

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Medicina**



Tesis para optar al título de doctor en medicina y cirugía

Tema:

**“Farmacovigilancia en la Sala de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar Danilo
Rosales Argüello. León, Nicaragua. Mayo–Junio 2017”**

**Autoras: Bra. Solimar Sahory Mayorga Coleman
Bra. Kendis Michell Navarrete García**

**Tutora: Dra. Catalina Altamirano Tinoco. MD; MSc.
Profesora Adjunta. Sección de Farmacología.
Departamento de Ciencias Fisiológicas.
Facultad de Ciencias Médicas. UNAN - León**

León, 06 diciembre del 2017

“A la Libertad por la Universidad”

AGRADECIMIENTOS

- *A Dios Padre, nuestro creador por darnos la sabiduría y fortaleza necesarias para culminar esta tarea que aunque ha sido difícil, nos llena de orgullo.*
- *A nuestros padres, por todos sus sacrificios para ayudarnos en nuestro andar y no dejarnos caer nunca.*
- *A nuestros maestros, por sus enseñanzas durante todos estos años.*
- *A nuestra tutora, por compartir su experiencia y conocimientos sobre el tema y por la paciencia que nos brindó para finalizar con éxitos.*
- *A todos, ¡Gracias!*

DEDICATORIA

*A Dios, por ser él quien nos brinda la sabiduría para realizar nuestras metas y
no desistir de ninguna.*

*A nuestros padres por ser el pilar fundamental en todo lo que somos, en nuestra
educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo
perfectamente mantenido a través del tiempo.*

RESUMEN

Introducción: El uso de medicamentos puede producir efectos muy favorables sobre la salud individual y colectiva de las personas, pero también es causa de efectos adversos que en ocasiones pueden ser graves. En la actualidad entre el 1 y el 2% de los ingresos hospitalarios y hasta el 20% de los pacientes hospitalizados van a sufrir una reacción adversa a los medicamentos durante la hospitalización.¹

Objetivo general: Caracterizar las reacciones adversas a medicamentos en los pacientes ingresados en la sala de Medicina Interna del HEODRA durante los meses de mayo a junio del 2017.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, de farmacovigilancia hospitalaria, durante los meses de mayo a junio del 2017. La identificación de las RAM se realizó mediante seguimiento directo durante la estancia hospitalaria y dos semanas posteriores al egreso.

Resultados: Se incluyeron 257 pacientes de los cuales el 57.2% corresponde al sexo femenino y el 58.8% del área urbana. El 5% presentó al menos una RAM. El sistema gastrointestinal fue el más afectado seguido del neurológico y el dermatológico, siendo los antiinfecciosos los mayores responsables de RAM. El 92% de las RAM fueron de tipo A, el 69.23% fueron de tipo leve y según su causalidad el 92.3% fueron probables y el 7.69% fueron posibles.

Conclusión: El 5% de los pacientes hospitalizados experimentaron reacciones adversas. Las intervenciones centradas en la detección y notificación de las RAM deberían desarrollarse e implementarse para reducir sus implicaciones en la sala de Medicina Interna del HEODRA.

Palabras claves: Reacciones adversas a los medicamentos, RAM, Farmacovigilancia.

INDICE

Introducción.....	01
Antecedentes.....	03
Justificación.....	05
Planteamiento del problema.....	06
Objetivos.....	07
Marco teórico.....	08
Material y método.....	16
Resultados.....	21
Discusión.....	28
Conclusiones.....	30
Recomendaciones.....	31
Referencias bibliográficas.....	32
Anexos.....	36

INTRODUCCIÓN

En la actualidad entre el 1 y el 2% de los ingresos hospitalarios y hasta el 20% de los pacientes hospitalizados van a sufrir una reacción adversa a los medicamentos durante la hospitalización.¹ Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son todo efecto nocivo, no intencionado e indeseable que aparece en pacientes tras la administración de fármacos a dosis profilácticas, diagnósticas o terapéuticas, claramente esto excluye fallos terapéuticos, sobredosificación intencionada o accidental y el abuso de drogas; así mismo los efectos adversos debidos a errores en la administración del fármaco o incumplimiento terapéutico.^{1,2}

Los estudios sobre RAM se remontan desde 1962 con la tragedia de la talidomida, dado que a consecuencia del uso de ésta un gran número de niños presentaron malformaciones congénitas; a partir de ello la OMS elaboró el Programa Internacional de Monitoreo a Medicamentos (PIMM) este lleva un registro por medio de un formato, donde se especifica la terminología y metodología para codificar las reacciones adversas. Siendo la función principal del programa velar por la seguridad de los pacientes en el ámbito farmacológico, brindando información más completa sobre RAM y errores de la medicación, de manera que este programa constituye una fuente de conocimientos y bases para la prevención.^{1,3}

Al hablar sobre RAM es preciso definir qué es la farmacovigilancia, ya que ésta estudia las reacciones adversas derivadas del uso agudo o crónico de los medicamentos en la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos; establece la relación causal; estima el riesgo de la población expuesta al medicamento e identifica los factores que pueden aumentar ese riesgo.²

La farmacovigilancia se define como la ciencia y actividades encargadas de recopilar, monitorear, investigar y valorar la causalidad, así como evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes sobre los efectos adversos de los medicamentos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos.¹

La política nacional de medicamentos de Nicaragua tiene como primer objetivo garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos que consume la población, siendo necesario el fortalecimiento de los programas de vigilancia sanitaria, en donde una de las principales acciones es la vigilancia de los efectos de los medicamentos sobre los grupos de población, en conjunto con otras acciones regulatorias.³

El propósito de este estudio es determinar la frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos en pacientes ingresados en la sala de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, durante los meses de mayo y junio del año 2017. Este estudio permitirá detectar y evaluar las RAM y más importante aún, ofrecer datos que permitan contribuir a la comprensión de por qué se recolectan datos de RAM, describir cómo es que se lleva a cabo la vigilancia de los medicamentos a nivel hospitalario y a la vez sensibilizar al personal de salud para facilitar el reporte y seguimiento adecuado de las RAM.

ANTECEDENTES

El estudio de las reacciones adversas se ha vuelto un tema de envergadura mundial, puesto que las RAM han aumentado en incidencia y prevalencia, y esto debido a que todos los medicamentos son potencialmente nocivos y los estudios pre-clínicos no son suficientes para la detección de las mismas, las cuales son una importante causa de morbilidad y mortalidad, de esto se deduce que son responsables de al menos 5% de los ingresos hospitalarios y que pueden afectar hasta al 14% de los pacientes que reciben tratamiento farmacológico, todo esto en base a estudios realizados en diferentes países.⁷⁻⁹

En Cuba, Bermúdez Camps; y cols (1999) realizaron un estudio sobre farmacovigilancia intensiva en pacientes adultos y pediátricos en el Hospital Provincial Clínico-quirúrgico “Saturnino Lora”. De 600 pacientes, el 53% eran niños y el 47% adultos, del total de pacientes sólo el 43.5% presentaron reacciones adversas. Del total de RAM observadas de acuerdo al algoritmo de Naranjo 33% fueron definidas, 42% probables y 0.39% dudosas; se reportó que los medicamentos administrados para meningitis y neumonía en niños son los que más causan RAM y aquellos administrados para distrés respiratorio y edema cerebral son los causantes de las RAM en adultos.⁸

El estudio multicéntrico español de Vilá A; y cols (2003). Incluyó a 865 pacientes, el 21% de 5 unidades hospitalarias, 38% de 8 unidades de convalecencia y 41% de 8 unidades de larga estancia. La incidencia de RAM fue del 9%. En el análisis multivariable global el riesgo de padecer una RAM se asoció a un mayor consumo de medicamentos (odds ratio [OR] = 1,15; 1,07-1,23 por fármaco añadido). Detectaron 65% de RAM tipo A. En cuanto a la gravedad, el 47% fueron moderadas, 35% leves y 18% graves. Respecto a la causalidad, el 76% se consideró probable y el 20% posible. En relación con la evitabilidad potencial, 51% eran no evitables y 49% eran total o parcialmente evitables y de éstas el 39% eran debidas a interacción con otro fármaco.⁹

Salas Rojas; y col. (2011). Realizaron en México un estudio longitudinal en el servicio de medicina interna del Hospital Regional donde incluyeron 1295 pacientes, de los cuales 116 pacientes presentaron 131 RAM, la mayoría de las RAM detectadas fueron del tipo A (67.2%) y 32.8% fueron RAM tipo B, basados en la clasificación ATC los grupos farmacológicos

mayormente asociados a RAM fueron los antiinfecciosos, antiinflamatorios no esteroideos, antirreumáticos, reguladores de calcio y corticoesteroides.¹⁰

En Nicaragua pese a los intentos en establecer y cumplir con las normativas aún no se cuenta con un sistema de farmacovigilancia bien establecido, para detectar y evaluar la aparición de las RAM; los datos que proceden de otros países nos orientan para alcanzar el objetivo de nuestro estudio, sin embargo, los datos propios de un país, una región, un hospital, un centro de salud pueden tener una mayor relevancia y valor educativo, y pueden estimular la toma de decisiones reguladoras a nivel local y nacional.

JUSTIFICACIÓN

Las RAM son tema de relevancia tanto médica como poblacional, su aparición muchas veces se debe al uso irracional que se da a los medicamentos, ya sea, por parte del personal médico y/o la automedicación ejercida por la población.

