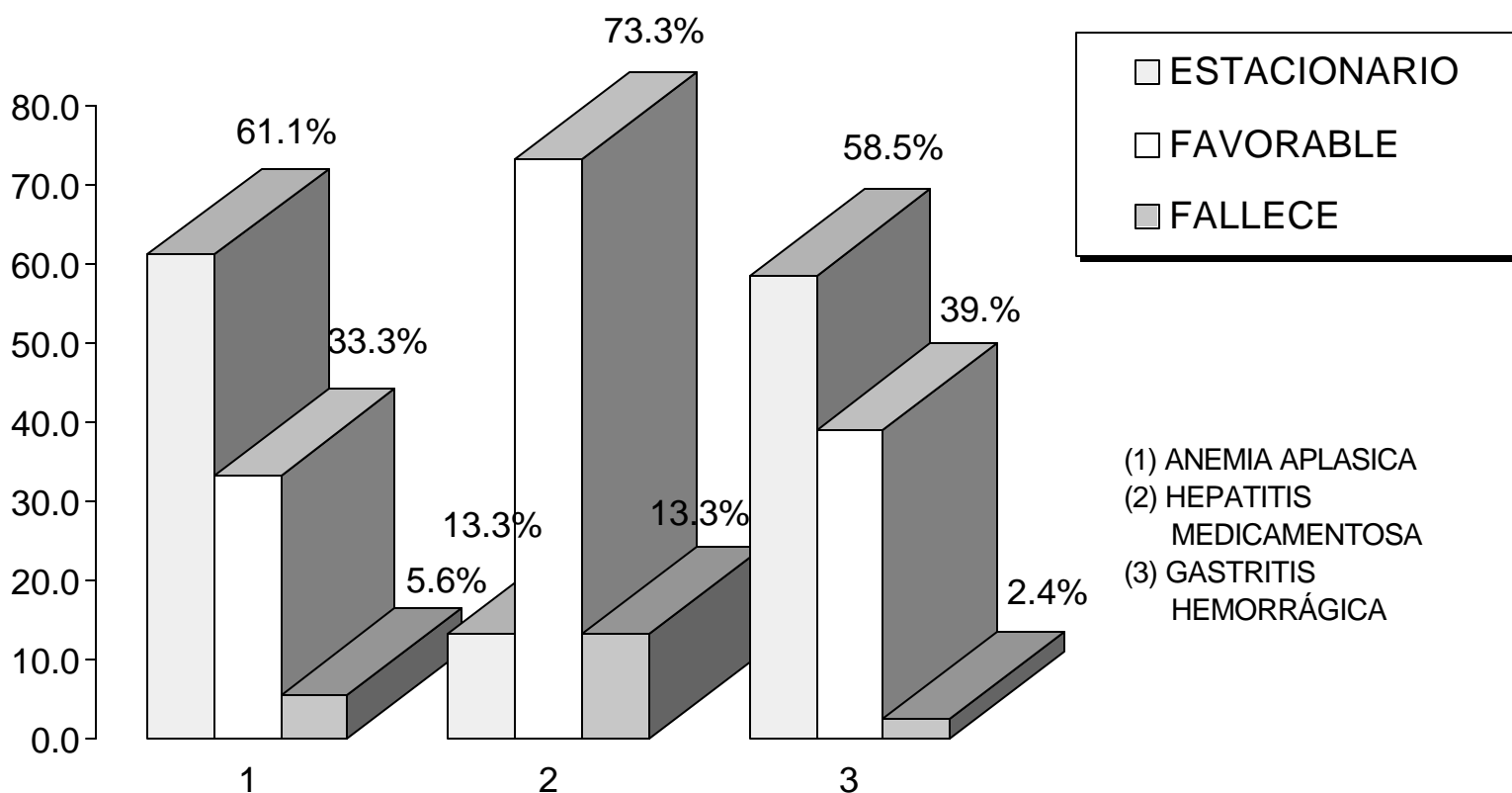


TABLA N°14

**EVOLUCIÓN FINAL DE LA ENFERMEDAD EN ESTUDIO,
EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001**

EVOLUCION	ANEMIA APLASICA		HEPATITIS MEDICAMENTOSA		GASTRITIS HEMORRÁGICA	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
ESTACIONARIO	11	61.1	2	13.3	24	58.5
FAVORABLE	6	33.3	11	73.3	16	39.0
FALLECE	1	5.6	2	13.3	1	2.4
TOTAL	18	100	15	100	41	100

**GRAFICO 14 EVOLUCIÓN FINAL DE LA ENFERMEDAD EN ESTUDIO,
EN EL H.N.G.A.I., DE AGOSTO 1998 - OCTUBRE 2001**



DISCUSIÓN

Del total de 74 historias clínicas revisadas, 18 casos correspondían a anemia aplásica, estos se presentaron en tres años de estudio (TABLA N° 1), es importante mencionar que la anemia aplásica tiene una incidencia de 2 a 6 casos por millón de habitantes por año (.36.), siendo considerada una enfermedad de aparición rara.

15 casos correspondían a hepatitis medicamentosa, que se presentaron en 2 años y 10 meses (TABLA N° 1), es necesario mencionar que por la falta de criterios exclusivos para el diagnóstico de hepatitis medicamentosa (.90.), sera difícil que sea reportada como tal.

Se estudiaron 41 casos de gastritis hemorrágica del total de 74 casos, estos 41 casos se presentaron en un año de estudio(TABLA N° 1).

El servicio en donde fueron tratados mayor número de casos de anemia aplásica fue el de hematología clínica (TABLA N° 3), que es la especialidad donde se derivan los pacientes que presentan una enfermedad relacionada con desordenes hematológicos.

Gastroenterología y medicina interna fueron los servicios en donde recibieron tratamiento el mayor numero de casos de hepatitis medicamentosa y el 64% de los casos de gastritis hemorrágica fueron tratados en el servicio de gastroenterología (TABLA N° 3).

Es en el servicio de gastroenterología donde se derivan los pacientes con enfermedades del tracto gastrointestinal y en el servicio de medicina interna son derivados pacientes con diversas patologías.

5.1 ANEMIA APLÁSICA

La incidencia y presentación de casos puede variar notablemente por varios factores como la diferencia poblacional, las diferentes épocas en que se realizo el estudio, la forma en que son reportados los casos o incluso los criterios de inclusión que se emplearon en los estudios.

En la investigación no nos fue posible determinar la incidencia porque para calcularla se necesita el valor de la cantidad total de población expuesta dato con el cual no contábamos.

Los diferentes estudios realizados en diferentes regiones del mundo refieren que la

distribución por sexo varían notablemente(.101.).

En la presente investigación encontramos una distribución por sexo del 50% para varones y mujeres respectivamente (TABLA N° 2); otro estudio desarrollado en nuestro medio (.6.) arrojan como resultado un predominio de la enfermedad en el sexo femenino.

En un estudio realizado en Europa Occidental e Israel, el grupo de 25 años fue el más afectado, no concordando con lo obtenido en el presente trabajo, donde el grupo de edad que predominaba era el de 10 - 20 años con el 44.4% del total de los casos(TABLA N° 4). En cerca de la mitad de los casos de anemia aplásica, no se encuentra ninguna etiología en el interrogatorio del paciente y denominándoseles casos de anemia aplásica idiopática (.96.). En Europa y Estados Unidos del 40% al 70 % de los casos de anemia aplásica son idiopáticos, en Japón más del 90 % de los casos son de etiología no conocida (.10.); en nuestro estudio encontramos que en el 44.4% de los casos no se identifico un agente etiológico (TABLA N°6), lo que guarda relación con los estudios realizados en Europa y Norteamérica.

Los agentes citostáticos y los antimetabolitos son sustancias que producirán anemia aplásica si se administran a dosis y tiempo suficiente. (.96.)

