

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua**

**UNAN- LEÓN**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**TESIS PARA OPTAR A TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO.**

**Título:** Farmacovigilancia Intensiva en los servicios de Medicina Interna, Pediatría, Gineco-Obstetricia, Ortopedia y Cirugía del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, León-Nicaragua, Enero-Marzo 2016.

**Autores:**

Bra. Maykeling Saraí Aráuz Gutiérrez.

Br. Pablo Antonio Arróliga Mejía.

**Tutores:**

Dr. William Ugarte.

Departamento de Salud Pública

Dr. Ronald Ramírez.

Departamento de Farmacología

León, 26 de Enero del 2017

***“A la libertad por la Universidad”***

## **DEDICATORIA**

Dedicamos este trabajo primeramente a Dios, por habernos dado la vida, la fuerza, el conocimiento y permitirnos el haber llegado hasta este momento tan importante de nuestra formación profesional. A nuestros padres por ser un pilar tan importante y por demostrarnos siempre su apoyo incondicional. A nuestros tutores que dedicaron su tiempo para guiarnos por el camino adecuado. Por ultimo a nuestras amistades y familiares que siempre creyeron en nosotros y nuestro trabajo.

**Maykeling S. Aráuz G.**

**Pablo A. Arróliga M.**

---

## **AGRADECIMIENTO**

Agradecemos a Dios por habernos acompañado y guiado a lo largo de nuestra carrera, por ser la fortaleza en esos momentos de debilidad y por brindarnos una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad. Le damos gracias a nuestros padres por apoyarnos en todo momento, por los valores que nos inculcaron, por habernos dado la oportunidad de tener una excelente educación y sobre todo por ser excelentes ejemplos de vida a seguir. Y por último a nuestros hermanos por se parte importante de nuestras vidas y por llenarnos de alegrías y amor cuando más lo necesitábamos.

## CLAVES DE ABREVIATURAS

**HEODRA** Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello

**RAM** Reacciones adversas medicamentosas / Reacción adversa a un medicamento

**FV** Farmacovigilancia

**OMS** Organización Mundial de la Salud

**MINSA** Ministerio de Salud

**ENEAS** Estudio Nacional de Efectos Adversos ligados a la Hospitalización

**SNA** Sistema Nervioso Autónomo

**CNicFe** Centro Nicaragüense de Farmacoepidemiología

**UCI** Unidad de Cuidados Intensivos

**DE** Desviación Estándar

**OD** Observación Directa

**BS** Búsqueda Sistemática

**DURG** Drug Utilization Research Group

## OPINIÓN DE TUTOR

La farmacovigilancia es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos derivados del uso de los medicamentos, con el fin de mantener favorable la relación entre sus beneficios y sus riesgos. Por tanto, a pesar de su relevancia no es una actividad sencilla de realizar. Este estudio ha conllevado por parte de los autores una labor destacada bajo el firme compromiso no de señalar únicamente debilidades, sino, de aportar información muy útil para la toma de decisiones. Para motivar al sistema de salud en la detección precoz y el estudio de cualquier irregularidad en la utilización de los medicamentos. Se pretende por tanto poder definir con precisión su perfil de seguridad y finalmente poder actuar eficazmente sobre situaciones de riesgo imprevistas.

Mis felicitaciones a los autores del trabajo por la iniciativa de realizar el primer trabajo de Farmacovigilancia en el país y por el desempeño en la realización del mismo.

Cordialmente,

Dr. William Ugarte

Departamento de Salud Pública

Centro de Investigación en Demografía y Salud (CIDS)

UNAN-León

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Identificar las principales RAM en los servicios de Medicina Interna, Pediatría, Gineco-Obstetricia, Ortopedia y Cirugía del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, León-Nicaragua, Enero-Marzo 2016.

**Metodología:** Estudio corte transversal de Farmacovigilancia Intensiva; utilizando el método observacional a los medicamentos y búsqueda sistemática de RAM, las RAM se clasificaron según gravedad, según criterios de Rawlins-Thompson y de Schumock-Thornton, se imputaron según Karch-Lasagna y se identificaron los errores relacionados a los medicamentos.

**Resultados:** Se detectaron 677 RAM en 409 pacientes de ellos el 60,4% presentaron 1 RAM y el 39,5% 2 RAM. La edad media fue  $43 \pm 21,8$  años DE, 6 de cada 10 pacientes con RAM eran mujeres. El método observacional detectó el 81,9% de las mismas. El servicio con más RAM fue Medicina Interna con 42,3%. Las RAM Gastrointestinales fueron las de mayor frecuencia con 37,9%. El 79,5% fueron RAM de tipo leve y el grupo farmacológico con mayor implicación fueron los antiinfecciosos con 37,9%. De las RAM detectadas el 93,1% fueron de tipo A, el 68,6% fueron probables según Karch-Lasagna; el 81,9% pudieron ser evitables y el principal factor causal de RAM fue error en la administración con 33%.

**Conclusión:** Las principales RAM fueron Gastrointestinales, éstas se presentaron con mayor frecuencia en el sexo femenino y afectando principalmente a los adultos mayores. La mayoría de las RAM fueron de carácter leve, tipo A, evitables y probables. Siendo los antiinfecciosos los que más provocaron de RAM.