La farmacovigilancia de pacientes hospitalizados permite obtener datos de los medicamentos prescritos y administrados a los pacientes antes y durante su ingreso, así como las patologías presentadas por el paciente al ingreso y al alta a partir de su historia clínica y de entrevistas con pacientes y el personal de salud.¹² Si bien es cierto, los efectos adversos presentados en pacientes ingresados en diversos hospitales suelen ser omitidos dependiendo de la severidad de estos, sin tomarse en cuenta las circunstancias que pueden agravar el evento y las complicaciones a largo plazo que estos pueden producir en la persona llegando inclusive al aumento de la morbi-mortalidad en la población.

Por esta razón, la farmacovigilancia intrahospitalaria permitirá identificar las reacciones adversas a medicamentos presentadas en los pacientes, para que una vez identificadas se pueda establecer una asociación entre éstas y el uso de fármacos por parte del personal de salud en dicha área, así como también establecer pautas que nos permitan mejorar el uso de medicamentos en la población general.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La farmacovigilancia es una disciplina de reciente consolidación, la cual tiene como objetivo la detección, valoración, entendimiento y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con los medicamentos.^{1, 12} Los hospitales brindan condiciones importantes para realizar estudios de farmacovigilancia, nos permite recolectar información sobre las reacciones adversas que puede presentar el paciente ante un fármaco luego de la administración del mismo, así como también tomar medidas que nos permitan el restablecimiento de la salud del paciente.

Para conocer la frecuencia de las RAM nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Cuál es la frecuencia de RAM en la sala de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA) del municipio de León en el período de mayo a junio del año 2017?

OBJETIVOS

General:

Caracterizar las reacciones adversas a medicamentos en los pacientes ingresados en la sala de Medicina Interna del HEODRA durante los meses de mayo a junio del 2017.

Específicos:

1. Describir las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes.
2. Identificar la frecuencia de uso y clasificar los medicamentos administrados según la clasificación anatómica (ATC).
3. Calcular la frecuencia general de reacciones adversas y la frecuencia específica por sistema afectado, grupos de edad, severidad, tipo de reacción y fármaco implicado.
4. Establecer el grado de imputabilidad de las reacciones adversas al fármaco sospechoso.

MARCO TEÓRICO

Actualmente la farmacovigilancia es una actividad ampliamente utilizada en todo el mundo que tiene como objetivo la detección de reacciones adversas que se presentan con el uso de los medicamentos, lo que permite a esta herramienta epidemiológica tomar acciones por parte de las agencias regulatorias a fin de disminuir el daño a la población, mediante la implementación de acciones que permiten prevenir un riesgo, disminuir la frecuencia de aparición o su gravedad.^{3,5,6}

Es por ello que Sistemas de Farmacovigilancia se fundamentan en la recolección de datos en forma sistemática y detallada de todos los efectos perjudiciales, que pueden concebirse como inducidos por los medicamentos, en grupos bien definidos de la población. Se dividen en dos grandes grupos:

- ❖ Sistemas centrados en el medicamento.
- ❖ Sistemas centrados en el paciente.

Sin embargo, en países como el nuestro, donde no existe la cultura de la notificación tanto por los consumidores como por los profesionales de la salud, la elaboración de planes de manejo de riesgos puede contribuir a obtener información sobre las reacciones adversas que suceden en nuestra población con el uso de los medicamentos, lo que permite mantener el balance beneficio/riesgo favorable durante la comercialización del medicamento.^{3,4,5}

Por otro lado, teniendo en cuenta que un medicamento es autorizado en base al balance beneficio/riesgo mostrado en los estudios clínicos realizados en un grupo pequeño de pacientes, seleccionados, aleatorizados, controlados y con un periodo corto de exposición, los riesgos identificados asociados al uso de este medicamento pueden cambiar, debido a que el número de pacientes expuestos es mayor y las características de la población expuesta son diferentes durante la comercialización del medicamento.⁵

La implementación de planes de manejo de riesgos ayuda a detectar, caracterizar y prevenir los riesgos identificados anteriormente, así como riesgos que únicamente podrían ser identificados después de la comercialización, mediante la planeación de actividades que tengan como principal objetivo la minimización de estos riesgos. De tal forma que esto permite obtener la información necesaria para realizar la evaluación del balance

riesgo/beneficio y corroborar que este es favorable durante la comercialización del medicamento.⁷⁻¹⁴

El más difundido de los métodos de estudio de la Farmacovigilancia es el sistema de notificación espontánea, también llamado de la tarjeta amarilla. La notificación sistemática de reacciones adversas y su análisis estadístico permanente permitiría generar señales de alerta sobre el comportamiento de los medicamentos en la población de nuestra región. El éxito o fracaso de cualquier actividad de Farmacovigilancia depende de la notificación de las sospechas de reacciones adversas de medicamentos.⁷⁻¹⁴

La OPS/OMS está interesada en el desarrollo de guías de buenas prácticas que pueden emplearse para facilitar y perfeccionar el sistema de notificación de Farmacovigilancia y mejorar así la seguridad de los pacientes. Idealmente, también incluye recomendaciones para cambios en los procesos y sistemas de salud, tales como la realización y aprovechamiento de análisis significativos y el aprender de las notificaciones.^{3,4} La difusión de lo aprendido requiere competencias y otros variados recursos humanos y financieros. Por su parte, la autoridad que recibe las notificaciones debe ser capaz de influir en las soluciones, así como de diseminar la información y de recomendar los cambios pertinentes.¹⁻³

Definiciones conceptuales en Farmacovigilancia

- ✚ **Reacción adversa:** efecto grave o perjudicial que se produce en dosis consideradas habituales con fines terapéuticos, profilácticos o para el diagnóstico de una enfermedad, que responde a la reducción de la dosis y/o retirada del fármaco.^{7,11,12}
- ✚ **Efecto secundario:** efecto que se produce por la acción primaria de un fármaco, como ejemplo la somnolencia por el uso de antihistamínicos de primera generación.^{7,11,12}
- ✚ **Toxicidad:** efecto debido a la acción directa del fármaco que en dosis elevadas puede producir daño celular, como ocurre con la sobredosis de paracetamol ocasionando insuficiencia hepática.^{7,11,12}
- ✚ **Reacción alérgica:** el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico y provocan así una reacción de tipo inmunológica.^{7,11,12}

- ✚ **Reacción idiosincrásica:** reacciones determinadas por factores genéticos caracterizada por una respuesta anormal de ciertos individuos frente a la acción de un fármaco.^{7,11,12}
- ✚ **Intolerancia:** efecto que se produce como consecuencia de la distinta sensibilidad que presentan los individuos a los fármacos.^{7,11,12}
- ✚ **Acontecimiento adverso:** cualquier incidente perjudicial para la salud en un paciente o individuo de un ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga estrecha relación causal con dicho medicamento.^{7,11,12}

Factores determinantes de las RAM

Las RAM son el resultado de una compleja interacción entre el fármaco, el paciente y su enfermedad, y un número de factores extrínsecos conocidos o desconocidos que pueden modificar la respuesta al fármaco. Entre los factores determinantes de las reacciones adversas a los medicamentos tenemos:

1. Factores sociodemográficos

Las RAM son uno de los principales motivos de consulta y de ingreso hospitalario, reportándose en éstas mismas que al menos el 51% de los pacientes representan a las personas mayores de 65 años, esto aunado a diversos factores o características sociodemográficas como el sexo, el nivel de pobreza, nivel de educación, comorbilidades asociadas y uso concomitante de otros medicamentos, como veremos a continuación.^{7,14}

1.1. Edad:

La edad, al ser un factor influyente en la respuesta a fármacos en los pacientes ha cobrado una peculiar importancia en los estudios de farmacovigilancia donde ha quedado demostrado que los pacientes ancianos (mayores de 60 años) son los pacientes que con mayor frecuencia presentan reacciones adversas, esto debido a los cambios fisiológicos que suceden en el organismo del paciente mayor, puesto que la función de los órganos dianas se ve más reducida conforme pasa el tiempo, lo que afecta en mayor o menor grado los procesos de cinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción) de los fármacos que recibe la persona.¹³

Sin embargo, existen estudios donde los grupos de edad con mayor afectación de reacciones adversas son aquellos comprendidos entre las edades de 16-60 años como lo determina un

estudio realizado en Cuba sobre reacciones adversas graves y mortales a antimicrobianos donde el grupo anteriormente mencionado tenía un porcentaje de afectación del 64.2%, cabe destacar que está demostrado por las diferentes literaturas que las respuestas adversas a este grupo farmacológico puede en la mayoría de los casos estar ocasionado por variantes genéticas que implican reacciones de tipo alérgicas en el individuo.¹³⁻¹⁵

Es muy conocido el hecho de que la población adulta y geriátrica representa cada vez un incremento poblacional y de importancia para el sector salud debido a que es en estos grupos de edades donde más se observa la administración de fármacos, a consecuencia del mayor porcentaje de comorbilidades que afecta a dicho grupo poblacional, dejando como resultado el mayor estudio en este grupo, si bien se conoce todos los factores que en ellos existen y que son los responsables del cambio en la respuesta farmacológica, diferenciándose en los que afectan la farmacocinética y los que afectan la farmacodinamia.¹⁶

1.1.1. Factores modificadores de la farmacocinética¹⁵

- ✓ Disminución del pH gástrico.
- ✓ Reducción de la superficie absorptiva del tracto gastrointestinal.
- ✓ Disminución de la masa corporal total y de la proporción de agua.
- ✓ Disminución de la albúmina plasmática.
- ✓ Disminución del riego sanguíneo en órganos diana.
- ✓ Disminución de la función hepática y renal

1.1.2. Factores modificadores de la farmacodinamia:¹⁵

- ✓ Disminución de la respuesta homeostática
- ✓ Alteración de la termorregulación

1.2. Sexo:

El sexo femenino es el que resulta más afectado por reacciones adversas a medicamentos, se estima un riesgo de 1,5-1,7 mayor que en la población masculina, así como también ha quedado demostrado que el uso de fármacos útiles en el sistema cardiovascular, los que actúan en sistema nervioso central, tracto gastrointestinal y sistema musculoesquelético; la aparición de dichas reacciones adversas está en íntima relación con el uso de anticonceptivos orales, los cuales crean ciertas interacciones farmacológicas aumentando el riesgo de RAM en mujeres.¹⁷⁻¹⁹

De igual manera se establece cierta relación entre la reacción adversa y la distribución de la grasa en las mujeres, los factores hormonales y emocionales que pueden modificar en cierto grado la respuesta del organismo en este grupo de pacientes a diversos fármacos que puedan recibir.^{17,19}

La influencia de ciertos procesos propios de la mujer como el embarazo, la menstruación, la menopausia puede ejercer efectos no muy gratos posteriores a la aplicación de un medicamento, principalmente aquellos medicamentos dependientes del CYP3A4 para su metabolismo, el cual, se encuentra aumentado en este grupo.¹⁸

1.3.Estado nutricional.