En el presente estudio los casos de anemia aplásica adquirida relacionados con quimioterapia fueron dos, -lo que significa el 11.1% del total- (TABLA N° 5.1). Es preciso mencionar que estos pacientes completaron su terapia y su evolución al termino del presente estudio, en 1 caso fue favorable y en el otro continuó estacionario.

La administración repetida de citostáticos puede agotar las reservas medulares en stem cells y conducir a una aplasia crónica lo que consideramos que se presentó en 1 caso.

El efecto adverso más temido del cloranfenicol es la anemia aplásica adquirida (.33.). Este compuesto nitrobencénico ha sido el fármaco al que más se le ha incriminado en casos de anemia aplásica (.34.)

El cloranfenicol puede inducir dos tipos de anemia aplásica: anemia aplásica tardía en la cual la pancitopenia y la anemia suele aparecer de 3 a 6 meses de haber recibido la droga (.39.) y la anemia aplásica aguda suele presentarse cuando la droga se administra a dosis

mayores de 30 mg por kilo de peso al día, durante más de una semana. (.96.)

En el presente estudio encontramos un caso de anemia aplásica relacionado con cloranfenicol, que representa el 5.6% de los casos (TABLA N° 5.1), la enfermedad apareció a los tres meses de haberse administrado la terapia, con lo que consideramos que se trata de una anemia aplásica tardía inducida por cloranfenicol.

En nuestro medio se realizó un estudio detallado sobre el tratamiento de fiebre tifoidea con cloranfenicol (droga de elección) en una serie de 598 pacientes, donde el 6% de los casos presentó alteraciones hematológicas durante el tratamiento que obligó a cambiar o a reducir la dosis de la droga.(.28.). La bibliografía refiere que la anemia aplásica puede presentarse en 1:40,000-1:25,000 cursos de tratamiento con cloranfenicol(.76.).

La anemia aplásica no se puede detectar mediante controles hematológicos, ya que puede aparecer después de la suspensión del tratamiento; por lo tanto, no se debe utilizar cloranfenicol cuando se disponga de alternativas razonables.

Otros fármacos no relacionados pueden ser responsables de la aparición de anemia aplásica. Estos agentes pueden clasificarse en dos clases: aquellos para los que se han descrito diversos casos y, por tanto, ha demostrado un potencial tóxico definido, y aquellos para los que sólo se han descrito algunos casos y, por tanto, en el momento actual sólo existe la posibilidad de potencial tóxico. El establecimiento de estas relaciones a menudo se hace más confuso por el hecho de que muchos de los pacientes han tomado múltiples fármacos.(.34.)

En el presente estudio encontramos un caso relacionado con anticonvulsivantes (valproato de sodio y fenitoina) (TABLA N° 5.1), que habían sido utilizados para el control de la convulsión y los medicamentos habían sido administrados dentro de los tres meses previos a la aparición de los primeros síntomas de la anemia aplásica. En este caso no pudimos diferenciar que droga específicamente, causó la anemia aplásica pues las dos drogas fueron administradas simultáneamente, y ambas drogas tienen antecedentes de haber inducido anemia aplásica, pero solo en casos aislados. (.59).(3.).

El cotrimoxazol es otro fármaco que puede inducir anemia aplásica (.60.) (.70.) (.59.) (.71.) (.25.); en el presente estudio encontramos un caso (TABLA N° 5.1) que se relaciona con

este fármaco. Se trata de una paciente que dos meses previos a la aparición de la enfermedad había recibido un tratamiento con cotrimoxazol.

Según la clasificación de Rawlins y Thompson de los cinco casos en que el agente etiológico probable es un fármaco, tendríamos 2 casos que están relacionados con la reacción de Tipo A (quimioterapia), mientras que 3 casos estarían clasificados como reacciones de tipo B (cotrimoxazol, valproato de sodio-fenitoina y cloranfenicol) (TABLA N° 10).

Es difícil adjudicar un agente específico para la anemia aplásica. El International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, acepta como causa probable de la entidad el contacto con sustancias químicas que ocurre como mínimo durante 29 días en un periodo de 180 días previos a la admisión del enfermo(.80.). En los Estados Unidos los insecticidas tienen una relación causal en 6.5% de los casos de anemia aplásica.

En el presente estudio se presenta un caso (5.6%) de anemia aplásica adquirida relacionado con insecticidas, el paciente era un adolescente, que trabajaba como asistente en la fumigación de campos agrícolas (TABLA N° 5.1). Otro estudio realizado en nuestro medio señala a los insecticidas agrícolas ser el agente etiológico probable en un 10% de los casos(.6.).

Es necesario poner énfasis que el 44.4% de los casos no estaban relacionados con ningún agente etiológico probable (TABLA N° 6), probablemente por el fácil acceso a los medicamentos que tiene nuestra población y si no se dio especial énfasis, en la anamnesis, a la exposición a medicamentos se puede haber obviado algún fármaco que pudiera ser un agente etiológico probable de alguno de estos casos.

Se han descrito decenas de casos de anemia aplásica que se asocian con hepatitis, la mayoría en varones. La pancitopenia se inicia por lo general un año después de la hepatitis viral y ha sido fatal en cerca de 80% de los casos, la patogénesis es desconocida. (.96.) En el presente estudio encontramos que el 5.6 % de los casos (n=1), estaba relacionado con hepatitis (TABLA N° 5.1), el paciente falleció por causa de anemia aplásica; otro caso estaba en relación con el virus de Epstein - Barr.

No hay un tiempo establecido entre administración de la droga y la aparición de anemia

aplásica adquirida; el Sistema Peruano de Farmacovigilancia, se refiere a la aplasia

Medular, que puede aparecer nueve meses después de dejar la medicación.(.3.)

En nuestro estudio encontramos que el 27.8% (n=5) de los casos de anemia aplásica adquirida estaban relacionados con fármacos de los cuales, en 3 casos la enfermedad aparece entre la segunda y cuarta semana después de haberse administrado la droga (TABLA N° 7).

La bibliografía hace referencia que la anemia aplásica tiene una forma de inicio insidiosa en la mayoría de los casos que se presentan. (.34.) (.96.) (.39.). En la presente investigación en el 94.4 %(n=17) de los casos, la forma de inicio fue insidiosa, mientras en el 5.6%(n=1) fue brusca (TABLA N° 8).

En nuestro estudio encontramos un paciente fallecido a causa de la anemia aplásica (TABLA N° 14), el cual tenía una relación causal con hepatitis, la bibliografía menciona que el 80% de los casos de anemia aplásica relacionados con hepatitis son fatales.(.96.)

5.2 HEPATITIS MEDICAMENTOSA

La susceptibilidad del hígado a los medicamentos viene dada por el papel de este órgano en el metabolismo de los mismos. No existe ningún criterio exclusivo para el diagnóstico de hepatopatía tóxica, de modo que éste, es efectuado sobre la base de los datos clínicos sugerentes del mismo (.90.).

Los diferentes estudios relacionados con hepatotoxicidad, dan referencia que hay una mayor incidencia en mujeres que en varones, con respecto a la edad los pacientes mayores son más susceptibles de sufrir hepatotoxicidad.

En el presente estudio encontramos que el 53.3% de los casos eran varones, mientras el 46.7% eran mujeres (TABLA N° 2); esta diferencia en relación a otros estudios realizados en los Estados Unidos (.77.) se puede deber a varios factores, como la diferente forma de reportar la enfermedad hepática inducida por drogas pues no hay aún criterios definidos para su diagnóstico; otro estudio realizado en nuestro país de hepatotoxicidad inducida por drogas antituberculosas, da referencia que hay predominio en el grupo etareó joven y de

sexo masculino(.21.). En el presente estudio, se determinó que el grupo de edad que predominó fue el de entre 40-50 años (TABLA N° 4).

Para seguir la evolución del paciente con el diagnóstico de la hepatitis medicamentosa, nos apoyamos en pruebas bioquímicas de laboratorio representativas de la enfermedad, el perfil hepático, que es utilizado en el monitoreo de la evolución de la función hepática. En el presente estudio tomamos como referencia los resultados de las pruebas de ALT (alanino amino transferasa), AST(aspartato amino transferasa), bilirrubina, Fosfatasa alcalina.