**Palabras Claves:** Farmacovigilancia Intensiva, RAM, Imputabilidad.

**ÍNDICE**

i. Introducción ..... 1

ii. Antecedentes ..... 3

iii. Justificación ..... 5

iv. Planteamiento del problema ..... 6

v. Objetivos ..... 7

vi. Marco teórico..... 8

vii. Material y Método ..... 20

viii. Resultados.....28

ix. Discusión .....41

x. Conclusión.....45

xi. Recomendaciones.....46

xii. Referencias bibliográficas.....47

xiii. Anexos..... 52

## I. INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública que tiene como objetivo detectar, valorar, interpretar y prevenir las RAM, especialmente después de la comercialización de medicamentos con el fin limitar en lo posible los riesgos en relación a su uso.<sup>1</sup>

La OMS define como objetivos centrales de la FV la mejoría, el cuidado y la seguridad de los pacientes en relación al uso de medicamentos, la optimización de la salud pública en relación al uso de medicamentos, la contribución a la evaluación de riesgo-beneficio de las intervenciones con medicamentos y la promoción de la comprensión, educación y entrenamiento en farmacovigilancia.

La FV utiliza distintos métodos, entre ellos las actividades pasivas que incluye el reporte espontáneo de RAM y las actividades activas incluye métodos centrado en el medicamento y centrado en el paciente; por último los estudios epidemiológico, cuya finalidad es establecer la causalidad entre RAM y los medicamentos utilizados.<sup>2,23</sup>

Se ha demostrado que entre el 15% y el 20% del gasto hospitalario se debe a complicaciones debidas a medicamentos lo que conlleva a un aumento de los costes, lo cual se reduciría si se aplicara el sistema de FV intensiva.<sup>3</sup>

Ningún fármaco utilizado está exento de presentar RAM, por más común que sea el uso de este; éstas pueden ir desde reacciones leves hasta letales, por lo cual es importante reconocerlas y tratarlas a tiempo para evitar su posterior complicación.

Se acepta que el 41% de los pacientes desarrollan RAM, de estos del 10-20% son ingresados en el hospital, y el 0,24-0,9% de las muertes que ocurren en los hospitales se deben a reacciones adversas, en cualquier caso, el problema sanitario es real y exige afrontarlo con técnicas epidemiológicas.<sup>4,5</sup>

Los datos de RAM que el médico nicaragüense conoce son basados en estudios del extranjero y es importante tener en cuenta que según los avances de la



farmacogenética, los fármacos responden de forma diferente según la edad, sexo, raza, sitio geográfico, antecedentes familiares y diferentes factores de exposición. Por lo tanto la frecuencia de aparición, duración e intensidad de las RAM en una población determinada dependen de estos factores.<sup>2</sup>

En países en vías de desarrollo como Nicaragua, incluso en los desarrollados, es común que se presenten deficiencias como: errores en la notificación; información redundante, conflictos de intereses debidos a las vinculaciones entre prescriptores y dispensadores por un lado y la industria farmacéutica por el otro; falta de motivación por parte de los profesionales de la salud para cumplir con las notificaciones, y también la existencia en el mercado de medicamentos combinados en dosis irracionales, cuya eficacia no ha sido demostrada, así como de medicamentos con indicaciones no aprobadas, sin dejar de lado problemas mayores, tales como la adquisición de medicamentos sin receta, la venta de medicamentos por Internet y la escasa interacción directa entre los pacientes y los profesionales de la salud. Por lo tanto es de gran importancia impulsar el desarrollo de sistemas de farmacovigilancia que deben ser una prioridad de la salud pública para mejorar la calidad y la capacidad de reunir la información más completa sobre reacciones adversas y errores de medicación, de modo que constituyan importantes fuentes de conocimiento y sirvan de base para futuras actividades de prevención.<sup>23</sup>

Por tal razón consideramos necesario realizar un estudio de FV intensiva en los diferentes servicios del HEODRA con el fin de encontrar la frecuencia de las RAM en la población objeto de estudio, los medicamentos asociados a ellas, y determinar las RAM prevenibles o no prevenible.

## II. ANTECEDENTES

En Santiago de Cuba en el año 1999, se realizó un estudio realizado con 600 pacientes, detectándose 511 RAM en 261 pacientes, concluyendo que el índice de aparición de RAM resulta superior que el encontrado en las bibliografías.<sup>8</sup>

Un estudio multicéntrico realizado en el periodo 2007 al 2011 en hospitales españoles, en la etapa 2007-2008 se identificó que el error más común fue la falta de información al paciente con 21.7%, en el periodo 2008-2009 el error más común con 33.3% fue error a la hora de administración, en 2009-2016 se identificó que el error más común con 35.6% fue falta de información al paciente y en 2010-2011 los errores de hora de administración y los de no información al paciente fueron del 25,7%. Determinando que es alta la frecuencia de errores en la administración de medicamentos.<sup>32</sup>

En Barcelona, España durante el año 2009 se realizó un estudio que reportó una frecuencia de RAM del 10,3%. La tasa de evitabilidad fue del 51,6%, lo que representa un 5,3% de la muestra total. El sistema endocrino y el cardiovascular fueron los más afectados, con 34,8% y 20,7% respectivamente, por RAM prevenibles. Los antibióticos representaron el 16,5% de todas las RAM. La gran mayoría de las RAM evitables fue consecuencia de la omisión de un medicamento representando el 36,3%.<sup>33</sup>

El Instituto Mexicano del Seguro Social durante el año 2012, donde se identificó 131 RAM en 116 pacientes de 1295 estudiados, con una incidencia de RAM de 10,12%. Los antibióticos fueron los más implicados, el sistema dermatológico fue el más afectado.<sup>10</sup>

En Managua, Nicaragua, en el Centro Nacional de Dermatología se realizó un estudio en el periodo 2004 al 2005, el cual demostró que el 78,3% de los medicamentos sospechosos de inducir reacciones adversas fueron administrados principalmente por vía oral, 50% a dosis adecuadas y el 61,7% por prescripción médica. En su mayoría fueron leves con un 66,7% y la fuerza de la relación de causalidad según el algoritmo de Karch y Lasagna predominante fue la de

probabilidad representado por un 68,3%. Las reacciones adversas cutáneas predominaron entre los 15 y 29 años con una frecuencia de 43,3% y en el sexo femenino con un 58,3%.<sup>28</sup>