La ingestión conjunta de alimentos con medicamentos en un paciente puede producir efectos inesperados, con esto se toma en especial consideración el estado nutricional del paciente (desnutrido, en sobrepeso, normal) puesto que la variabilidad en el porcentaje de grasa y agua encontrada en cada tipo es muy importante, pudiendo alterar ya sea el comportamiento del compuesto activo o la eficacia terapéutica del mismo, haciendo que estos últimos disminuyan o aumenten, llevando ya sea a una ausencia o disminución del efecto clínico o aumento con el consecuente riesgo de aparición de reacciones adversas.²⁰

1.4.Polimedicación:

Cada vez se convierte en el factor más importante en la aparición de las RAM, esto debido a que muchas veces se prescriben tres o más fármacos en un individuo por la existencia de enfermedades asociadas, lo cual determina un riesgo mayor en la aparición de reacciones adversas, a esto se une la mayor incidencia de malas prescripciones farmacológicas que se observa en la población polimedificada.^{21,22}

1.5.Variabilidad genética

Uno de los mayores factores modificadores de la respuesta a fármaco, y es que es totalmente independiente del cómo se administre el fármaco (vía, intervalo, asociación con otros medicamentos) puesto que es en dependencia del polimorfismo genético, para considerar una persona con polimorfismo genético es cuando un gen presenta variaciones en su secuencia y estas variantes a su vez, tienen una frecuencia mayor al 1% de la población, así, una persona con este tipo de variabilidad podrá presentar alteraciones ya sea en las enzimas microsomales encargadas de metabolizar los fármacos, los transportadores de los mismos, lo que en la

respuesta clínica tendrá un impacto fuerte, mostrando muchas veces disminución o ya sea un aumento en la respuesta del individuo a diferentes fármacos.²³

Clasificación de las reacciones adversas

Las reacciones adversas poseen un sin número de clasificaciones o algoritmos utilizados en el momento de su detección y valoración, cabe destacar que estas clasificaciones se basan de acuerdo a su severidad, a su mecanismo de producción, para valorar su causalidad, entre otras.¹

1. Clasificación según Rawlins y Thompson

En 1977, Rawlins y Thompson establecieron una clasificación para las RAM, quienes para elaborarla se basaron en dos aspectos importantes: la posibilidad de predicción de las RAM y su relación con la dosis, agrupándolas de esta manera en tipo A y tipo B.^{24, 25}

Características	Tipo A	Tipo B
Farmacológicamente predecible	Sí	No
Dosis dependiente	Sí	No
Incidencia y morbilidad	Elevada	Baja
Mortalidad	Baja	Elevada
Tratamiento	Ajuste de dosis	Retiro del fármaco

Las reacciones de tipo A por sus siglas en inglés (Augmented) son respuestas exageradas a los fármacos y debido a que se relacionan directamente con el mecanismo de acción de la droga, su incidencia termina siendo elevada y debido a esta misma razón la mortalidad se ve disminuida pues respuestas totalmente esperadas.²⁵

Las reacciones de tipo B (Bizarre) se consideran de esta manera debido a que son reacciones no relacionadas con el mecanismo de la sustancia, en consecuencia no son muy esperadas dejando a su paso una mortalidad alta aunque con una incidencia baja de al menos 1/10,000 personas con el fármaco a estudio.²⁵

Sin embargo y a pesar de la importancia de esta clasificación, se han dado modificaciones en ella debido a no abarcar todos los tipos de reacciones presentadas en los pacientes, entre las modificaciones se encuentran:

Las reacciones de tipo C (continuos) se da por el uso crónico o continuado como bien dice sus siglas en inglés de un fármaco en sí, las cuales pueden observarse con mayor significancia en pacientes con patologías crónicas como los que toman diuréticos por cardiopatías pudiendo presentar alteraciones hidroelectrolíticas con el uso de los mismos.²⁵

Reacciones tipo D (delayed) o demoradas, son aquellas que se observan sólo a largo plazo, entre este tipo de reacciones se pueden agregar la teratogénesis y la carcinogénesis, las reacciones de tipo E (End of use) son las que aparecen en caso de retiro de medicamento o conocidas como reacción rebote, como sucede en el caso de retirar de manera brusca fármacos antiepilépticos.²⁵

Finalmente, la reacción de tipo F (failure) de falla, estas son comunes, tienen una incidencia alta, son dependiente de dosis y generalmente se encuentran asociadas a interacciones medicamentosas.²⁴

2. Clasificación según su gravedad

De acuerdo a esta clasificación, existen cuatro categorías: ²⁶

- a) Letales: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.
- b) Graves: la reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización.
- c) Moderada: la reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente.
- d) Leves: con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita antídoto, generalmente de corta duración, no interfiere sustancialmente en la vida del paciente, ni prolonga la hospitalización.

3. Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores ²⁷⁻³⁰

Este algoritmo existente desde 1981 es el más usado para la evaluación de las reacciones adversas, el cual a través de ciertas preguntas que evalúa la causalidad da cierto puntaje que al final clasifica las RAM en probada, probable, posible y dudosa. (Ver anexos).

4. Algoritmo de causalidad de la OMS. ^{27 - 30}

Sospecha de RAM	Evaluación
Evento clínico, con una relación temporal plausible, no puede ser explicado por la enfermedad de base u otras drogas; la respuesta a la suspensión de la droga debería ser clínicamente plausible. Debe ser definido usando un procedimiento de readministración si es necesario.	Cierta
Evento clínico, con una secuencia temporal razonable a la administración del medicamento e improbable que se atribuya a la enfermedad de base u otras drogas, tiene una respuesta razonable a la suspensión de la droga.	Probable
Evento clínico con una secuencia temporal razonable a la administración del medicamento, podría ser explicado por la enfermedad de base u otro medicamento. La información sobre la suspensión de la droga puede faltar o no ser clara.	Posible
Evento clínico, lo cual es esencial tener más datos para una evaluación apropiada o los datos adicionales se están examinando.	Condicional
Evento clínico, con una secuencia temporal a la administración, la cual hace improbable una relación causal y las cuales, otros medicamentos o enfermedades de base proveen una explicación plausible.	Improbable
Evento clínico, no puede ser juzgado debido a que la información es insuficiente o contradictoria y que no puede ser verificada o completada en sus datos.	Inclasificable

El Reglamento de la Ley 292: Ley de Medicamentos y Farmacia, en el Capítulo V, artículo 29 señala que la evaluación toxicológica a la que alude este, se refiere a la evaluación de eficacia y toxicidad de los medicamentos post-comercialización, con el fin de efectuar seguimiento sobre la eficacia terapéutica y prevenir los efectos colaterales y reacciones adversas no deseadas, producidas por los medicamentos.³

Señala que es deber de los profesionales de la salud comunicar los efectos inesperados o tóxicos para las personas o la salud pública que pudieran ser causados por los medicamentos. También se establece que la notificación de reacciones adversas es una actividad que debe ser obligatoria por parte del profesional o técnico de la salud que se encuentra en los establecimientos proveedores de servicios de salud.³

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio: Prospectivo, de farmacovigilancia hospitalaria.

Área y tiempo de estudio: Sala de Medicina Interna del HEODRA, ciudad de León-Nicaragua de mayo a junio 2017.

Población de estudio: Pacientes ingresados en la sala de Medicina Interna del HEODRA.

Muestra: Pacientes ingresados a la sala de Medicina Interna del HEODRA que cumplan con los criterios de inclusión al estudio.

Criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión:

1. Todos los pacientes ingresados en la sala de Medicina Interna del HEODRA a partir del 01 de Mayo al 02 de Junio 2017 con medicación administrada dentro del hospital y con estancia hospitalaria mayor de 24 horas.

Exclusión:

1. Pacientes que hayan decidido no proporcionar su número de contacto telefónico.
2. Pacientes con alteración de la conciencia o del habla, que le impida la comunicación.
3. Pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Fuentes de información e instrumento:

Primaria: Se realizó el llenado de la hoja de recolección de datos diseñada para esta investigación. (Ver anexos)

Se completó el llenado de la hoja de recolección de datos con la información que brindó el paciente de los eventos que aparecieron 2 semanas después del alta hospitalaria.