El paracetamol está extensamente disponible y es una de las drogas usualmente más usadas en el tratamiento de la fiebre. El acceso fácil y la familiaridad general con el paracetamol contribuyen a la incidencia alta de dosis excesiva en la población.

En un estudio realizado en dos hospitales pediátricos, en 10 años de estudio, se encontraron 322 casos reportados como hepatotoxicidad asociada con paracetamol (.2.), de los cuales el 35.5% eran varones y el 64.5% eran mujeres.

En el presente estudio encontramos, en casi tres años de estudio, dos casos de hepatotoxicidad asociada con paracetamol que representa el 13.3% de los casos de hepatotoxicidad inducida por drogas (TABLA N° 5.2). Consideramos que son pocos casos de hepatotoxicidad asociada con paracetamol en relación con el trabajo anteriormente citado, esto se puede deber a la diferente metodología que se utilizó en la recolección de la información, porque el estudio mencionado anteriormente era de tipo prospectivo, a la falta de criterios definidos para el diagnóstico de hepatitis medicamentosa o a que el paciente tuvo una evolución favorable a corto tiempo y no se tomó en cuenta la reacción adversa.

Un estudio realizado en nuestro medio sobre hepatitis inducida por drogas, se menciona que el 71.8% de los casos estuvieron relacionados con drogas antituberculosas.(.11.) En nuestro estudio encontramos que tres casos estaban relacionados con drogas antituberculosas que representan el 20.1% de los casos de hepatitis inducida por drogas (TABLA N° 5.2).

La isoniazida, rifampicina y pirazinamida son drogas que potencialmente pueden producir una reacción de hepatotoxicidad y si son administradas simultáneamente no será posible identificar con facilidad cual de estas drogas es el agente causal. En nuestro estudio encontramos un caso que se relaciona con la administración simultánea de estas tres drogas

y otro caso de hepatitis medicamentosa que esta relacionado con pirazinamida y rifampicina, estos dos casos representan el 13.4% de todos los casos (TABLA N° 5.2).

Se informa que la etionamida puede causar aumentos en las concentraciones de bilirrubina, AST y ALT en la sangre de los pacientes, que generalmente es reversible con la interrupción de la droga.(.26.). En nuestro estudio encontramos un caso que se reportaba como hepatotoxicidad inducida por etionamida (TABLA N° 5.2). La bibliografía menciona que la prevalencia de la hepatitis inducida por etionamida es del 3-5% de los pacientes que la consumen y el aumento de las enzimas séricas ocurre en más del 30%. Normalmente, la hepatitis comienza después de varios meses de terapia.(.56.)

El ketoconazol tiene incidencia de 1 en 10,000 cursos de tratamiento de inducir hepatotoxicidad, la duración media de la terapia con ketoconazol en pacientes que desarrollaron la hepatotoxicidad con presencia de síntomas era aproximadamente 28 días, aunque el rango se redujó tan breve como 3 días. La lesión hepática normalmente ha sido reversible después de la interrupción del tratamiento del ketoconazol. Se han informado varios casos de hepatitis en niños.(.61.) En el presente estudio encontramos dos casos que se relacionan con ketoconazol que representa el 13.3% de los casos de hepatitis medicamentosa (TABLA N° 5.2).

La necrosis hepatocelular inducida por fenitoina es rara, pero a menudo fatal. Esta normalmente acompañada por otros signos de hipersensibilidad, frecuentemente como parte de un síndrome difuso de linfadenopatía, de dermatitis exfoliante, fiebre y leucocitosis. Normalmente, el inicio se desarrolla en las 8 primeras semanas de terapia (.56.). En el presente trabajo encontramos dos casos de hepatotoxicidad inducida por fenitoina que representa el 13.3% de los casos (TABLA N° 5.2) y son muy similares a los que la bibliografía menciona; es necesario mencionar que un signo que se presentó, en los dos casos, fue la dermatitis que caracteriza a la hepatotoxicidad inducida por fenitoina, los dos casos tuvieron una evolución favorable tras la suspensión de la droga.

El captopril es una droga que puede producir daño hepatobiliar, produciendo ictericia, hepatitis además de raros casos de necrosis y colestasis.(.61.) En el presente estudio encontramos un caso de hepatitis medicamentosa que se relacionaba con captopril (TABLA

Nº 5.2), era una paciente con diagnóstico de: hipertensión, iniciando su terapia antihipertensiva con captopril y su evolución fue estacionaria.

Un estudio en 12 voluntarios sanos da referencia que en 6 de los casos, la ranitidina, puede producir el aumento, en dos veces, de los valores de ALT(alanino amino transferasa) con respecto a los valores antes de recibir el tratamiento, con dosis de 100mg por día durante siete días. Existen informes ocasionales de colestasis, o las hepatitis mixtas, con o sin la ictericia. En tales circunstancias, debe discontinuarse la ranitidina inmediatamente. Estos eventos son normalmente reversibles. (.61.) En nuestro trabajo encontramos un caso de hepatitis medicamentosa inducida por ranitidina que representa el 6.7% de los casos (TABLA Nº 5.2).

La amitriptilina, es una droga que muy raramente induce una hepatitis medicamentosa (.61.), pero ésta puede interactuar con el alcohol produciendo una disminución de su metabolismo(.32.). En el presente estudio se encontró un caso de hepatotoxicidad relacionada con amitriptilina-alcohol, que representa el 6.7% de los casos, la bibliografía no da referencia exacta a cerca de si ésta interacción puede incrementar el riesgo de causar hepatotoxicidad.

El metimazol puede inducir una hepatitis con ictericia que puede ser persistente por varias semanas después de suspendida la droga (.61.), en nuestro estudio encontramos un caso de hepatitis medicamentosa que estaba relacionado con metimazol (TABLA Nº 5.2) (la paciente presentó ictericia pero su evolución fue favorable tras la suspensión de la droga).

El cotrimoxazol es otra de las drogas que puede inducir hepatotoxicidad, incluso colestasis, ictericia, hasta necrosis hepática, siendo reflejado con elevación de transaminasas y bilirrubina en suero.(.59.)(.61.) En nuestro estudio encontramos un caso de hepatitis medicamentosa inducido por cotrimoxazol (TABLA Nº 5.2).

La clorpromazina puede producir una ictericia leve ocasionalmente con prurito, y suele aparecer después de la segunda o cuarta semana de haberse administrado la droga, al parecer es una reacción de hipersensibilidad y no hay correlación con la dosis(.33.). La hepatotoxicidad por clorpromazina es una reacción colestásica idiosincrásica. Alrededor del 1 % de los pacientes que reciben clorpromazina presentan colestasis intrahepática con

ictericia. En raras ocasiones se han detectado la aparición de ictericia tras una dosis(.34.). En el presente estudio encontramos un paciente tratado con clorpromazina que presentó hepatitis medicamentosa con ictericia (TABLA N° 5.2).

Aunque el período de latencia entre la exposición al fármaco y la presentación de la hepatotoxicidad varía de pocos días a años (metotrexate), deben considerarse como especialmente sospechosos las drogas consumidas en los 3 meses previos.(.73.). En el presente trabajo encontramos que el 54% de los casos de hepatitis medicamentosa tenía un intervalo de tiempo entre la administración de la droga y la aparición de la hepatitis medicamentosa entre una y dos semanas, y el 6.7% (n=1) de los casos fue entre 10 y 12 semanas (TABLA N° 7).

Los síntomas y signos principales de la enfermedad hepática son: náusea, vómito, anorexia, malestar, síntomas de infección respiratoria superior, hepatomegalia, ictericia, elevación de aminotransferasas.(.48.). En el presente estudio encontramos como signos y síntomas principales: náuseas, ictericia, malestar general, epigastralgia, vómitos, prurito, fiebre (TABLA N° 11).