Un estudio en el *Hospital Infantil de Nicaragua Manuel de Jesús Rivera* en el período Enero 2005 – Enero 2012 evidenció una alta incidencia de las RAM a la terapia antirretroviral con un 91%, siendo las RAM de tipo gastrointestinales las más frecuentes con el 72%.<sup>11</sup>

Otro estudio realizado en León, Nicaragua en el *HEODRA* en el período de Enero 2009 a Diciembre 2010 encontró que las RAM más frecuentes fueron: anemia representado por 26,8%, prurito con un 13,3% y rash en la piel con el 13,3%.<sup>12</sup>

Otro estudio realizado en el *Servicio de Medicina Interna del HEODRA* durante el año 2011, que estudió un total de 1481 pacientes de los 3,969 pacientes que ingresaron a la sala de Medicina durante el tiempo del estudio y un dato importante es que solo 131 presentaron RAM dérmicas.<sup>13</sup>

En la literatura médica revisada no se encontró ningún estudio realizado en Nicaragua con la aplicación del sistema de farmacovigilancia intensiva en el área hospitalaria, por lo cual no se tienen datos de las RAM en los hospitales del país, incluyendo el HEODRA.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Las RAM afectan la calidad de vida de los pacientes, estas pueden prolongar la estancia hospitalaria lo cual provoca una dificultad en el diagnóstico y como consecuencia un aumento en el costo de la asistencia médica intrahospitalaria, la cual disminuiría si se aplicara un sistema de FV.

En Nicaragua hay infra registro de las RAM por la no aplicación de un sistema de farmacovigilancia y la falta de reporte de las mismas.

Con esta investigación se pretende contribuir a identificar las RAM que provocan los fármacos administrados a los pacientes hospitalizados, para tener en cuenta la evitabilidad y gravedad de las mismas a través de un sistema de farmacovigilancia intensiva.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Farmacovigilancia es una herramienta de importancia para identificar, cuantificar y evaluar las RAM, con el fin de obtener registros para tener en cuenta la evitabilidad de las RAM al momento de tratar a los pacientes en los diferentes servicios hospitalarios.<sup>15,27</sup>

En la ciudad de León, Nicaragua, sólo existe un centro (CNicFe) donde se cuenta con un sistema de notificación, reporte, registro y una base de datos para las RAM, pero uno de los principales inconvenientes es que en los hospitales de Nicaragua el reporte de RAM no se implementa y no hay cultura para el reporte ni la identificación de las RAM a pesar de contar con una norma y guía para la notificación obligatoria de reacciones adversas asociadas a insumos médicos.<sup>41</sup>

Consideramos importante aplicar un sistema de farmacovigilancia intensiva para identificar, notificar y tener en cuenta cuál es la frecuencia de las RAM, su gravedad y evitabilidad al momento de utilizar los fármacos.

Este estudio pretende responder la siguiente pregunta de investigación:

***¿Cuáles son las principales reacciones adversas los servicios de Medicina interna, Gineco-obstetricia, Ortopedia, Pediatría y Cirugía en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello?***

## V. OBJETIVOS

### ***Objetivo General***

Identificar las principales RAM en los servicios de Medicina Interna, Pediatría, Gineco-Obstetricia, Ortopedia y Cirugía del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, León-Nicaragua, Enero-Marzo 2016.

### ***Objetivos Específicos***

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes a estudiar.
2. Determinar las RAM según el algoritmo de Karch-Lasagna para su imputabilidad.
3. Detallar las RAM prevenibles mediante los criterios de Schumock y Thornton y sus factores causales.
4. Enumerar las RAM según los criterios de Rawlins y Thompson y la gravedad de las mismas en los pacientes a estudiar.
5. Determinar los fármacos que con mayor frecuencia se asocian a RAM en los pacientes a estudiar.

## VI. MARCO TEÓRICO

### 1. *Reacciones Adversas Medicamentosas*

Las RAM son un problema común en la práctica clínica, ya que todo fármaco es capaz de producir un efecto tóxico sobre el organismo y que no simplemente se puede deber al uso irracional de los medicamentos sino también a las particularidades fisiológicas del paciente.<sup>4</sup>

Estos efectos perjudiciales depende de múltiples factores que intervienen en su producción, aparición, duración y gravedad, volviéndose un proceso complejo que a veces se hace difícil de valorar por lo cual es importante seguir una conducta vigilante y responsable al momento de aplicar una terapia farmacológica.<sup>4</sup>

Un sistema de FV proporciona instrumentos útiles para determinar la causa y riesgos de las RAM mediante la evaluación constante durante la utilización de los fármacos para los diferentes procedimientos clínicos con la finalidad de brindar seguridad al paciente durante una intervención farmacológica.<sup>14</sup>

Las RAM son la causa de un aumento de mortalidad en ciertos grupos poblacionales y de costes hospitalarios debidos, tanto a los ingresos directos por reacciones adversas, como al aumento de la estancia derivada de ellas. Existe constancia acerca de la importancia de estos procesos en EEUU ya que constituyen la cuarta causa de muerte pese a que su gravedad suele estar infra estimada.<sup>6,7</sup>

#### 1.1 *Definición*

La RAM es un efecto nocivo que presenta la persona tras la administración de un determinado medicamento para la profilaxis, terapéutica o el diagnóstico de una enfermedad y que es consecuencia de la respuesta fisiológica a un fármaco a una dosis habitual o sobredosificación y que desaparece tras un ajuste o suspensión de la dosis dependiendo del tipo de reacción.<sup>4,15</sup>