Secundaria: Se hizo revisión del expediente clínico de cada uno de los pacientes ingresados al estudio.

Recolección de los datos:

Nos presentábamos en la sala de Medicina Interna por las tardes, visitas que se realizaban generalmente día de por medio, con un promedio de 3 horas invertidas en la búsqueda de pacientes ingresados que cumplieran con los criterios de inclusión, una vez encontrados se les

explicaba el objetivo del estudio pidiendo su participación. Se utilizaron los datos del expediente clínico para extraer la información de los diagnósticos y medicamentos que recibía dicho paciente; posterior a eso, se les daba seguimiento hasta su egreso hospitalario.

Se realizó vigilancia activa durante 2 semanas después del egreso hospitalario a todos los participantes del estudio con el objetivo de vigilar la aparición de RAM, mediante el contacto telefónico y regular (semanal) a partir del segundo día del alta hospitalaria.

Al ingreso del participante al estudio se le preguntó a él o a ella los medios y formas de establecer contacto directo con ellos, para conocer cuál de las opciones de comunicación serían las más accesibles para establecer el contacto y cumplir la vigilancia activa.

Las posibilidades de comunicación fueron: - Llamadas telefónicas a teléfonos convencionales
- Llamadas telefónicas a teléfonos móviles

Cada contacto fue documentado en la ficha de recolección de datos. En caso de no tener éxito por ninguna de las formas establecidas el día sábado de la semana correspondiente se realizaba otra llamada, si no se tenía éxito se documentaba con una nota adjunta, que describía las razones por las cuales no fue posible el contacto y se retomaba la siguiente semana.

✓ Llamadas telefónicas a convencionales o móviles.

Se hizo contacto telefónico al número correspondiente a quienes se les realizó la siguiente entrevista telefónica:

-Investigador: Buenos días o Buenas tardes. Es el número xxxxxxxxxxxx?

-Paciente: Si o No, Si es Si pasar a identificarse.

-Investigador: Soy.....Estoy llamando del hospital y quería saber ¿Cómo se ha sentido?, ¿Ha estado tomando el medicamento? ¿Ha sentido mejoría o ha sentido algún malestar? Entre otras preguntas. Se anotaron todas las respuestas del paciente.

Al despedirse, se agradecía la colaboración, y se le recordaba que si presentaba algún malestar antes que volviéramos a contactarle, por favor llamara a los números que se le proporcionaron el día del ingreso al estudio.

Procesamiento de información: Se captaron a los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y se les dio seguimiento hasta 2 semanas después de su egreso hospitalario.

Análisis de los datos recolectados: A cada participante del estudio se le llenó la ficha de recolección de datos y ante la sospecha de una RAM se le llenó la Hoja de notificación de RAM del CNicFe, de manera cuidadosa, para hacer la notificación, reporte y valoración de la causalidad de la RAM. Una vez reportada la reacción adversa se procedió a realizar la aplicación de la metodología para la evaluación de la RAM, utilizando el algoritmo de Karch-Lasagna modificado de Naranjo y Col. Clasificación según Rawlins y Thompson, clasificación según su gravedad y el algoritmo de causalidad de la OMS. Los fármacos que fueron administrados a los pacientes del estudio han sido agrupados según la clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical) mostrados en una tabla. (Ver Anexos)

Los datos fueron ingresados en una base de datos elaborada y procesada con SPSS, versión 22 para Windows. Los datos han sido procesados en estadísticas descriptivas y se expresan en frecuencias. Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

Ventajas y limitaciones del estudio:

Ventajas:

1. Incentivar la notificación de RAM tanto por el personal de salud como por parte de los pacientes.
2. Se brindó información adicional sobre la notificación de RAM a los participantes del estudio.
3. Reforzar y colaborar con la farmacovigilancia hospitalaria y notificación de RAM.

Limitaciones:

1. Falta de cooperación por parte del personal médico y/o el paciente, en cuanto a brindar la información.
2. Información incompleta en los expedientes clínicos.
3. Solamente se pudieron evaluar las RAM que se presentaron durante la estancia hospitalaria y las 2 semanas posteriores al egreso hospitalario.
4. Dificultad para acceder a todos los expedientes clínicos de los pacientes una vez egresados, los cuales se encuentran en el área de estadística.

Operacionalización de variables

Variable	Definición	Valor
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido desde el momento del nacimiento hasta el ingreso hospitalario	<ol style="list-style-type: none"> 1. 10-19 2. 20-29 3. 30-39 4. 40-49 5. 50-59 6. 60-69 7. 70-79 8. ≥ 80
Sexo	Características anatómicas y fisiológicas que diferencian a un individuo de otro	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hombre 2. Mujer
Procedencia	Lugar donde reside actualmente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Urbano 2. Rural
Diagnóstico	Condición clínica del paciente establecida a partir de síntomas, signos y los hallazgos de exploraciones complementarias	Diagnóstico al ingreso a la sala de Medicina Interna
Enfermedades concomitantes	Dícese del síntoma o de la enfermedad que ocurre durante el mismo tiempo que otra	Nombre de la enfermedad
Estudios diagnósticos	Estudios que proporcionan datos clínicos del paciente no observables a simple vista	BHC, EGO, glicemia, creatinina
Medicamentos previos	Medicamentos que el paciente ha utilizado antes de su hospitalización.	Nombre del medicamento
Días de estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido en días entre el ingreso y el egreso de la unidad hospitalaria	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1 a 5 días 2. 6 a 10 días 3. 11 a 15 días 4. 16 a más días
Nombre del medicamento administrado	Nombre genérico del medicamento administrado durante la hospitalización.	Nombre del medicamento
Medicamento sospechoso	Nombre genérico del medicamento sospechoso	Nombre del medicamento
Reacción adversa	Todo efecto nocivo que aparece debido a la administración de medicamentos en el paciente.	Reacción adversa
Clasificación Rawlins y Thompson	Clasificación de RAM que las agrupa en 2 basándose en la posibilidad de predicción de las RAM y su relación con la dosis.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tipo A 2. Tipo B
Clasificación según gravedad	Se basa en la gravedad de la RAM.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Letales 2. Graves 3. Moderadas 4. Leves
Algoritmo de Karsh y Lasagna modificado por Naranjo y Col	Evalúa la causalidad dando cierto puntaje para la clasificación de la RAM.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Probada 2. Probable 3. Posible 4. Dudosa

Aspectos éticos de la investigación: Previo a la realización del estudio y para garantizar los aspectos éticos se solicitó permiso al director del HEODRA y al responsable de la sala de Medicina Interna para la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes que ingresen al estudio. Se le informó al personal médico y de enfermería sobre la realización del estudio para solicitar su colaboración. A cada participante del estudio se le pidió de manera verbal su consentimiento para participar y una vez dado de alta se le explicó al paciente que puede comunicarse en cualquier momento con las investigadoras en caso de presentar algún malestar, además se le entregó una esquila de papel con los datos de contacto y con espacio para anotar los malestares que presente.

RESULTADOS

Se incluyeron al estudio a 257 pacientes, de quienes se pudo describir las características sociodemográficas y clínicas, identificar y clasificar las RAM, evaluar la causalidad e identificar y clasificar los medicamentos administrados a los pacientes.

Características sociodemográficas de los participantes.

Durante el período en el que se efectuó el estudio se registró un total de 257 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, de los cuales el 57% eran mujeres y el 43% restante hombres, en los grupos de edades el que presentó mayor porcentaje fue el de 50-59 años con 20.6%; con respecto a la procedencia el 59% de ellos eran del área urbana y el 41% de las zonas rurales pertenecientes a la ciudad de León; por otro lado, el 36.6% de la población corresponde al grupo de solteros seguido por el 35% correspondientes al grupo de casados, en cuanto a las profesiones ejercidas el mayor porcentaje encontrado fue de 47.9% en los trabajadores de servicios personales y vigilancia y el menor, 2.7%, correspondiente a operadores de maquinaria industrial y choferes. (Tabla 1)

Características clínicas de los participantes

En referencia a las características clínicas de cada participante, se realizó clasificación por sistemas en cuanto al diagnóstico establecido y el motivo de ingreso, al valorar los motivos de ingreso se encontró con un mayor porcentaje de afectación el sistema nefrouinario y en menor porcentaje el sistema endocrino con 8.6%; con respecto al diagnóstico, el mayor porcentaje lo ocupó el sistema nefrouinario (34.2%) y el menor el sistema digestivo con 5.4%. (Tabla 2 y 3)

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes ingresados en la Sala de Medicina Interna del HEODRA, mayo – junio del 2017

		N	%
Sexo	Mujer	147	57
	Hombre	110	43
Edad	10-19 años	12	4.7
	20-29 años	21	8.2
	30-39 años	36	14.0
	40-49 años	37	14.4
	50-59 Años	53	20.6
	60-69 años	44	17.1
	70-79 años	30	11.7
	≥ 80 años	24	9.4
Estado Civil	Soltero	94	36.6
	Casado	90	35.0
	Unión estable	44	17.1
	Viudo	29	11.3
Ocupación	Profesionistas y técnicos	21	8.2
	Comerciantes y trabajadores artesanales	14	5.5
	Trabajadores en servicios personales y vigilancia	123	47.9
	Actividades varias (agrícolas, ganaderas, forestales, caza y pesca, de apoyo)	92	35.8
	Operadores de maquinaria industrial, choferes.	7	2.7

Edad en años: media 50, máxima 91, mínima 12. Desviación estándar: 1.9

Tabla 2. Clasificación del motivo de ingreso por sistema de los pacientes ingresados en la Sala de Medicina Interna del HEODRA, mayo – junio del 2017