El 93.3% de los pacientes tenían una enfermedad concomitante en el momento del diagnóstico de la hepatitis medicamentosa, por lo cual el paciente recibía una terapia que fue la causa de la hepatitis medicamentosa (TABLA N° 12). Es necesario mencionar que una paciente en el momento no tenía enfermedad concomitante, pero si tenía como antecedente haber tenido dos semanas previas una infección respiratoria.

La evolución final en el 73.3% fue favorable, mientras que un 13.3% de los pacientes tuvo una evolución estacionaria (TABLA N° 14); es necesario mencionar que los fármacos pueden inducir una hepatopatía inducida por drogas que se puede hacer crónica y el 13.3%(n=1) de los pacientes fallece con una hepatopatía crónica asociada con otra complicación (TABLA N° 14).

5.3 GASTRITIS HEMORRÁGICA

La gastritis hemorrágica es la causa del 23% de los casos de hemorragia digestiva alta.(83.)

Un estudio realizado en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, durante los últimos años, con 1692 casos de hemorragia digestiva alta, arroja como resultado que el 64% de casos eran del sexo masculino y el 36% era del sexo femenino. Mientras el 50% estaba conformado por pacientes mayores de 60 años. Se comprobó que la principal causa de hemorragia digestiva alta era la úlcera gástrica.(22.)

Un estudio de hemorragia digestiva alta en niños da como resultado que el 52.6% se presenta en varones.(74.)

En el presente estudio se encontró que un 51.2% eran varones mientras que el 48.8% eran mujeres, podemos observar que hay una diferencia pequeña entre el porcentaje de casos de mujeres con respecto al de varones (TABLA N° 2).

En el presente estudio se observó que el mayor número de casos se presentó entre las edades de 70 - 80 años con 31.7% de los casos y que el 53.6% de los casos eran pacientes mayores de 60 años (TABLA N° 4), lo que concuerda con las referencias bibliográficas (.34).(64).(48.) que mencionan que hay mayor riesgo de presentar gastritis hemorrágica en pacientes mayores de 60 años.

Un estudio realizado en el Instituto Nacional de Salud del Niño, da como resultado que el 36.4% de los casos de hemorragia digestiva alta estaba relacionado con el consumo de medicamentos.(74.)

Otro estudio, realizado en pacientes con lesiones gástricas, da como resultado que un 50% de los casos estaba relacionado con el consumo de medicamentos, alcohol o ambos.(42.)

En el presente estudio, el 48.8% de los casos están relacionados con el consumo de sólo medicamentos, como agente etiológico probable, mientras que un 4.9% está relacionado con el consumo concomitante de alcohol con medicamentos y un 12.2% de los casos está relacionado con el consumo de medicamentos y *Helicobacter pylori* (TABLA N° 5.3).

Es preciso mencionar que en un 4.9% de los casos, no se identificó el agente etiológico probable (TABLA N° 6).

Del análisis de 10 estudios caso-control (.23,69,50,4,47,86,38,13,44,72) se desprende que el riesgo relativo de padecer una complicación hemorrágica, entre los que ingieren AINES, oscila entre una amplia banda que va de 2,2 a 13,7 sí bien la mayoría lo sitúa alrededor de 4 a 5; un problema de estos estudios es que la mayoría no realiza distinción entre el tipo de AINES consumido."

"Un estudio realizado sobre hemorragia digestiva en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, da como resultado que la hemorragia digestiva inducida por AINES era de un 19.7%, con un porcentaje similar asociado con el consumo de bebidas alcohólicas.(.57.), otro estudio realizado sobre la hemorragia por ulcera duodenal o gástrica, de los pacientes incluidos en el estudio, el 30.6% de los casos tenían antecedentes de ingestión de AINES".(.5.)

En el presente estudio el 29.3 % de los casos presento gastritis hemorrágica asociado con el consumo de AINES, además es preciso mencionar que otro 4.9% de los casos estaba relacionado con el consumo concomitante de AINES y alcohol, otro 4.9% estaba relacionado con el consumo de AINES y la presencia del *Helicobacter pylori* (TABLA N° 5.3).

La infección por *Helicobacter pylori* (HP) y la ingesta de Antiinflamatorios No Esteroides (AINE) son, en la actualidad, los dos factores etiológicos más importantes en la enfermedad ulcerosa péptica. La infección por HP es una de las más prevalentes en el mundo, afectando al 20-80% de la población general en función de factores ambientales, étnicos y socioeconómicos (.35,91.) sobre todo en los mayores de 50 años. Por ello es frecuente que los pacientes tratados con AINE presenten también infección por HP. En nuestro estudio encontramos que el 4.9% de los casos tenían como agente etiológico probable solo a *Helicobacter pylori* (TABLA N° 5.3).

En diversos estudios sobre hemorragia digestiva, no diferencian a los AINES entre sí.(.5.)(.57.).

En el presente estudio, el AINES relacionado con el mayor número de casos de gastritis hemorrágica, es el Ibuprofeno que representa el 12.2% de los casos. También indicamos que 2.4% de los casos está relacionado con el consumo concomitante de ibuprofeno con

alcohol y otro 2.4% de los casos relacionados con ibuprofeno y la bacteria helicobacter pylori (TABLA N° 5.3).

Encontramos que el 9.8% de los casos tenían como agente etiológico probable al ácido acetil salicílico, con dosis de 250g c/24 y otros 4.8% de los casos estaba relacionado con el consumo de AINES y Helicobacter pylori.

En un estudio con 2300 pacientes aproximadamente el 22.5% de los pacientes que recibieron dosis diarias de 20mg de piroxicam por más de un año tuvieron problemas gastrointestinales(.61.) En el presente estudio se observa que el 7.3% de los casos estaba relacionado con el consumo de piroxicam siendo la segunda droga que estuvo relacionado con mas casos de gastritis hemorrágica aguda. Además es preciso mencionar que otros 2.4% de los casos estaba relacionado concomitantemente con el piroxicam y la presencia del helicobacter pylori (TABLA N° 5.3).

La warfarina es un anticoagulante de estructura cumarínica, ocasionalmente produce como efecto adverso hemorragias menores, señalado como del 2-9% de los efectos adversos de la warfarina.(.98.) En el presente estudio se encontró que el 2.4% de los casos estaba relacionado con la warfarina como agente etiológico probable (TABLA N° 5.3).

En un estudio realizado con 2799 pacientes que recibieron ciprofloxacino, el 7.9% de los pacientes tuvieron efectos adversos y el 1.5% de los efectos adversos estaban relacionados con problemas gastrointestinales, entre los que se puede mencionar el sangrado gástrico.(.61.) En el presente estudio el 2.4% de los casos estaba relacionado con ciprofloxacino como agente etiológico probable (TABLA N° 5.3).

El alcohol y el helicobacter pylori también son considerados como agentes etiológicos de causar sangrado gástrico, aunque aún no esta probado fehacientemente, como si es el caso de los AINES y otros medicamentos. En el presente estudio encontramos que el 17.1% de los casos estaba relacionado sólo con el consumo de alcohol y el 4.9% estaba relacionado sólo con la presencia de Helicobacter pylori (TABLA N° 5.3).

La gastritis aguda erosiva puede ser inducida a parte de ser secundaria a la ingesta de medicamentos, alcohol o la presencia de Helicobacter pylori, también puede ser secundaria a cuadros patológicos graves con repercusión multiorgánica también denominados los casos

de gastritis por estrés(.34.). En el presente estudio encontramos que el 4.9% (n=2) de los casos estaba relacionado con un cuadro patológico, como son los problemas de cirrosis cardiaca e insuficiencia renal crónica terminal (TABLA N° 12).

No se encontró referencia bibliográfica que mencione sobre el intervalo de tiempo entre la administración de la droga y la aparición de la gastritis hemorrágica. En el presente estudio se encontró que el 59.3% de los pacientes habían estado consumiendo medicamentos durante la primera semana que apareció la gastritis hemorrágica (TABLA N° 7).