Estas reacciones pueden aparecer iniciado el tratamiento, durante la administración o después de haber finalizado el mismo; son frecuentes o raras; y pueden ser leves, graves hasta mortales. La mayoría de las veces son clínicamente indistinguibles de la enfermedad base del paciente, lo que hace difícil su diagnóstico. Por ello es de importancia mantener actualización periódica de la historia farmacológica del paciente, con el fin de relacionar la introducción o retirada de un medicamento con el cuadro clínico que el paciente refiera.<sup>4,7</sup>

## **1.2 Epidemiología**

Se acepta que el 41% de los pacientes tratados con algún fármaco de forma ambulatoria desarrollan algún tipo de efecto adverso.<sup>4</sup> Pero solo del 5% al 10% llegan a ser ingresos hospitalarios; el 7% se deben a reacciones graves y el 0,31% efectos a mortales.<sup>14</sup> Recientemente los efectos adversos constituyen la sexta causa de muerte en países desarrollados.<sup>15</sup>

Un meta-análisis de estudios prospectivos realizado en el 2004 en Inglaterra encontró que el 6,5% de los pacientes que llegan a los hospitales de este país son por RAM y que el 80% requirió un ingreso hospitalario con una tasa de mortalidad del 0,15%.<sup>21</sup>

Su incidencia es variable (10-20%) ya que pueden no atraer la atención del médico o del paciente y pueden ser sobrevaloradas.<sup>4,15</sup> Pero también se puede deber a las diferentes metodologías utilizadas para su detección y evaluación, a las diferentes poblaciones estudiadas, a los criterios de selección y estilos diferentes de prescripción.<sup>15</sup>

En la actualidad la frecuencia de las reacciones adversas va en aumento debido al gran avance de las industrias farmacéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos, lo que genera mayor polimedicación y también desconocimientos de los profesionales de salud de las posibles complicaciones o interacciones de nuevos fármacos.<sup>16</sup>



## **2. Factores de riesgo para la aparición de RAM**

**2.1. Edad:** Los extremos de la vida son más sensibles a las reacciones adversas, principalmente los mayores de 65 años. Esto se debe a varios factores. Uno de los más relevantes son las variaciones farmacocinéticas.<sup>14</sup> Los pacientes de tercera edad tienen menor porcentaje de agua corporal total, lo que genera alteración en el volumen aparente de distribución de los fármacos. Estos tienen muchos de los sistemas enzimáticos hepáticos disminuidos tanto como la función renal, lo que determina una menor capacidad de metabolismo y eliminación de fármacos del organismo. Además suelen tener polimedicación y patologías crónicas de base que aumentan por sí solo los riesgos de padecer una RAM.<sup>4,17</sup>

**2.2. Polimedicación:** Es un factor de riesgo importante ya que al consumir múltiples fármacos, aumentan de por sí las probabilidades de desarrollar RAM por alguno de ellos. En segundo lugar, los fármacos pueden interactuar entre ellos, siendo ésta hasta el 15% de todas las RAM. El número de fármacos considerado crítico es de cinco a la vez. Si el número de fármacos en un mismo paciente supera los cinco, el número de RAM aumenta desproporcionadamente.<sup>4,5</sup>

**2.3. Situaciones comórbidas:** Las patologías crónicas predisponen al individuo a un mayor riesgo de reacciones adversas, principalmente insuficiencia hepática o renal, que alteran la farmacocinética de los medicamentos en grado considerable.<sup>5,14</sup>

**2.4. Sexo:** Las mujeres son ligeramente más propensas a padecer RAM que los hombres (entre 1,5 y 1,7 más veces que los hombres). Se cree que las diferencias hormonales y las diferencias farmacocinéticas pueden explicar estos cambios.<sup>14</sup>

**2.5. Variabilidad genética:** Este factor es el más importante pero el más difícil de determinar principalmente en países del tercer mundo por el costo que determina hacer estas pruebas. Las variables genéticas pueden alterar la farmacocinética en distintos niveles (absorción, distribución o eliminación) pero las variaciones genéticas a nivel de las enzimas hepáticas encargadas del metabolismo de medicamentos son las más relevantes en la farmacocinética y de su influencia en

la aparición de RAM. Entre algunos ejemplos relevantes de la variación genética enzimática que predisponen a RAM, tenemos los polimorfismos del citocromo P450 (CYP 450) y entre ellos CYP2D6, CYP2C9 y N-acetil transferasa II (NAT 2).<sup>4,5</sup>

### **3. Farmacovigilancia**

La formulación de nuevos fármacos cuya actividad farmacológica y terapéutica han revolucionado la medicina, han traído consigo reacciones indeseables, de las cuales algunas no se pueden prever mediante experimentos toxicológicos en animales, ni tampoco en ensayos clínicos controlados si la población sometida al ensayo difiere a la población de exposición.<sup>22</sup>

La farmacovigilancia tiene como fin principal identificar los fármacos que pueden producir efectos indeseables. La OMS define a la farmacovigilancia como la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las RAM o cualquier otro problema de salud relacionado con ellas. Cuyos objetivos son:

1. Mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas y paramédicas.
2. Mejorar la salud y seguridad públicas en lo tocante al uso de medicamentos
3. Contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz (lo que incluye consideraciones de rentabilidad)
4. Fomentar la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública.<sup>23</sup>

El principal obstáculo que suele tener este sistema es la falta de colaboración, falta de recursos, falta de infraestructura. Enfrentar y superar estos problemas es un requisito indispensable para el desarrollo científico y práctico de la farmacovigilancia del futuro.