Clasificación del motivo de ingreso por sistema	N°	%
Sistema Nefrourinario	71	27.6
Sistema Respiratorio	36	14.6
Sistema Neurológico	33	12.8
Sistema Cardiovascular	31	12.1
Sistema Digestivo	30	11.7
Sistema Inmunológico	26	10.1
Sistema Endocrino	22	8.6
Piel y Tejidos blandos	7	2.7

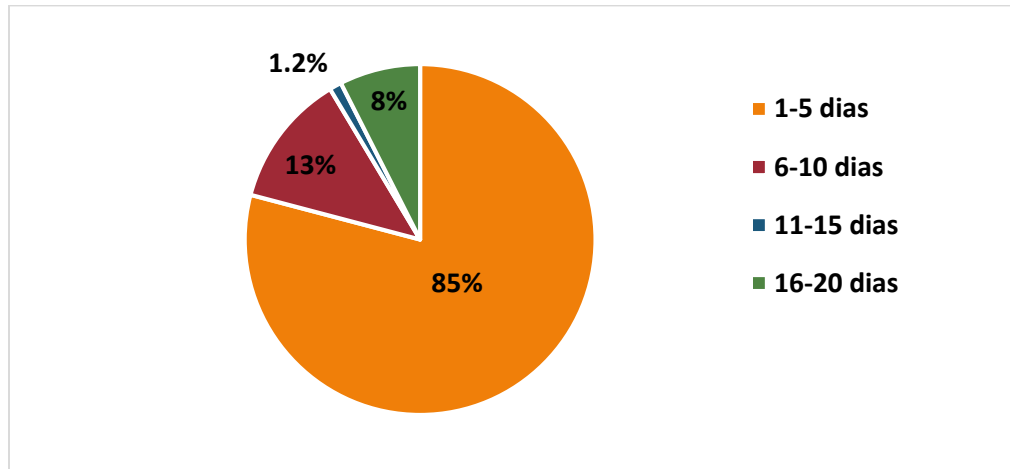
Tabla 3. Clasificación de diagnósticos por sistemas de los pacientes ingresados en la Sala de Medicina Interna del HEODRA, mayo – junio del 2017

Clasificación de diagnósticos por sistemas	N°	%
Sistema Nefrouinario	88	34.2
Sistema Endocrino	38	14.8
Sistema Cardiovascular	37	14.4
Sistema Respiratorio	28	10.9
Sistema Inmunológico	28	10.9
Sistema Neurológico	24	9.3

El diagnóstico menos frecuente fue miastenia grave (N=1), hipertensión arterial crónica con una media de 32 y el más frecuente enfermedad renal crónica (N=69).

El motivo de ingreso menos frecuente fue rabdomiólisis (N=1), crisis hipertensiva con una media de 17 y el más frecuente pielonefritis aguda complicada (N=35).

Gráfico 1. Días de estancia hospitalaria de los pacientes ingresados en la Sala de Medicina Interna del HEODRA, mayo – junio del 2017



El gráfico 1 describe los días de estancia hospitalaria, en donde el 84.8% de los pacientes ingresados tuvieron entre 1-5 días de hospitalización, 13.20% de 6-10 días; el grupo de 16-20 días tuvo un total del 8% y el grupo de menor estancia fue de 11-15 días con 1.20%.

Clasificación de los medicamentos administrados a los pacientes

Los medicamentos administrados en los pacientes se agruparon de acuerdo a la clasificación ATC, en donde se obtuvo como resultado para el grupo A (Gastrointestinales y metabolismo) un porcentaje de 34.4%, grupo B (Sangre y órganos hematopoyéticos) con 17.4% y el grupo M (Musculoesquelético) con un 14.8%, siendo estos tres grupos farmacológicos los que se utilizan con mayor frecuencia en la Sala de Medicina Interna. (Tabla 4)

Tabla 4. Clasificación de los medicamentos administrados a los pacientes ingresados en la Sala de Medicina Interna del HEODRA, mayo – junio del 2017

Clasificación ATC	Grupo Farmacológico	Nº	%
Antiinfecciosos (J) (9.2%)	Antibacterianos (J01)	120	8.5
	Antimicóticos (JO2)	6	0.5
	Antivirales (J05)	2	0.2
Agentes Cardiovasculares (C) (11.5%)	Antiadrenérgicos de acción central (CO2A)	2	0.2
	Diuréticos (C03)	47	3.5
	Betabloqueantes adrenérgicos (C07)	46	3.5
	Bloqueantes de Canales de Calcio (C08)	12	1
	Fármacos activos sobre sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (C09)	39	2.9
	Agentes modificadores de lípidos(C10)	5	0.4
Gastrointestinales y Metabolismo (A) (34.4%)	Estomatológicos Nistatina (A01)	1	0.1
	Relacionados con la acidez (A02)	150	10.5
	Procinéticos (LIA03F)	32	2.4
	Antieméticos y Antináuseas (A04)	51	3.9
	Laxantes (A06A)	18	1.4
	Microorganismos antidiarreicos (A07X)	2	0.2
	Insulinas y Análogos (A10A)	58	4.4
	Hipoglicemiantes (A10B)	6	0.5
	Vitaminas (A11)	17	1.3
	Suplementos minerales (A12)	127	9.6
	Tónicos (A13A)	1	0.1
Sangre y órganos hematopoyéticos (B) (17.4%)	Antitrombóticos (B01A)	60	4.5
	Soluciones endovenosas (B05B)	42	3.2
	Hierro (B03A)	119	9
	Otros antianémicos (B03X)	9	0.7

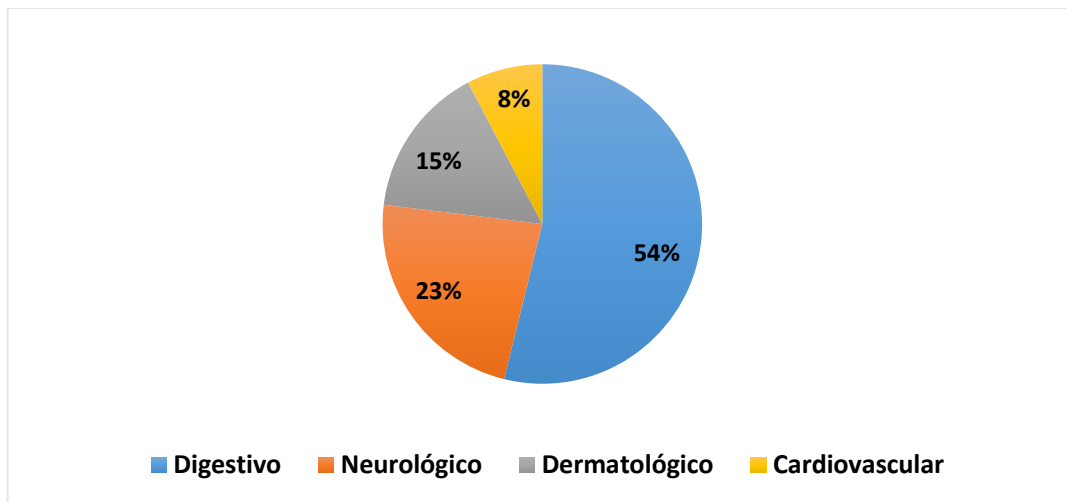
Tabla 4. Clasificación de los medicamentos administrados a los pacientes ingresados en la Sala de Medicina Interna del HEODRA, mayo – junio del 2017 (Continuación)

Clasificación ATC	Grupo Farmacológico	Nº	%
Sistema Nervioso (N) (3.1%)	Analgésicos (N02)	5	0.5
	Antiepilépticos (N03)	13	1
	Antipsicóticos (N05A)	2	0.2
	Ansiolíticos (N05B)	15	1.2
	Hipnóticos y sedantes (N05C)	2	0.2
Aparato Respiratorio (R) (4.7%)	Medicamentos contra obstrucciones pulmonares (R03)	56	4.3
	Preparados para tos y resfriado (R05)	2	0.2
	Antihistamínicos (R06)	2	0.2
Terapia hormonal (H) (3.6%)	Corticoides sistémicos (H02)	30	2.8
	Terapia tiroidea (H03)	10	0.8
Musculoesquelético (M) (14.8%)	AINES (M01A)	121	9.1
	Antigotosos (M04)	75	5.7
Terapia Genitourinaria (G) (1%)	Preparados urológicos (G04)	1	1
Antineoplásico e Inmunomoduladores (L) (0.1%)	Citostáticos (L01)	1	0.1
Antiparasitarios (P) (0.2%)	Antipalúdicos (P01B)	2	0.2