La forma de presentación de la gastritis hemorrágica por lo general es brusca aunque hay pacientes con pérdidas asintomáticas de sangre (.34.). En el presente estudio se encontró que el 92.7% de los casos presentó una forma de inicio insidiosa de la enfermedad (TABLA N° 8).

El primer signo de sospecha de gastritis aguda hemorrágica es la melena y en algunos casos la hematemesis.(.34.). En el presente trabajo encontramos que el 22.6% de los síntomas y signos era melena, mientras que el 8.5% de los signos y síntomas eran hematemesis (GRAFICO 11.3).

La endoscopia es la mejor forma de establecer el diagnóstico de gastritis aguda hemorrágica.(.34.)(.64.). En el presente estudio, se consideró como la prueba más representativa para el diagnóstico de gastritis hemorrágica aguda, a la endoscopia y el 87.8% de los casos tenían resultado de endoscopia. Es necesario mencionar que en el 12.2% de los casos no se encontró el resultado del examen (TABLA N° 13.3).

En el presente estudio la evolución final fue favorable en 39.0% de los casos, mientras que en el 58.5 % de los casos la evolución permaneció estacionaria, además es importante mencionar que encontramos que 1 paciente falleció a causa de gastritis hemorrágica que representa el 2.4% de los casos (TABLA N° 14).

CONCLUSIONES

1.- El 27.8% de los casos de anemia aplásica y el 48.8% de los casos de gastritis hemorrágica tenían como agente etiológico probable a drogas, mientras el 27.8% de los casos de anemia aplásica y el 29.3% de los casos de gastritis hemorrágica la enfermedad fue inducida por otro agente etiológico no medicamentoso.

2.- Se identificaron 15 casos diagnosticados como hepatitis medicamentosa en 2 años y 10 meses que comprendió el estudio.

3.- Los agentes quimioterapicos con un 11.1% (5-fluorouracilo, doxorubicina, metotrexate) en anemia aplásica, los agentes antituberculosos con un 20.1% (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etionamida) en hepatitis medicamentosa y los AINES con un 29.3% (ibuprofeno, piroxicam) en Gastritis hemorrágica fueron los principales agentes etiológicos probables en estas enfermedades estudiadas.

4.- El 44.4% de los casos de anemia aplásica estaba entre la edad de 10 a 20 años, el 40% de los casos de hepatitis medicamentosa estaba entre la edad de 40 a 50 años y el 31.7% de los casos de gastritis hemorrágica estaba entre la edad de 70 a 80 años.

5.- El 50% de los casos de anemia aplásica, el 93.3% de los casos de hepatitis medicamentosa y el 53.7% de los casos de gastritis hemorrágica presentaban otra enfermedad concomitante con la enfermedad en estudio.

RECOMENDACIONES

- 1.- Se deben establecer criterios básicos para el diagnóstico de hepatitis medicamentosa, para homogenizar resultados.

- 2.- Es necesario dar importancia a la anamnesis relacionada con la exposición a drogas, en lo posible elaborar un formato donde se incluyan todos los factores de riesgo para la presentación de enfermedades como anemia aplásica, hepatitis no viral y gastritis hemorrágica.

- 3.- Para equilibrar los riesgos y beneficios de una droga es necesario que se tenga en cuenta toda la información epidemiológica, científica (reporte de casos, bases de datos,) sobre el perfil de riesgo de la droga.

- 4.- La constante aparición de nuevas drogas hace necesario que los hospitales de nuestro país cuenten con servicios de farmacovigilancia y que estos cuenten con profesionales especializados en farmacología clínica y otras ramas, para que orienten al profesional médico en el manejo de las reacciones adversas, las detecten a tiempo y brinden la información más actualizada a cerca de las alternativas terapéuticas ante la aparición de reacciones adversas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Adkinson N. Drug allergy. In Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson NJ, Yunginger J, Busse W, eds. **Allergy: principles and practice, vol II**. St Louis: Mosby 1998;1212-24.
- 2.- Alander, Sarah W. MD; Dowd, M. Denise MD, MPH; Bratton, Susan L. MD, MPH; Kearns, Gregory L. PharmD. **Pediatric Acetaminophen Overdose: Risk Factors Associated With Hepatocellular Injury**. American Medical Association. 2000; 154(4): pp. 346-350.
- 3.- **Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos**. Resolución Directorial del Sistema Peruano de Farmacovigilancia. 28 set. 2000.
- 4.- Amstrong CP, Blower Al. **Non-steroidal antiinflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration**. Gut 1987;28: 527-532.
- 5.- Arbey Hoyos, M.D.¹, Humberto Arango, M.D.¹, Mayor, M.D.², Mariño, M.D.³, Rengifo, M.D.³, Eduardo de Lima, M.D.⁴, **Proporción de resangrado y letalidad temprana después de inyección endoscópica en hemorragia por úlcera duodenal o gástrica**. Colombia Médica. 1998; 29: 14-17.
- 6.- Baldeón E. **Anemia Aplásica Adquirida**. (Tesis para obtener el título de Médico Cirujano). Lima. USMP. 1993.
- 7.- Bemstein I, Gruchalla R, Lee R, et al. **Disease management of drug hypersensitivity: A practice parameter**. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 83: 665-700.
- 8.- Bertram G Katzung, MD, PhD. **Basic & Clinical Pharmacology**. 7th Ed. Appleton & Lange. 1998.
- 9.- BRODSKY R.A; JONES R.S. **High - Dose Cyclofosfamida in Aplastic Anemia**. Lancet - 2001 Apr. 357 (9292); 1128 -1129.
- 10.- Camitta B. Storb R. **Aplastic anemia**. N.Eng J. Med. 1982. 306: 712-714.
- 11.- Chavez A. **Hepatitis toxica por drogas, Hospital de Apoyo Cayetano Heredia**. (Tesis para obtener el título de Bachiller en Medicina). Lima, 1994.
- 12.- Chen, Yung-Hwang MD; Su, Wen-Lin MD; Liou, Saou-Hsing MD. **Benzene-Induced**

- Myelodysplastic Syndrome**. The Journal of the American Board of Family Practice. 2001; 14(1): pp 71-74 .
- 13.- Clinch D, Banerjee AK, Ostick G, Levy DW. **Non-steroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal adverse effects**. J Royal Coll Phy Lon. 1983, 17: 228- 230.
- 14.- Coombs R, Gell PGH. **Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease**. In: Gell P, Coombs RRA, Lachman PJ, eds. Clinical aspects of immunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975: 761.
- 15.- CROSBY E. ZAVALA. **Anemia Aplásica durante el Tratamiento de la TBC con Tiacetazona**. II JORNADA CIENTÍFICA, UPCH., Lima - Perú. Diciembre 1999.
- 16.- Davies DM, Ferner RE, de Glanville H, eds. **Davies's textbook of adverse drug reactions** . (5th edn). London: Chapman & Hall Medical. 1998.
- 17.- Derry, Sheena , Yoon Kong. **Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis**. British Medical Journal. 2000, Volume 321(7270) 11 November 2000 pp 1183-1187.
- 18.- **Diccionario Mosby**, Ediciones Harcourt, S.A. Versión en lengua española de la 5.ª edición de la obra original en inglés. 1995. Madrid – España.
- 19.- Edelson JT, Tosteson ANA, Sax P. **Cost-effectiveness of misoprostol for Prophylaxis againts nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal bleeding**. JAMA. 1990; 264:41-47.
- 20.- **Ejemplos de Hepatotoxicidad**.
De<<http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Guias/dha/dh>>. Con acceso el 18 de enero del 2002.
- 21.- Espinoza F. **Hepatotoxicidad por drogas antituberculosas, Hospital de Apoyo Cayetano Heredia**..(Tesis para obtener el titulo de Bachiller en Medicina). Lima,1983.
- 22.- Gestión Medica. **Estudio revela aumento de casos de sangrado gástrico en el país**. Gestion Medica. Edición 243. Año 6, 22-28 de octubre del 2001
- 23.- Faulkner G. Prichard P. Somerville K, Langman MJ. **Aspirin and bleeding peptic**