### **3.1 Farmacovigilancia Intensiva en Hospitales**

Básicamente es una recolección de datos, por medio del método observacional o búsqueda sistemática y detallada sobre las RAM en determinados grupos de población y este se divide en tres grandes grupos:

**3.1.1 Farmacovigilancia Intensiva centrada en el medicamento:** Consiste en observar la acción de un determinado medicamento o grupo farmacológico cuyo objetivo es registrar toda reacción adversa conocida, presunta o previamente insospechada. En caso de que las reacciones encontradas sean conocidas se procederá a determinar incidencia con lo cual se facilita la labor de la vigilancia ulterior. En relación a las RAM desconocida este método permite la notificación espontánea esta fase es más importante en relación a medicamentos que acaban de salir al mercado y que sean usados a nivel intrahospitalarios, una vigilancia de este tipo permite determinar dosis del medicamento, peso del paciente y otras relaciones. Este subtipo de FV intensiva se subdivide en retrospectivo y prospectivo.

**3.1.1.1. Prospectivo:** Se mantiene una masa de enfermos bajo estricta vigilancia antes, durante y después de la administración de un fármaco o combinación de fármacos, con el fin de descubrir las RAM, las cuales pueden ser detectadas por la enfermera y confirmadas por el médico.

**3.1.1.2. Retrospectivo:** Consiste identificar a los pacientes expuestos a un fármaco o varios durante su estancia hospitalaria e identificar cualquier RAM. Con datos de pacientes expuestos y pacientes con RAM, pero el resultado de los datos dependerá de la exactitud con la cual se escribe en los expedientes y por desgracia estos datos suelen ser incompletos.<sup>22,23</sup>

**3.1.2. Farmacovigilancia Intensiva centrada en el paciente:** Se basa en la posibilidad de detectar los pacientes más susceptibles a las RAM, partiendo de factores genéticos, edad, sexo, enfermedades etc. Este método es muy importante cuando hay buena calidad de la notificación de RAM. Si se hacen de carácter

retrospectivo o prospectivo los resultados contribuyen al sistema nacional de farmacovigilancia.<sup>23,30</sup>

**3.1.3. Farmacovigilancia centrada en las reacciones adversas:** Es importante en los pacientes cuyo ingreso fue motivado completamente o parcialmente por una RAM, es muy interesante ya que las reacciones suelen ser graves (agranulocitosis, anemia aplásica por ejemplo), por lo general el fármaco fue administrado fuera del hospital. Esta información obtenida puede combinarse con datos de referencia ya que se puede identificar que un medicamento producir un RAM desconocida.<sup>30</sup>

La FV intensiva aplicada en el hospital ofrece las siguientes ventajas:

1. Permite conocer si se producen o no reacciones adversas.
2. Constituye la única manera de obtener datos sobre la frecuencia con que un medicamento produce reacciones adversas.
3. Puede indicar la causa de la reacción adversa y orientar así las investigaciones sobre los mecanismos productores de determinadas RAM.<sup>22,23</sup>

#### **4. Clasificación de las RAM**

**4.1 Clasificación de Rawlins y Thompson:** En el año 1991 los científicos farmacólogos Rawlins y Thompson crearon una clasificación de las reacciones adversas, esta clasificación está en relación a una respuesta exagerada del individuo y las características peculiares del mismo. La clasificación valora si la RAM es farmacológicamente predecible, si dependiente de la dosis, incluye incidencia, morbilidad y mortalidad de la RAM, y cuál es el tratamiento de la RAM que se está valorando.<sup>18</sup> (Ver tabla 1)

**4.1.1. Tipo A Dosis Dependiente:** Son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Es consecuencia inseparable de la acción del fármaco y aumenta según la dosis. El 75% de las reacciones adversas a medicamentos son dosis dependientes.<sup>18,19</sup>

**4.1.2. Tipo B Dosis Independiente:** Son reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento, dentro del índice terapéutico. Aparecen en casos esporádicos y dependen de características peculiares de los pacientes. Estas reacciones representan menos del 25% de los casos.<sup>18,19</sup>

**TABLA 1. TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS: CARACTERÍSTICAS MÁS RELEVANTES.**

	<b>A</b>	<b>B</b>
	<b>Repuesta exagerada</b>	<b>Respuesta peculiar</b>
Farmacológicamente predecible	Sí	No
Dependiente de la dosis	Sí	No
Incidencia y morbilidad	Elevada	Baja
Mortalidad	Baja	Elevada
Tratamiento	Ajuste de dosis	Retirada del fármaco

*Fuente: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. (5ta ed.). Barcelona, España: MASSON; 2008.*

## **4.2. Clasificación según gravedad**

La OMS elaboro criterios de gravedad de reacciones adversas presentada por la normativa de *Uppsala Monitoring Centre de la OMS*, utilizado para clasificar las RAM notificadas espontáneamente o no, en la base de datos de Farmacovigilancia de la OMS.<sup>30</sup>

**4.2.1. Leves:** Síntomas que sólo requieren la interrupción del tratamiento farmacológico.

**4.2.2. Moderadas:** Requiere la administración de un antídoto, tratamiento médico u hospitalización.

**4.2.3. Graves:** Requiere mayores intervenciones médicas o posible ingreso a UCI directamente relacionadas con la amenaza de la vida.