Frecuencia de las reacciones adversas

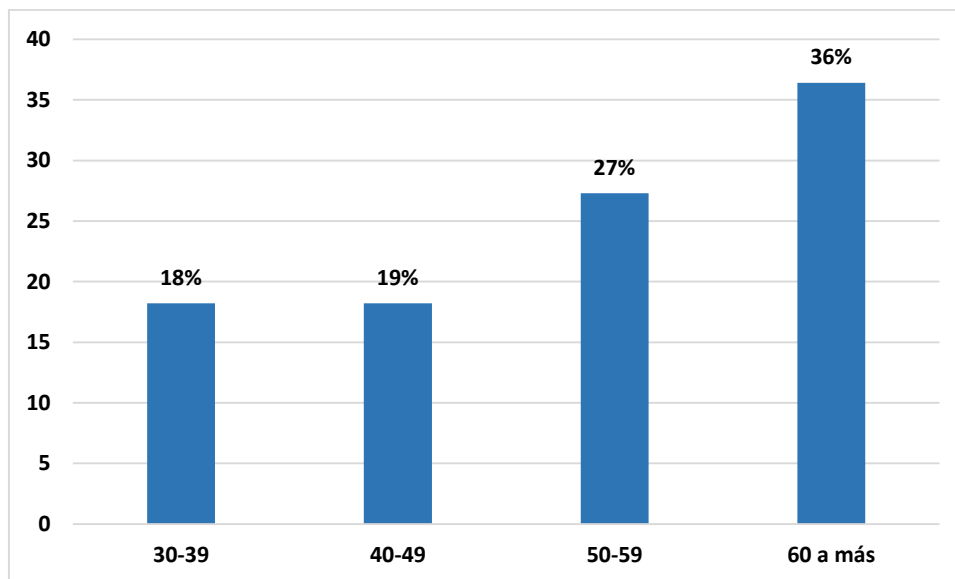
De los 257 pacientes, 10 presentaron al menos una RAM, se registraron y notificaron 13 reacciones adversas a los medicamentos que corresponde al 5%. El gráfico 2 muestra los sistemas afectados por las RAM, el que mostró mayor afectación fue el sistema digestivo (7) con un 54%, seguido del sistema neurológico (3) y dermatológico (2) con 23% y 15%, respectivamente, y el sistema con menor afectación con un porcentaje de 8% fue el sistema cardiovascular (1).

Gráfico 2. Porcentaje de las RAM por sistemas de los pacientes ingresados en la Sala de Medicina Interna del HEODRA, mayo – junio del 2017



Con respecto a los pacientes que presentaron reacciones adversas, se clasificaron por grupo de edades, de lo cual, quedó reflejado que el rango de edad más frecuente fue de 60 a más con un porcentaje de 36%, y el menos frecuente fue el grupo de 30-39 años (18%). (Gráfico 3)

Gráfico 3. Porcentaje de RAM según rangos de edades en los pacientes ingresados en la sala de Medicina Interna del HEODRA. Mayo-Junio, 2017



Edad en años: Mínima: 31, Media: 51, Máxima: 62; Desviación estándar: 10.5

Clasificación de las reacciones adversas

Del total de RAM reportadas y de acuerdo a la clasificación según severidad, se encontró que 61.5% del total corresponden a RAM leves, seguido de las moderadas con un 23% y las graves con el 8%. De igual manera se realizó la clasificación de Rawlins y Thompson quedando demostrado que el 92% de las reacciones adversas encontradas fueron las de Tipo A, que son aquellas esperadas y prevenibles; de acuerdo a la clasificación de Karsh y Lasagna, el 92.3% de las reacciones adversas fueron probables y el 7.6% restante se mostraron dudosas con respecto a su puntaje. Una última clasificación utilizada fue la clasificación de causalidad de la OMS, en la cual la categoría de probable se mostró con 54% del total, seguida por las posibles e improbable, con porcentajes de 23% y 15%, respectivamente, el restante 7.6% corresponde a la categoría de inclasificable. (Tabla 5)

Tabla 5. Clasificación de las RAM de los pacientes ingresados en la Sala de Medicina Interna del HEODRA, mayo – junio del 2017

Medicamentos sospechosos	RAM	Clasificación según su severidad	Clasificación según Rawlins y Thompson	Clasificación Karsh y Lasagna	Clasificación OMS
Metoprolol	Náuseas	Leve	Tipo A	Probable	Probable
Labetalol	Cefalea pulsátil	Moderada	Tipo A	Probable	Probable
Ceftriazona	Náuseas	Leve	Tipo A	Probable	Probable
	Náuseas	Leve	Tipo A	Probable	Probable
	Vómitos	Leve	Tipo A	Probable	Probable
	Sudoraciones	Leve	Tipo A	Probable	Improbable
Ciprofloxacino	Vómitos	Leve	Tipo A	Probable	Inclasificable
Azitromicina	Náuseas	Leve	Tipo A	Dudosa	Improbable
Levofloxacino	Náuseas	Leve	Tipo A	Probable	Probable
Decanoato de flufenazina	Psicosis	Moderada	Tipo A	Probable	Posible
	Convulsiones	Moderada	Tipo A	Probable	Posible
Clindamicina	Rash cutáneo	Leve	Tipo B	Probable	Probable
Amiodarona	Fibrilación ventricular	Grave	Tipo A	Probable	Posible

DISCUSIÓN

Un mes previo a la realización de nuestro estudio, implementamos una prueba piloto con el fin de probar la viabilidad de esta investigación, mediante la cual pudimos observar que la aparición de reacciones adversas en nuestro medio es significativa en dependencia del tiempo y los medios que se establezcan para el estudio. La frecuencia de las RAM en pacientes hospitalizados en la Sala de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello durante el periodo de estudio fue del 5%.

La prevalencia de las RAM varía de un estudio a otro, con una frecuencia entre 1 a 30%, entre las principales causas para que existan discrepancias tan marcadas, están las diferentes metodologías para detectar y evaluar las RAM; el que el diagnóstico sea poco frecuente, por ser cuadros que desde el punto de vista clínico no se diferencian de la patología de base que presenta el paciente; los estilos diferentes de prescripción de algunos medicamentos; y el hecho de que en muchas ocasiones son diferentes las poblaciones estudiadas.

El estudio de Mukeshkumar B y Cols., realizado en la ciudad de México, sobre reacciones adversas en pacientes de Medicina Interna una incidencia de RAM de 5.42%, semejante a los resultados obtenidos en este estudio, así mismo Rodríguez, J. en su estudio de farmacovigilancia muestra que las mujeres fueron el sexo con mayor presentación de reacciones adversas cuyos datos coinciden con este estudio pues las RAM se presentaron con mayor frecuencia en las mujeres participantes.

El rango de edad más frecuente de los pacientes que presentaron RAM en nuestro estudio es de 50-60 años, lo que concuerda con un estudio prospectivo realizado por Gonzales J et al. en el servicio del Hospital Severo Ochoa de Leganes en España donde el grupo más afectado está comprendido entre los 70-80 años, esto puede explicarse ya que a causa del envejecimiento se producen cambios fisiológicos que afectan las variables farmacocinéticas que predisponen al paciente anciano a un mayor riesgo de reacciones adversas.

Los fármacos que con mayor frecuencia se asociaron a reacciones adversas fueron los antiinfecciosos, afectando con mayor prevalencia el sistema gastrointestinal, en semejanza con diversos estudios realizados, como el de Salas, S. y col., en su estudio de farmacovigilancia de medicina interna de un hospital de México, donde ese mismo grupo farmacológico mostraron ser los agentes que con mayor frecuencia causan la aparición de RAM con un porcentaje de 25.2%.

En referencia a la clasificación por severidad de las reacciones adversas los resultados del presente estudio reflejaron que en su mayoría han sido reacciones de tipo leve (61.53%) siendo comparable con el reporte de Salas, S. y col., en el cual aquellas reacciones de tipo A, prevenible y de tipo leve han sido las que con mayor porcentaje se presentaron.

El porcentaje de RAM de este estudio fue del 5%, dato que aparentemente es bajo en comparación a los publicados por otros autores como el estudio de Salas, S. y col., que refleja un porcentaje de 10.12% de RAM; dichas diferencias se pueden explicar por el tiempo empleado en la realización del estudio, ya que a mayor tiempo de recolección de datos, mayor incidencia de las mismas, lo mismo sería a mayor número de pacientes mayor porcentaje de RAM.

De igual manera, cualquier alteración y/o diferencia que se pueda encontrar entre un estudio y otro puede ser explicado por las diferencias cinéticas de cada paciente y cada grupo de población, puesto que esto a su vez afecta la respuesta de los mismos hacia determinados grupos farmacológicos.

Como se puede observar, no existe mucha diferencia entre estudios previos de farmacovigilancia con respecto a este estudio, pues predominaron las afectaciones gastrointestinales, las RAM de tipo A, RAM probables y RAM leves; con respecto a la incidencia, como bien se ha visto, depende mucho del tiempo establecido para la realización del estudio; por lo cual concluimos que este estudio es comparable a la mayoría de estudios de Farmacovigilancia.

CONCLUSIONES

La aparición de reacciones adversas está cobrando cada vez más importancia en nuestro país, principalmente en pacientes hospitalizados. En el servicio de Medicina Interna del HEODRA El 5% de los pacientes hospitalizados en el período de estudio experimentaron al menos una reacción adversa. Solo un 7.69% fueron reacciones graves y el sistema gastrointestinal fue el más afectado (53.84%).

Las reacciones adversas se presentaron principalmente en pacientes mayores de 60 años como consecuencia de la mayor susceptibilidad a las mismas que presentan las personas de la tercera edad, ya sea por cambios fisiológicos que suceden con el transcurso de la edad o por influencia de la polimedicación a la que se encuentran sometidos por sus patologías de base, lo cual nos da la pauta para abrirnos paso en el camino de la farmacovigilancia hospitalaria y establecer un sistema de vigilancia que nos permita detectarlas y notificarlas, para obtener el conocimiento necesario y permita dar un buen manejo terapéutico en aras a la salud y bienestar de los pacientes.