- ulcers tn the elderly.** Br Med J. 1988; 297: 1311- 1313.
- 24.- **Gastritis.** De <http://www.lafacu.com/apuntes/medicina/gastritis>. Con acceso el 10 de febrero del 2002.
- 25.- Gerald K. Mc Evoy, Pharm D. **Cotrimoxazol.** **AHFS Drug Information 2000.** Editorial Staff. 2000.
- 26.- Gerald K. Mc Evoy, Pharm D. Ethionamide. **AHFS Drug Information 2000.** Editorial Staff. 2000.
- 27.- Gibson T. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.** Another look. J Rheumatol 1990; 27:87-90.
- 28.- Gotuzzo E, Guerra J. **Tratamiento de la Fiebre Tifoidea.** Diagnostico 1981; 8(4): 195-201.
- 29.- Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. **Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with Misoprostol: multicenter, double-blind, placebo controlled trial.** Lancet 1988; 21:1277-80.
- 30.- Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. **Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons.** Ann Intern Med 1991; 114:257-263.
- 31.- Gruchalla, Rebecca S. **Clinical assessment of drug-induced disease.** The Lancet. 2000. Volume 356(9240), 1505-1511.
- 32.- **HANDBOOK OF ADVERSE DRUG INTERACTIONS (2000).** The Medical Letter. Copyright(c) 2000. New York .
- 33.- Hardman J G, Limbird L E, Gilman A G. **Goodman & Gilman's, Las Bases Farmacológicas de la terapéutica.** Novena edición. México. Mc GRAW - HILL, Interamericana. 1998.
- 34.- HARRISON, ISSELBACHER; BRAUNWALD; WILSON; MARTÍN; FAUCI; KOSPER; **Principios de Medicina Interna.** Décima edición en ingles. España. Mc GRAW - HILL. 1998.
- 35.- Hazell SL. **Helicobacter pylori in developing countries.** IN: Hunt RH, Tygat GNJ

- de. Helicobacter pyloric: basic mechanisms to clinical cure.** Londres: Kluwer Academic Publishers. 1994; 85-94.
- 36.- Hennessy, Sean PharmD, MS; Kinman, Judith L. MA; Berlin, Jesse A. ScD; Feldman, Harold I. MD, MS; Carson, Jeffrey L. MD; Kimmel, Stephen E. MD, MS; Farrar, John MD; Harb, George MD, MPH; Strom, Brian L. MD, MPH. **Lack of Hepatotoxic Effects of Parenteral Ketorolac in the Hospital Setting.** American Medical Association. 1997. 157(21): pp. 2510-2514.
- 37.- Henry D, Dobson A, Turner C. **Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs.** Gastroenterology 1993; 105:1078-1088.
- 38.- Holvoet J, Terriere L, Van Hee W, Verbist L, Fierens E, Hautekeete ML. **Relation of upper gastrointestinal bleeding to non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: a case control study.** Gut. 1991; 32: 730-734.
- 39.- J. Sans, C Rozman. **Anemia Aplastica, Eritroblastopenias, Amegacariocitosis. Hematologia Clinica.** Tercera edición. Editorial Barcelona: pp. 251 - 261. 1995.
- 40.- Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, Shapiro S. **Drugs in etiology of agranulocytosis and aplastic anemia.** European Journal of Haematology. 1996. Supplementum 60: 23-30.
- 41.- Kaufman, David W; Shapiro, Samuel. **Epidemiological assessment of drug-induced disease.** The Lancet. 2000. Volume 356(9238), 1339-1343.
- 42.- Kohatsu D. **Aspectos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histopatológicos de las lesiones elevadas gástricas diagnosticadas en el Hospital Arzobispo Loayza de 1980 a 1985.** (Tesis para obtener el título de Bachiller en Medicina). Lima, UPCH.
- 43.- Kuffner, Edwin K. MD; Lanzad, Richard C. MD, PhD,; Bogdan, Gregory M. PhD,; La colina, Robert E. BSMJ,; Casper, Edmund MD,; Darton, Lisa MD. **Effect of Maximal Daily Doses of Acetaminophen on the Liver of Alcoholic Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial.** American Medical Association. 2001. Volume 161(18). pp 2247-2252.

- 44.- Lanas A, Sekar MC, Hirschowitz BI. **Objective evidence of aspirin use in both ulcer and non-ulcer upper and lower gastrointestinal bleeding.** *Gastroenterology*. 1992. 103: 862-869.
- 45.- Langman MJ. **The changing face of peptic ulceration.** *Scand J Gastroenterol* 1987; 136(suppl):37-40.
- 46.- Langman MJS. **Ulcer complications and nonsteroidal antiinflammatory drugs.** *Am J Med* 1988; 84(suppl 2A):15-19.
- 47.- Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. **Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drugs.** *Lancet*. 1991; 1: 85-89.
- 48.- Lawrence M. Tierney, Jr., MD, Stephen J. McPhee, MD, Maxine A. Papadakis, MD. **CURRENT MEDICAL DIAGNOSIS & TREATMENT** - 39th Ed. (2000). Copyright 2000 by The McGraw-Hill Companies.
- 49.- Lepori L.R. Cohen A. **P.R. Vademecum**. 2da. Ed. Perú. Editorial Científica Propesa. 2001.
- 50.- Levy M, Miller DR, Kaufman DW, et al. **Major upper gastrointestinal tract bleeding: relation to the use of aspirin and other non-narcotic analgesics.** *Arch Intern Med*. 1988; 148: 281-285.
- 51.- Loayza Nancy, Ruiz F., Fuentes M. **Anemia Aplásica Fatal por d- Penicilamina en esclerosis sistémica Progresiva.** *Revista Médica del Perú*. UPCH. 1993 sep.
- 52.- Lorente P & Lanas A. **Gastropatías por AINE, Patogenia y Profilaxis.** Servicio del Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza - España. Agosto 1999
- 53.- Yamada Tadataka, **Manual de gastroenterología.** México DF. Mc Graw Hall Latinoamericana. 2000
- 54.- Mark Abramowicz, M.D. **The Medical Letter On Drugs and Therapeutics (1988-2000).** Copyright 2000.
- 55.- Mark H, Bees Md, Robert Berkow MD. **El Manual MERCK.** Décima Edición Española. Madrid-España. Harcourt. 1999.

56.- **Medicamentos que Inducen Hepatotoxicidad.**

D<http://www.humv.es/funciones/servicios/centrales/FAR/Informacion_Medicamentos/Formulario/EA_hepatotoxicidad>. Con acceso el 16 de enero del 2002.

57.- Mendez C. **Hemorragia digestiva en el Hospital Nacional Cayetano Heredia 1994-1995.** (Tesis para obtener el título de Bachiller en Medicina). Lima. UPCH.

58.- Ministerio de Salud (DIGEMID). *Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales.* Perú. 2000.

59.- Montvale NJ. **Physicians' Desk Reference®.** 54 th ed. Medical Economics Company. Inc 2000.

60.- Montvale NJ. **Sulfamethoxazole and trimethoprim** (Sulfatrim-DS, Interstate). Red book 1995. Medical Economics Data. 1995: 426-7.

61.- **Mosby's Genrx - The Complete Reference For Generic And Brand Drugs - 10th Ed.** (2000)

62.- **Myelodysplastic Syndrome.** The Journal of the American Board of Family Practice. 2001. 14(1): pp. 71-74.

63.- Nolan, Charles M. MD; Goldberg, Stefan V. MD; Buskin, Susan E. PhD.
Hepatotoxicity Associated With Isoniazid Preventive Therapy: A 7-Year Survey From a Public Health Tuberculosis Clinic. American Medical Association. 1999. 281(11): pp. 1014-1018.

64.- Olaeta E, Lopez a, Moran S. **Úlcera péptica y antiinflamatorios no esteroideos.** Rev gastroenterol Mex 1995; 60 (supl 3): 40.