**4.2.4. Letales:** Inducen de forma directa o indirecta a la muerte.

### **4.3. Clasificación según mecanismos de producción.**

Se distinguen varios mecanismos entre ellos: inmunológicos, no inmunológicos, interacciones medicamentosas. Los mecanismos inmunológicos, llamados también Hipersensibilidad elaborados por Gells y Coombs, no son más que una respuesta exagerada del organismo a una agresión o en este caso al fármaco que actúa como antígeno para las células inmunológicas. Actualmente existen V tipos de Hipersensibilidad, pero solo cuatro intervienen en este mecanismo.<sup>17,20</sup>

**4.3.1. Tipo inmunológico** pueden variar desde erupciones hasta síndromes autoinmunes muy específicos.

**4.3.1.1. Tipo I:** Reacción anafiláctica o hipersensibilidad inmediata.

**4.3.1.2. Tipo II:** Reacción citotóxica.

**4.3.1.3. Tipo III:** Formación de Inmunocomplejos

**4.3.1.4. Tipo IV:** Reacción tipo celular o tardía

**4.3.2. Tipo no inmunológicos** debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida respecto a una enzima determinada, con el metabolismo alterado o y el acúmulo de metabolitos tóxicos.<sup>18</sup>

Los pacientes suelen tratarse con más de un fármaco, es importante tener en cuenta que el uso de otros fármacos puede modificar la farmacocinética lo que puede conllevar a un aumento en la concentración plasmática del mismo, provocar toxicidad, cambios en la farmacodinamia del mismo, alteraciones en la absorción, eliminación, modificación a la unión de proteínas y a diferentes tasas de biotransformación.<sup>4,7</sup>

### **4.4 Clasificación ATC:**

En el simposio The Consumption of Drugs en 1969, se percibió por vez primera la necesidad de establecer un sistema de clasificación internacional que pudiera utilizarse en los estudios sobre uso de medicamentos. Se formó entonces, en dicho simposio, el Grupo DURG, cuya tarea principal consistió en formular métodos de aplicación mundial para investigar la utilización de fármacos.

La clasificación ATC se utilizó por vez primera en 1976, en un artículo que llevaba por título “Nordic Statistics on Medicines”, 4 Años más tarde, en 1981, la OMS para Europa recomendó emplear el sistema de clasificación ATC en todos los estudios internacionales de utilización de medicamentos.<sup>38</sup>

La clasificación ATC es un sistema europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos estructurada en cinco niveles. Los fármacos se dividen en diferentes grupos de acuerdo al sistema u órgano efector y al efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química del fármaco.

**4.4.1. Primer nivel (anatómico):** órgano o sistema sobre el que actúa el fármaco (existen 14 grupos en total).

**4.4.2. Segundo nivel:** subgrupo terapéutico.

**4.4.3. Tercer nivel:** subgrupo terapéutico o farmacológico.

**4.4.4. Cuarto nivel:** subgrupo terapéutico, farmacológico o químico.

**4.3.5. Quinto nivel:** nombre del principio activo (monofármaco) o de la asociación medicamentosa.<sup>38</sup>

## **5. Valoración de la relación de causalidad Fármaco-Reacción adversa**

Uno de los mayores desafíos que experimenta el clínico, es saber si este síntoma o signos en realidad son debido a la administración de un fármaco, a la interacción farmacológica o si es debido a la patología con la cual está cursando el paciente.

Debido a esta disyuntiva Karch-Lasagna crearon criterios para imputar las reacciones adversas al fármaco administrado. Esta escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad, el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la re-administración del medicamento sospechoso o la re-exposición, y la posible existencia de causas alternativas.<sup>34, 35</sup> (Ver tabla 2)

TABLA 2. ALGORITMO DE KARCH-LASAGNA

Criterio	Valoración de la relación causal			
	DEFINIDA	PROBABLE	POSIBLE	CONDICIONA L
Secuencia temporal razonable	Sí	Sí	Sí	Sí
Repuesta al fármaco conocida	Sí	Sí	Sí	No
Mejoría de la reacción al retirar el fármaco	Sí	Sí	Sí o no	Sí o no
Reaparición de la reacción al reintroducir el fármaco	Sí	¿?	¿?	¿?
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	No	No	No

**Fuente:** Flórez J, Armijo JA. *Farmacología Humana. (5ta ed.). Barcelona, España: MASSON; 2008.*

### **5.1. Reacción adversa Definida**

Secuencia temporal razonable, su aparición fue después de la administración; reacciones adversas descritas por la bibliografía; se confirma mediante mejoría al suspender el medicamento, reaparición después de readministración del medicamento; no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.<sup>20</sup>

### **5.2. Reacción adversa Probable:**

Relación después de la administración del fármaco; reacción descrita por la bibliografía; la reacción desaparece luego de retirar el fármaco, pero no después de la readministración del medicamento; la patología no explica los síntomas.<sup>20</sup>

### **5.3. Reacción adversa Posible**

Muestra una relación temporal razonable; puede o no seguir con lo descrito en la bibliografía; se puede explicar por las características del estado clínico del paciente.<sup>20</sup>



#### **5.4. Reacción adversa Dudosa**

El evento está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento implicado.<sup>20</sup>

### **6. Evaluación de la evitabilidad según los criterios de Schumock y Thornton**

#### **6.1. Clasificación de Shumock y Thornton**

Una vez establecida la relación causal del fármaco y la reacción adversa, es conveniente valorar si esa reacción pudo ser evitable o no, por lo cual Shumock y Thornton, investigadores farmacólogos elaboraron un cuestionario, que consiste en responder los ítems plasmados y si la respuesta es afirmativa a una de las preguntas se considera que la RAM podría haber sido prevenible, las preguntas no son excluyentes entre ellas por lo que una RAM puede tener más de dos respuestas afirmativas, aunque esto no le da un valor de mayor evitabilidad que a una RAM con sólo una respuesta afirmativa.<sup>27</sup> Es utilizado para evaluar la evitabilidad de las reacciones adversas, es de uso fácil. (Ver tabla 3)

**6.1.1. Grupo A Prevenible:** RAM que pudo ser prevenible pero por falla en la vía de administración, dosis inadecuada para peso y edad, por falta de conocimiento a una hipersensibilidad a dicho fármaco o por prescripción errónea predispuso a la aparición de dicha reacción.<sup>21, 27</sup>

**6.1.2. Grupo B probablemente prevenible:** RAM que probablemente pudo ser prevenible está en relación a que no se tomaron las medidas necesarias al momento de administrar el fármaco o si se tomaron medidas no fueron suficientes o inadecuadas, y por causa de una interacción medicamentosa conocida.<sup>21,27</sup>

**6.1.3. Grupo C No prevenible:** Se requiere el retiro inmediato del fármaco administrado, ya que no influyo el personal médico o interacción con algún fármaco.