De igual acuerdo a la clasificación de Rawlins y Thompson se demostró que el 92% fueron del Tipo A, que son aquellas esperadas y prevenibles. La imputabilidad de la reacción al fármaco sospechoso se realizó de acuerdo a la clasificación de Karsh y Lasagna, resultando que el 92.30% de las reacciones adversas fueron “probables” y de acuerdo a la clasificación de causalidad de la OMS, el 53.84% fueron “probables” y un 23.07% fueron “posibles”.

Por lo que hemos concluido que las reacciones adversas son un problema de salud pública en la que de manera obligatoria todo personal de la salud debe estar lo suficientemente capacitado para la prevención, detección y notificación adecuada de las mismas.

RECOMENDACIONES

- Establecer un sistema de farmacovigilancia propio de la unidad hospitalaria que permita el uso racional y seguro de los medicamentos, así como también evaluar y comunicar los riesgos y beneficios de los medicamentos y brindar educación e información al personal de salud y a los pacientes.
- Dar a conocer los resultados de este estudio al personal del HEODRA para hacer énfasis en la importancia de la farmacovigilancia y de esta manera detectar las reacciones adversas y que permita tener un mayor control de los grupos farmacológicos causantes de las mismas.
- Realizar capacitaciones al personal de salud en cuanto al llenado de la hoja de notificación obligatoria y reporte obligatorio de sospecha de RAM que debe ser parte del expediente de cada paciente ingresado al hospital.
- Para el sistema de estadísticas tener un mayor control de los expedientes de pacientes que han sido ingresados y egresados de las diferentes salas médico – quirúrgicas, ya que estos son una fuente de información importante especialmente para el investigador de pregrado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Red PARF Documento Técnico No. 5. Washington, D. C. OPS, © 2011.
2. Organización Mundial de la Salud. La Farmacovigilancia: Garantía de Seguridad en el Uso de los Medicamentos, Perspectivas de la OMS sobre medicamentos. Ginebra; 2004:1-6. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68862/1/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf
3. Mendieta Alonso R; Rodríguez A; Dirección Superior del Ministerio de Salud. Norma y Guía para la Notificación Obligatoria de Reacciones Adversas Asociadas a Insumos Médicos; Managua, Enero, 2011
4. Alfonso Orta I; Jiménez López G; Broche Villarreal L; Lara Bastanzuri C; García Fariñas C. Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. 2003-2012. Rev Cub de Medicina General Integral 2013; N°29.Vol.3.p.312-327
5. Vasen W; Fiorentino R. Farmacovigilancia: Una herramienta poco utilizada. Medicina (B. Aires) [Internet].2006 Jun [citado 2016 Jun 27]; 66(3):257-262. Disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802006000300013&lng=es.
6. Castro Pastrana L; Pedraza Montero P; Ortiz Islas R; Bermúdez Camps I; Reyes Hernández I; Salas Rojas S; Céspedes Pérez L. Gestión de la calidad en Unidades de Farmacovigilancia Hospitalaria: Propuesta de indicadores de la red ASEGUREMHOS. Rev.mex.cienc.farm [revista en la Internet].2014. Marzo [citado 2016 Jun 27]; 45(1):57-77.
Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v45n1/v45n1a8.pdf>
7. Vicente Sánchez F; Cabral Rodríguez R. Reacciones adversas a fármacos en el anciano. JANO 2-8 de Marzo, 2007. N° 1640. Disponible en:
http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13099636&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=1&ty=10&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=1v0n1640a13099636pdf001.pdf

8. Bermúdez Camps I; Real Bestard N; Acosta Torres J; Rodríguez Fernández A. Farmacovigilancia intensiva en pacientes adultos y pediátricos. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente “Saturnino Lora” Santiago de Cuba. *Rev Cubana Farm* 1999;33(2):111-115
9. Vilá A; San José A; Roure C; Armadans Ll; Vilardell M y Grupo para el estudio de las Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes mayores hospitalizados. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. *Med Clin (Barc)* 2003;120(16):613-8
10. Salas Rojas S; Pérez Morales M; Meléndez López S. Farmacovigilancia intensiva en el servicio de medicina interna del hospital Regional n°1 del Instituto Mexicano del seguro social en Tijuana, B.C. *Rev Mex Cienc Farm* 43(4) 2012
11. Vargas E; Cea E; Terleira A. Reacciones adversas a los medicamentos. Sección M. Efectos no deseados de los medicamentos. Capítulo 71. En: Lorenzo P; Moreno A; Lizasoain I; Leza J; Moro M; Portolés A. Velásquez. *Farmacología Básica y Clínica*. 18ª edición. Editorial Médica Panamericana; Buenos Aires; 2008.p.1189-1202.
12. De Cos M; González M; Armijo J. Reacciones Adversas a los Medicamentos. Farmacovigilancia. Capítulo 7. En: Flórez J; Armijo JA; Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 6ª edición. Barcelona-España. Elsevier, 2014. P. 106-120
13. Rodríguez R; Jiménez G; Fernández E; González B. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. Cuba, 2003-2005. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v41n3/far02307.pdf>.
14. Moore N; Lecointre D; Noblet C; Mabilille M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 1998. N° 45.p.301-308. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1873369/pdf/bcp0045-0301.pdf>
15. Gómez A. Paciente anciano: tratamiento farmacoterapéutico a este segmento de la población. Diciembre, 2007. OFFARM. N°11.Vol.26.p.70-76. Disponible en: www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13114085-S300
16. Pardo J. Reacciones adversas medicamentosas fatales en pacientes hospitalizados. Tesis doctoral. Granada, 2008. Editorial de la Universidad de Granada. Disponible en: <http://hera.ugr.es/tesisugr/17340093.pdf>

17. Osicka R; Gruszycki M; Tauguinás A; Soro A; Alba D; Gruszycki A. Perfil re reacciones adversas a medicamentos notificadas en Chaco, Argentina. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2014 Mar [citado 2016 Jul11]; 48(1): 89-95. Disponible en:
http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol48_1_14/far10114.htm
18. Romero R. Reacciones adversas a medicamentos en mujeres. *Tendencias en Medicina*. Montevideo, Uruguay. Noviembre, 2010.p.148-151. Disponible en:
https://www.colibri.udelar.edu.uy/bitstream/123456789/2651/1/Romero_R_2010a.pdf
19. Jiménez G; García A; Gálvez A; Alfonso I; Lara M; Calvo D. Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años. La Habana, Cuba. *Rev Cub de Salud Pública*. [Internet]. 2004; 40(4):263-275. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rcsp/v40n4/spu03414.pdf>
20. Samano M; Sánchez JL. Interacciones alimento/medicamento. *Inf Ter Sist Nac Salud*. [Internet]. 2011; 35:3-12. Disponible en:
http://www.mssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35_1_Interacciones.pdf
21. Delgado E; Muñoz M; Montero B; Sánchez C; Gallagher P; Cruz A. Prescripción inapropiada en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp de Geriatria y Gerontología*. [Internet]. Septiembre-Octubre 2009. N° 5. Vol:44. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-prescripcion-inapropiada-medicamentos-los-pacientes-S0211139X09001310>
22. Galán C; Garrido R; Fernández S; Padilla V. Seguimiento del paciente anciano polimedocado en un área de salud. *Farm Hosp*. Elsevier, España [Internet]. 2010. 34(6): 265-270. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/109_121v34n06pdf001.pdf
23. Belloso W; Redal M. La farmacogenómica y el camino hacia la medicina personalizada. Buenos Aires, Argentina. *Medicina* [Internet].2010.Vol.70.N°3. ISSN: 0025-7680. Disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802010000300013

24. Gómez Oliván L; Téllez A; López M. Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales de México. Rev Mex Cien Farm. [Internet]. México. Vol.36.Nº2. abril-Junio.2005, pp. 41-48. Disponible en:
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57936206>
25. Rodríguez Terrones J; Aguilar Armas J; Arana Delgado J. Reacciones adversas medicamentosas durante el acto anestésico en pacientes sometidos a cirugía electiva en el centro quirúrgico del hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de Octubre 2008-Marzo 2009. Rev. cuerpo méd. HNAAA 6(3) 2013
26. Centro Nicaragüense de Farmacoepidemiología. CNicFe. Reacciones adversas y Farmacovigilancia. Boletín Farmacoterapia al Día. Volumen 4, Nº 2. Diciembre, 2007. Nicaragua: Editorial Universitaria. UNAN - León
27. Gómez G. Fundamentos básicos de farmacovigilancia. Universidad industrial de Santander-Facultad de salud-escuela de medicina. [Internet]. Disponible en:
www.cohosan.com/FUNDAMENTOS%20BASICOS%20EN%20FARMACOVIGILAN...
28. Kyonen M; Folatre I; Lagos X; Vargas S. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAM). 2003-2009. Rev Med Chile 2015; 143: 880-886
29. Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica, 2014. México D.F Internet]. 2013 [Citado 2016 Jul 27]. Disponible en:
<http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/Farmacovigilancia/GUIA%2016-04-2014.pdf> Consultado 28 de mayo de 2015.
30. Guía de Farmacovigilancia para la Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas. México D.F [Internet]. 2013 [Citado 2016 Jul 27]. Disponible en:
<http://www.cofepris.gob.mx/az/documents/guia%20de%20farmacovigilancia%20para%20el%20reporte%20de%20sospechas%20de%20reacciones%20adversas.pdf>

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos personales

Nombres y Apellidos _____ sexo: _____
 Edad: _____ Fecha de Nacimiento: ___/___/___ N° de expediente: _____ Tel.: _____
 Estado civil: _____ Ocupación: _____ Fecha de ingreso: ___/___/___
 Dirección: _____ Urbano ___ Rural ___
 Centro o puesto de salud al que asiste: _____

Datos médicos

Diagnóstico: _____
 Enfermedades concomitantes _____

Datos de la reacción adversa medicamentosa sospechada

Descripción de la reacción adversa medicamentosa (RAM), incluya fecha de conocimiento y final de la reacción.