65.- Olivares E. **Hemorragia Digestiva Alta: Aspectos Clínicos y Hallazgos Endoscópicos en 60 Casos en el Servicio de Medicina del Hospital General Base Cayetano Heredia.** (Tesis para obtener el título de bachiller en Medicina). Lima. UPCH. 1984.

66.- Park B, Pirmohamed M, Kitteringham N. **Idiosyncratic drug reactions: a mechanistic evaluation of risk factors.** Br J Clin Pharmacol. 1992; 34: 377-95.

67.- **Peligros de Algunas Drogas y/o Fármacos de Uso Actual.**

De: www.biocentro.com.ar/drogas%20pel-1.htm

- <<http://www.biocentro.com.ar/drogas%20pel-1.htm>>., biocentro Modelo. Argentina.
1998 con acceso el 21 de setiembre del 2001.
- 68.- Pérez Cangahuala. **Tuberculosis infantil : respuesta al tratamiento en el programa de control de tuberculosis : experiencia del Hospital Nacional Cayetano Heredia período 1980-1990.** (Tesis para obtener el título de Bachiller en Medicina). Lima,1993.
- 69.- Piper DW, McIntosh JH, Ariotti DE, Fenton BH, MacLenan R. **Analgesic ingestion and chronic peptic ulcer.** Gastroenterology. 1981; 80:427-432.
- 70.- Product Information: **Bactrim, trimethoprim and sulfamethoxazole.** Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ, USA. Rev. 08/1998
- 71.- Product Information: Septra I.V., **trimethoprim and sulfamethoxazole.** Monarch Pharmaceuticals, Bristol, TN, USA. Rev. 01/1998
- 72.- Quaderk, Logan RFA. **Peptic ulcer death: How many occur at home or after nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing?.** Gut. 1988; 29: A1443.
- 73.- R. J. Andrade y M. I. Lucena. **¿Es inevitable la hepatotoxicidad inducida por fármacos?.** Revista Española De Enfermedades Digestivas. 2001. Vol. 93, N.º 1: pp.48-50.
- 74.- Reyes Alpaca. **Hemorragia Digestiva Alta en niños en el Instituto Nacional de Salud del Niño abril 1985 - marzo 1995.** (Tesis para obtener el título de Bachiller en Medicina). Lima, UPCH.
- 75.- Reyes E. **Hemorragia Digestiva Alta en Niños Instituto de Salud del Niño Período Abril-1985 Marzo-1995.** (Tesis para obtener el grado de Bachiller en Medicina). Lima. UPCH. 1996.
- 76.- Richard A. Jacobs, MD, PhD, & B. Joseph Guglielmo, PharmD. **Anti-infective Chemotherapeutic & Antibiotic Agents.** Current Medical Diagnosis & Treatment 2000. 39th Edition. The McGraw-Hill Companies. 2000.
- 77.- RJ Andrade, MI Lucena, R Camargo. **Hepatitis Medicamentosas y Tóxicas.**
De <http://www.aeeh.org/trat_enf_hepaticas/C-07.pdf>. Con acceso el 20 de enero del 2002.

- 78.- Roth SH, Bennett RE. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs gastropathy**. Arch Intern Med 1987; 147:2093-100.
- 79.- Rubiños B. **Tuberculosis Pulmonar en Ancianos, Hospital de Apoyo Cayetano Heredia**.(Tesis para obtener el título de Bachiller en Medicina). Lima, 1986.
- 80.- Ruiz A. **Hipoplasias y Displasias Medulares, Fundamentos de Hematología**. Primera edición. Editorial Medica Panamericana. pp. 105-115. 1996.
- 81.- Russmann, Stefan MD; Lauterburg, Bernhard H. MD; Helbling, Arthur MD. **Kava Hepatotoxicity**. American College of Physicians. 2001. 135(1): pp. 68-69.
- 82.- Sanchez D. **Hepatitis Toxica**. De www.fepafem.org/guias/5.13.html
<<http://www.fepafem.org/guias/5.13.html>>. Con acceso el 10 de enero del 2002.
- 83.- **Sangrado de Tubo Digestivo Alto**.
De<<http://www.spache.com.mx/acordeon/materias/anatomia/sangrado.htm>>.
Con acceso el 15 de enero del 2002.
- 84.- Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, et al. **Toxic epidermal necrolysis and Steven Johnson syndrome: an epidemiologic study from West Germany**. Arch Dermatol 1991; 127: 839-42.
- 85.- Slattery J, Warlow CP, Shorrock CJ, Langman CJ. **Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin-analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-Trial**. Gut. 1995; 37: 509-511.
- 86.- Smedley FH, Taube M, Leach R. Wastell C. **Nonsteroidal antinflammatory drugs: retrospective study of bleeding and perforated peptic ulcer**. Gut. 1984; A1443.
- 87.- Steering Committe of the Physician' s Heath Study Research Group. **Final report on the aspirin component of ongoing Physician' s Heath Study**. New Engl J Med. 1989. 321: 129-135.
- 88.- The Dutch TIA Trial Study Group. **A comparison of two doses of aspirin (30mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke**. N Engl J Med. 1991; 325: 1261-1266.
- 89.- The SALT Collaborative Group. **Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg**

- aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events.** Lancet. 1991; 338: 1345-1349.
- 90.- Tovar JL, Erill S, et al. **Bases de terapéutica 4.** Medecine 1998; 18: 95-102.
- 91.- Tygat GNJ. **Campylobacter pylori: epidemiological considerations.** Scand J Gastroenterol. 1989; 24 (suppl 160): 1-2.
- 92.- UK- TIA Study Group. **United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results.** BMJ. 1988; 293: 316-320.
- 93.- Ulloa Pérez, Mozallón Bancayan. **Aplasia Medular.** Revista Medica hed. UPCH. 1993 sep.
- 94.- **USP DI Drug Information For The Health Care Professional - 20th Ed.** (2000).
- 95.- Velez A, Rojas M, Borrero R, Restrepo M. **Gastroenterología, Hematología y Nutrición.** Cuarta edición. Ediciones Rojo. pp. 142-147. 1997.
- 96.- Velez A, Rojas W, Borrero R, Restrepo J. **Anemia Aplastica - Insuficiencia de la Medula Osea - Pancitopenia, Fundamentos de Medicina (Hematología).** Cuarta edición. Editorial Carvajal. pp. 65 - 73. 1994.
- 97.- VIDAL E. **Anemia Aplastica en el Hospital General Base Cayetano Heredia, en los años 1961 - 1982.** (Tesis para obtener el título de Bachiller en Medicina). Lima. UPCH. 1984.
- 98.- **Warfarina.** De: <<http://www.cof.es/scripts/consejo/bot/bot.dll?clasecod2=2-2881&por=nombre&valor=WARFARINA>>, con acceso el 22 de octubre del 2001.
- 99.- Weil J, Colin-Jones D, Lngman M, Lawson D, Logan R, Murphy M et al. **Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding.** BMJ. 1995; 310: 827-830.
- 100.- William M. Lee, M.D. **Drug-Induced Hepatotoxicity.** QMJ. 1995, 333: pp. 1118-1127.
- 101.- Young, Neal S. MD. **Acquired Aplastic Anemia.** JAMA. 1999. Volume 282(3), pp. 271-278.