Estos criterios detectan los errores del personal de salud al momento de la prescripción, dosificación, administración, e intervalo con el cual se administran.<sup>21,27</sup>

TABLA 3. CRITERIOS DE SCHUMOCK Y THORNTON.

<b>Grupo A: 1 o más respuestas positivas el RAM se clasifica “PREVENIBLE”</b>	
	<b>Sí No</b>
¿Historial de alergia o reacción previa al medicamento?	
¿Medicamento no apropiado para la condición clínica del paciente?	
¿Dosis, vía o frecuencia de administración inadecuada para la edad peso o patología del paciente?	
<b>Grupo B: 1 o más respuestas positivas el RAM se clasifica “PROBABLEMENTE PREVENIBLE”</b>	
	<b>Sí No</b>
¿Necesidad de monitorización farmacocinética clínica?	
¿Reacción debida a una interacción conocida?	
¿Las medidas preventivas fueron inadecuadas y/o inapropiadas?	
	<b>Puntaje final</b>
<b>Grupo C: Si todas las respuestas son negativas, la RAM es “NO PREVENIBLE”</b>	

*Fuente: Otero M, Domínguez-Gil. Acontecimientos adversos por medicamentos. Artículo Especial. 1ra ed. España*

Existen factores causales de las RAM, que están en relación a la evitabilidad el grupo de *trabajo Ruiz-Jarabo 2000*, con la financiación de *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, elaboró una clasificación de los errores de medicación, que incluye fundamentalmente las categorías y subcategorías básicas necesarias para clasificar los errores y los elementos que permiten describir los casos de errores más frecuentes, algunas categorías tienen campos de texto libre para que se puedan incluir aquellos elementos que se precisen en casos nuevos o menos frecuentes.<sup>31</sup> (Ver anexo II)

## VII. MATERIAL Y MÉTODO

1. **Tipo de estudio:** Estudio corte transversal de Farmacovigilancia Intensiva.
2. **Área y tiempo de estudio:** Los servicios de hospitalización de Gineco-Obstetricia, Cirugía, Medicina Interna, Ortopedia y Pediatría del HEODRA de la ciudad de León, Nicaragua en el periodo de Enero a Marzo del año 2016.
3. **Población estudiada:** Pacientes que ingresaron a los servicios objeto de estudio que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo de Enero-Marzo 2016.

### 4. Criterios de inclusión y exclusión:

#### 4.1 Inclusión:

- 4.1.1. Pacientes cuya estancia intrahospitalaria fuese mayor de 24 horas.
- 4.1.2. Pacientes que dentro de su estancia intrahospitalaria presenten RAM.

#### 4.2 Exclusión:

- 4.2.1. Pacientes que estén ingresados pero que no se les administre ningún fármaco. (Ejemplo Cateterismo Cardiaco)
- 4.2.1. Sala de Emergencia y Consulta externa de cada servicio a estudiar.

### 5. Fuentes de Información:

**5.1 Primaria:** Observación directa de los medicamentos y Búsqueda sistemática de RAM en los pacientes durante su estancia hospitalaria.

**5.2 Secundaria:** Revisión sistemática del expediente clínico en búsqueda de RAM notificadas en éste.

### 5.2

### 6. Instrumentos de registro de información

- 6.1. Ficha de datos: Esta ficha contiene los siguientes apartados (Anexos I)
  - 6.1.2 Datos personales
  - 6.1.3 Datos de hospitalización
  - 6.1.4 Antecedentes personales patológicos
  - 6.1.5 Antecedentes personales no patológicos

6.1.6 Medicamentos anteriores

6.1.7 Medicación actual

6.1.8 RAM sospechosas

6.1.9 Factores Causales

6.2 Guía de cribado de efectos adversos; esta guía tiene apartados útiles para la clasificación de las RAM (Ver anexos II)

6.2.1 Criterios de Shumock y Thornton

6.2.2 Factores Causales

6.2.3 Algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo y Col

6.2.4 Clasificación según Rawlins y Thompson

6.2.5 Clasificación según gravedad

6.2.6 Hoja de Notificación Espontánea (Ver anexo II)

Se realizó una prueba piloto en la primera semana de Enero del 2016 con 20 pacientes para optimizar el tiempo que se demoraba en la aplicación del instrumento y calibrar el instrumento.

## **7. Recolección de información:**

### **7.1 Identificación del paciente:**

**7.1.1. Observación directa (OD):** Se observó al personal de enfermería en la administración de los fármacos con el fin de detectar las RAM inmediatas y los errores relacionados con la administración entre ellos: error en la medicación, error en la administración, inherencia del fármaco, dosis incorrecta, omisión de dosis, frecuencia de administración incorrecta y monitorización insuficiente.