Breve descripción del cuadro clínico del paciente (condiciones médicas relevantes)	Exámenes complementarios relevantes (con fecha)
--	---

Medicamentos (incluya todos los medicamentos y marque con un asterisco (*) el o los agente(s) sospechoso(s))

Nombre comercial	Nombre Genérico	Dosis Diaria	Via	Comienzo (Fecha)	Final (Fecha)	Fin terapéutico	N° dosis recibidas	Fecha de vencimiento y lote del medicamento

Medicamentos (incluya todos los medicamentos y marque con un asterisco (*) el o los agente(s) sospechoso(s))

Nombre comercial	Nombre Genérico	Dosis Diaria	Vía	Comienzo (Fecha)	Final (Fecha)	Fin terapéutico	Nº dosis recibidas	Fecha de vencimiento y lote del medicamento

Resultado

<input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Recuperado c/secuelas <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Requirió o prolongó hospitalización <input type="checkbox"/> Malformación <input type="checkbox"/> Riesgo de vida <input type="checkbox"/> Fatal Fecha: _____	La suspensión o reducción de la dosis del medicamento sospechado causó disminución o desaparición del evento adverso: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> La reexposición al fármaco generó la misma o similar reacción adversa: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
---	---

Fecha Comienzo Evento: _____ Fecha de este reporte: _____

Seguimiento

Vía de comunicación	Hora/ Sí E, No E	Persona que contesta	¿Cómo se siente?	¿Está tomando su (s) medicamento (s)?	¿Cambió de medicamentos?	Observaciones

Sí E: Comunicación exitosa, hubo respuesta.
 No E: Comunicación no exitosa. No respuesta, reintentar por la misma vía o por otra detallada para el participante.
 Vía de comunicación: A través de qué tipo de comunicación se está intentando el contacto con el participante: Tc: Teléfono convencional, Tm: Teléfono móvil, Vd. Visita domiciliar, CS Centro de salud.

Clasificación según Rawlins y Thompson

Características	Tipo A	Tipo B
Farmacológicamente predecible	Sí	No
Dosis dependiente	Sí	No
Incidencia y morbilidad	Elevada	Baja
Mortalidad	Baja	Elevada
Tratamiento	Ajuste de dosis	Retiro del fármaco

Clasificación según su gravedad

De acuerdo a esta clasificación, existen cuatro categorías: ²⁶

- Letales: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.
- Graves: la reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización.
- Moderada: la reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente.
- Leves: con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita antídoto, generalmente de corta duración, no interfiere sustancialmente en la vida del paciente, ni prolonga la hospitalización.

Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores

Algoritmo		Sí	No	No sabe/No disponible	Puntaje
1	Existen, hay informes previos concluyentes sobre RAM	+1	0	0	
2	El evento adverso apareció después de que se administrara el medicamento sospechoso	+2	-1	0	
3	La RAM mejoró al suspender o administrar el antagonista específico	+1	0	0	
4	La RAM apareció 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 administrar el placebo?	+1	0	0	
7	Se detectó la droga en sangre u otros líquidos corporales en concentraciones tóxicas	+1	0	0	
8	La RAM fue más severa a mayor dosis o menos severa a menor 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 una evidencia objetiva	+1	0	0	
				Puntaje total	

Interpretación de causalidad	
Puntaje	Causalidad
Mayor o igual a 9	Segura
5-8	Probable
1-4	Posible
0	Improbable

Algoritmo de causalidad de la OMS. ^{27 - 30}

Sospecha de RAM	Evaluación
Evento clínico, con una relación temporal plausible, no puede ser explicado por la enfermedad de base u otras drogas; la respuesta a la suspensión de la droga debería ser clínicamente plausible. Debe ser definido usando un procedimiento de readministración si es necesario.	Cierta
Evento clínico, con una secuencia temporal razonable a la administración del medicamento e improbable que se atribuya a la enfermedad de base u otras drogas, tiene una respuesta razonable a la suspensión de la droga.	Probable
Evento clínico con una secuencia temporal razonable a la administración del medicamento, podría ser explicado por la enfermedad de base u otro medicamento. La información sobre la suspensión de la droga puede faltar o no ser clara.	Posible
Evento clínico, lo cual es esencial tener más datos para una evaluación apropiada o los datos adicionales se están examinando.	Condicional
Evento clínico, con una secuencia temporal a la administración, la cual hace improbable una relación causal y las cuales, otros medicamentos o enfermedades de base proveen una explicación plausible.	Improbable
Evento clínico, no puede ser juzgado debido a que la información es insuficiente o contradictoria y que no puede ser verificada o completada en sus datos.	Inclasificable

Clasificación ATC de los medicamentos

Clasificación ATC	Grupo farmacológico	Fármacos
J	Antiinfecciosos	
J01	Antibacterianos	Penicilina Cristalina Ceftriazona Cefixime Cefalexina Meropenem Trimetoprim-Sulfametoaxol Azitromicina Clindamicina Levosulfonamida Ciprofloxacino Levofloxacino Vancomicina Metronidazol Imipenem Cloxacilina
J02	Antimicóticos	Anfotericina B Fluconazol Clotrimazol
J05	Antivirales	Efavirenz Ganciclovir
C	Agentes Cardiovasculares	
C01	Terapia cardíaca	Amiodarona Ranolazina
C02A	Antiadrenérgicos de acción central	Alfametildopa
C03	Diuréticos	Furosemida Espirinolactona
C07	Betabloqueantes adrenérgicos	Atenolol Labetalol Carvedilol
C08	Bloqueantes de Canales de Calcio	Nifedipino

		Nimodipino Nicardipino Amlodipino
C09	Fármacos activos sobre sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	Irbesartán Enalapril Losartán
C10	Agentes modificadores de lípidos	Atorvastatina Rosuvastatina
A	Gastrointestinales y Metabolismo	
A01	Estomatológicos	Nistatina
A02	Relacionados con la acidez	Omeprazol Esomeprazol Ranitidina Bicarbonato
A03F	Procinéticos	Metoclopramida Levosulpirida
A04	Antieméticos y Antináuseas	Ondansetrón Dimenhidrinato
A06A	Laxantes	Lactulosa Aceite Mineral
A07X	Microorganismos antidiarreicos	Florenterol Parenterol
A10A	Insulinas y Análogos	Insulina NPH Insulina Cristalina
A10B	Hipoglicemiantes	Metformina Glibenclamida
A11	Vitaminas	Tiamina Piridoxina
A12	Suplementos minerales	Calcio Gluconato de Calcio Sulfato de Magnesio Sulfato de Zinc Gluconato de Potasio Gluconato de Zinc

		Sales de Rehidratación Oral Recín Calcio Ionak
A13A	Tónicos	Aspartato
B	Sangre y órganos hematopoyéticos	
B01A	Antitrombóticos	Ácido Acetil Salicílico Heparina Clopidogrel
B02X	Otros antihemorrágicos	Etamsilato
B03A	Hierro	Fumarato Sulfato ferroso
B03X	Otros antianémicos	Eritropoyetina
B05B	Soluciones endovenosas	Manitol Cloruro de Potasio
N	Sistema Nervioso	
N02	Analgésicos	Morfina Tramadol
N03	Antiepilépticos	Difenilhidantoína Fenitoína Carbamazepina Oxcarbazepina Ácido Valproico
N05A	Antipsicóticos	Haloperidol
N05B	Ansiolíticos	Diazepam Lorazepam
N05C	Hipnóticos y sedantes	Midazolam
R	Aparato Respiratorio	
R03	Medicamentos contra obstrucciones pulmonares	Budesonida Salbutamol Bromuro de Ipratropio Aminofilina Fenoterol Beclometasona
R05	Preparados para tos y resfriado	Ambroxol

		N-Acetilcisteína
R06	Antihistamínicos	Difenhidramina
H	Terapia Hormonal	
H02	Corticoides sistémicos	Hidrocortizona Metilprednisolona Prednisona Dexametazona
H03	Terapia tiroidea	Levotiroxina
M	Musculoesquelético	
M01A	AINEs	Ketorolaco Metamizol Paracetamol Naproxeno
M04	Antigotosos	Alopurinol
G	Terapia Genitourinaria	
G04	Preparados urológicos	Sildenafil
L	Antineoplásico e inmunomoduladores	
L01	Citostáticos	Ciclofosfamida
P	Antiparasitarios	
P01B	Antipalúdicos	Plaquinol

Cronograma de Actividades

Actividades	Año 2016																																	
	M	Abril				Mayo				Junio				Julio				Agosto				Sept				Octubre				Nov				
	1	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
Elección del Tema																																		
Formulación de Objetivos																																		
Planteamiento del Problema																																		
Justificación																																		
Introducción																																		
Antecedentes																																		
Elaboración de Marco Teórico																																		
Elaboración de Diseño Metodológico																																		
Elaboración de Instrumentos																																		
Revisión de Protocolo																																		
Entrega final de Protocolo																																		
Defensa de Protocolo Final																																		
Actividades	Año 2017																																	
	Marzo	Abril				Mayo				Junio				Julio				Agosto				Sept				Oct				Nov				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	
Recolección de Datos																																		
Procesamiento de Datos																																		
Análisis de Datos																																		
Transcripción y Entrega del Trabajo																																		
Defensa Final del Trabajo																																		