ANEXOS
ANEXO 1
ANEMIA APLASICA ADQUIRIDA

HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN	
Historia clínica # :	Año:
Nombre :	Edad :
Sexo : Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/>	Servicio medico:
Estado civil: Soltero <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Viudo <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Conviviente <input type="checkbox"/>	
Grado de instrucción:	
Lugar de nacimiento:	Lugar de procedencia:
Ocupación actual:	Ocupación anterior:
Diagnostico (s) presuntivo (s):	
Tiempo de la enfermedad:	
Inicio :	
Curso :	
Signos y síntomas principales:	
FACTORES DE RIESGO:	
Uso de fármacos recientes: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
Nombres:	
Tiempo de uso:	

Utilizo Cloranfenicol alguna vez:	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No
Tiempo de usos:				
Utilizo antineoplasicos alguna vez:	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No
Tiempo de uso				
Exposición a:	Radiaciones	<input type="checkbox"/>	Solventes orgánicos	<input type="checkbox"/>
Infecciones vírales:	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No
Enfermedades anteriores:				
Enfermedades recientes:				
Problema hemorrágico reciente:	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No

EXAMEN CLINICO:		Fecha:
Palidez	Si	No
Petequias	Si	No
Fiebre	Si	No
Equimosis	Si	No
Mareos	Si	No
Disnea de esfuerzo	Si	No
Gingivorragia	Si	No
Melena	Si	No
Epistaxis	Si	No
Gingivorrea	Si	No
Hemorragia retiniana	Si	No
Taquicardia	Si	No
EXAMEN DE LABORATORIO		
Hemograma	Fecha :	
Hemoglobina	Fecha :	
Plaquetas	Fecha :	
Reticulocitos	Fecha :	
Neutrofilos	Fecha :	

Tiempo de coagulación	Fecha :
Tiempo de sangría	Fecha :
Tiempo de protrombina	Fecha :
Tiempo de tromboplastina	Fecha :
Aspirado de medula ósea	Fecha :
Lamina periférica	Fecha :
Biopsia de hueso	Fecha :
Ecografía abdominal	Fecha :
Sedimento urinario	Fecha :
Urocultivo	Fecha :
Hemocultivo	Fecha :
Creatinina	Fecha :
EVOLUCION	
ESTACIONARIO	
FAVORABLE	
FALLECE	
DIAGNOSTICO FINAL	

ANEXO 2
HEPATITIS MEDICAMENTOSA
FORMATO PARA RECOLECCION DE DATOS

HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN				
Historia clínica:		Año:	Servicio medico:	
Nombre :			Edad :	
Sexo :		Estado civil:		
Grado de instrucción:		Raza:		
Lugar de nacimiento:		Lugar de procedencia:		
Ocupación actual:		Ocupación anterior:		
Enfermedad actual:				
Tiempo de la enfermedad:				
Inicio :		Curso :		
Signos y síntomas principales:				
Enfermedades anteriores:				
Antecedentes familiares de importancia:				
FACTORES DE RIESGO: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No				
<input type="checkbox"/> Medicamento <input type="checkbox"/> Sustancia toxica				
Medicamento y/o sustancia toxica	Dosis	Frecuencia	Tiempo de uso	Nº de días

Numero de días / horas (de ultima exposición a droga o sustancia toxica) antes de la aparición de la presencia de la enfermedad del hígado:				
Al retirar el fármaco:				
1. mejora definitiva	2. No mejora	3. Desconocido		
EXAMEN CLINICO:			Fecha:	
Palidez	Si	No		
Fiebre	Si	No		
Mareos	Si	No		
Disnea de esfuerzo	Si	No		
Gingivorragia	Si	No		
Melena	Si	No		
Epistaxis	Si	No		
Taquicardia	Si	No		
Ictericia	Si	No		
Hepatomegalia	Si	No		
Estigmas cirróticos	Si	No		

Exámenes de laboratorio													
Hemoglobina	Fecha :												
Plaquetas	Fecha :												
Reticulocitos	Fecha :												
Neutrofilos	Fecha :												
Tiempo de coagulación	Fecha :												
Tiempo de protrombina	Fecha :												
Tiempo de tromboplastina	Fecha :												
INR	Fecha :												
GGT	Fecha :												
Bilirrubina	Fecha :												
Albumina	Fecha :												
ALT/TGP													
AST/TGO													
B. TOTAL													
B. DIRECT													
B. INDIREC													
VALORES NORMALES													
ALT/TGP (0-41 UI) AST/TGO (0-38 UI)													
B.TOTAL (1.7-20.5 UMOL/L) B.DIRECTA (0.0-5.1 MOL/L) B. INDERECTA (1.7-17.1UMOL/L)													

RELACION ALT Y AST VERSUS TIEMPO

EVOLUCION	
ESTACIONARIO	FAVORABLE
FALLECE	CAUSA
DIAGNOSTICO FINAL	

ANEXO 3
GASTRITIS HEMORRÁGICA
FORMATO PARA RECOLECCION DE DATOS

HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN			
Historia clínica:	Año:	Servicio medico:	
Nombre :		Edad :	
Sexo :		Estado civil:	
Grado de instrucción:			
Lugar de nacimiento:		Lugar de procedencia:	
Ocupación actual:		Ocupación anterior:	
Enfermedad actual:			
Tiempo de la enfermedad:			
Inicio :			
Curso :			
Signos y síntomas principales:			
Enfermedades anteriores:			
FACTORES DE RIESGO:			
Utilizo AINES alguna vez:	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/> No
Tiempo de uso:			
Consumo de alcohol:	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/> No
Tiempo de uso:			

EXAMEN CLINICO:		Fecha:
Palidez	Si	No
Petequias	Si	No
Fiebre	Si	No
Equimosis	Si	No
Mareos	Si	No
Disnea de esfuerzo	Si	No
Gingivorragia	Si	No
Melena	Si	No
Epistaxis	Si	No
Gingivorrea	Si	No
Hemorragia retiniana	Si	No
Taquicardia	Si	No

Exámenes de laboratorio	
Hemoglobina	Fecha :
Plaquetas	Fecha :
Reticulocitos	Fecha :
Neutrofilos	Fecha :
Tiempo de coagulación	Fecha :
Tiempo de sangría	Fecha :
Tiempo de protrombina	Fecha :
Tiempo de tromboplastina	Fecha :
Aspirado de medula ósea	Fecha :
Lamina periférica	Fecha :
Biopsia de hueso	Fecha :
Ecografía abdominal	Fecha :
Sedimento urinario	Fecha :
Urocultivo	Fecha :
Hemocultivo	Fecha :
Creatinina	Fecha :
EVOLUCION	
ESTACIONARIO	
FAVORABLE	
FALLECE	
DIAGNOSTICO FINAL	

ANEXO 4

Algoritmo Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Colab. (Naranjo et al, Clin Pharmacol Ther 1981. 30:239-45)32

	SI	NO	NO SABE	PUNTAJE
1. HAY INFORMES PREVIOS CONCLUYENTES SOBRE LA RAM	+1	0	0	
2. EL EVENTO ADVERSO APARECIÓ CUANDO SE ADMINISTRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO	+2	-1	0	
3. LA RAM MEJORÓ AL SUSPENDER O AL ADMINISTRAR UN ANTAGONISTA ESPECÍFICO	+1	0	0	
4. LA RAM REAPARECIÓ AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO	+2	-1	0	
5. EXISTEN CAUSAS ALTERNATIVAS QUE PUEDEN CAUSAR ESTA REACCIÓN	-1	+2	0	
6. OCURRIÓ LA RAM DESPUÉS DE ADMINISTAR PLACEBO ?	-1	+1	0	
7. SE DETECTÓ LA DROGA EN SANGRE U OTROS LÍQUIDOS EN CONCENTRACIONES TÓXICAS ?	+1	0	0	
8. LA RAM FUE MÁS SEVERA CON MÁS DOSIS O MENOS SEVERA AL DISMINUIR LA DOSIS	+1	0	0	
9. TUVO EL PACIENTE REACCIONES SIMILARES CON EL MEDICAMENTO O SIMILARES EN EL PASADO ?	+1	0	0	
10. LA RAM FUE CONFIRMADA MEDIANTE ALGUNA EVIDENCIA OBJETIVA ?	+1	0	0	
PUNTAJE TOTAL				
PROBADA POSIBLE	<i>Puntaje ~ 9 (mayor o igual a) Puntaje = 1- 4</i>		PROBABLE DUDOSA	<i>Puntaje 5- 8 Puntaje ~ 0</i>