**7.1.2. Búsqueda Sistemática (BS):** Búsqueda de RAM a través del paciente o familiar del mismo, personal de salud y expediente clínico. Que consistía en tres estrategias diferentes:

**7.1.2.1. Pacientes o familiares:** Se acudió sistemáticamente cama a cama (en orden numérico sin saltarse camas) con el objetivo de preguntar al paciente o familiares del mismo, si durante su estancia intrahospitalaria había presentado

algún malestar relacionado a la administración de los fármacos. (Ejemplo: Náuseas después de la administración de un fármaco). Este método se utilizó en especial en pacientes pediátricos.

**7.1.2.2. Personal médico y enfermería:** Se preguntó al personal de salud si habían observado o identificado a algún paciente con RAM. Este método se utilizó especialmente en pacientes ingresados a UCI.

**7.1.2.3. Expedientes Clínicos:** Revisión periódica de los expedientes clínicos, en busca de RAM notificadas o descritas en el mismo. Se utilizó en pacientes que ya habían sido diagnosticados y que se describían en el expediente. (Ejemplo: Ototoxicidad por aminoglucósidos la cual fue diagnosticada por el especialista y descrita en el expediente clínico)

Se estudió una vez a la semana cada servicio objeto de estudio, en los siguientes horarios: (Ver esquema 1)

1. De 7-9 am se realizó la búsqueda sistemática aprovechando el pase de visitas.
2. De 9-11 am observación directa de la administración de medicamentos.
3. De 1-2 pm búsqueda sistemática a pacientes o familiares, revisión de expedientes clínicos y RAM reconocidas por médicos o personal de enfermería aprovechando la plausibilidad temporal desde la primer administración de medicamentos.
4. De 3-6 pm observación directa de la segunda administración de medicamentos

## **7.2 Clasificación de las RAM:**

**7.2.1. Clasificación según Karch-Lasagna:** para el establecimiento de la relación de casualidad que consiste en una escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica) el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento, la eventual repetición del

episodio clínico descrito con la readministración del medicamento sospechoso o la reexposición, y la posible existencia de causas alternativas.<sup>34,35</sup>

**7.2.2. Clasificación según Rawlins y Thompson:** Clasifica a las RAM en tipo A o tipo B donde plasma que si la RAM presentada es farmacológicamente predecible, si es dependiente de dosis, si es mortal o si se retira el medicamento esa reacción reaparece.<sup>18</sup>

**7.2.3. Clasificación según gravedad de la OMS:** el cual los divide en escala de leves: síntomas que sólo requieren la interrupción del tratamiento farmacológico, moderadas: requiere la administración de un antídoto, tratamiento médico u hospitalización, graves: requiere mayor intervención médica o posible ingreso a UCI y letales: aquellas que ponen el riesgo la vida del paciente.<sup>30</sup>

**7.2.4. Clasificación según Shumock y Thornton:** utilizados para evaluar la evitabilidad de las reacciones adversas, es de uso fácil, la cual consiste en preguntas, y sí la respuesta a una de las preguntas es afirmativa, se considera que la RAM podría haberse evitado.<sup>27</sup>

**7.2.5. Clasificación de ATC:** Es un sistema europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y de medicamentos que se basa en la clasificación anatómica-terapéutica-química-farmacológica de todos los medicamentos y está estructurada en cinco niveles, el primero de los cuales corresponde al grupo anatómico principal, el último al principio activo, y los restantes a subgrupos terapéuticos, químicos o farmacológicos. En la clasificación ATC los fármacos se dividen en diferentes grupos de acuerdo al órgano o sistema sobre el que actúan y sus características farmacológicas, químicas y terapéuticas.<sup>38</sup>

**ESQUEMA 1. PARA IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON RAM SEGÚN SERVICIO Y DÍA DE LA SEMANA DURANTE EL PERIODO DE ENERO-MARZO 2016.**

	Medicina Interna	Ortopedia	Pediatría	Cirugía	Gineco- Obstetricia
<i>Lunes</i>	7-9am	<b>BS</b>			
	1-2pm				
	9-11am	<b>OD</b>			
	3-6pm				
<i>Martes</i>		7-9am	<b>BS</b>		
		1-2pm			
		9-11am	<b>OD</b>		
		3-6pm			
<i>Miércoles</i>			7-9am	<b>BS</b>	
			1-2pm		
			9-11am	<b>OD</b>	
			3-6pm		
<i>Jueves</i>				7-9am	<b>BS</b>
				1-2pm	
				9-11am	<b>OD</b>
				3-6pm	
<i>Viernes</i>					7-9am
					1-2pm
					9-11am
					3-6pm

**OD:** Observación Directa, **BS:** Búsqueda Sistemática.

### **8. *Procesamiento de la Información:***

Simultáneamente a las etapas descritas anteriormente se fueron ingresando los datos con el fin de elaborar el libro de códigos e ir analizando la información obtenida en cada evaluación. Se dispuso hasta el 31 de Marzo para terminar de evaluar, clasificar y analizar a los últimos pacientes ingresados para completar los 3 meses de estudio en todos los pacientes y toda la información fue plasmada en el trabajo final.

### **9. *Análisis de los datos recolectados***

Se realizó prevalencia de las RAM y estadística descriptiva en variables de edad, sexo, la frecuencia de las RAM según aparatos y sistemas, la causalidad, gravedad, evitabilidad, factores asociados a las mismas, y los fármacos relacionados con mayor índice de RAM y medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas. El procesamiento estadístico se realizó en IBM-SPSS versión 22.0. Toda la información fue plasmada en el trabajo final en tablas, gráficos e ilustraciones elaborados en Excel 2013.

### **10. *Aspectos éticos de la Investigación***

Para realizar esta investigación se solicitó previa autorización del director del hospital, la información de los pacientes sólo fue del conocimiento de los autores y utilizados para los fines del estudio cumpliendo con la declaración de Helsinki.



TABLA 4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

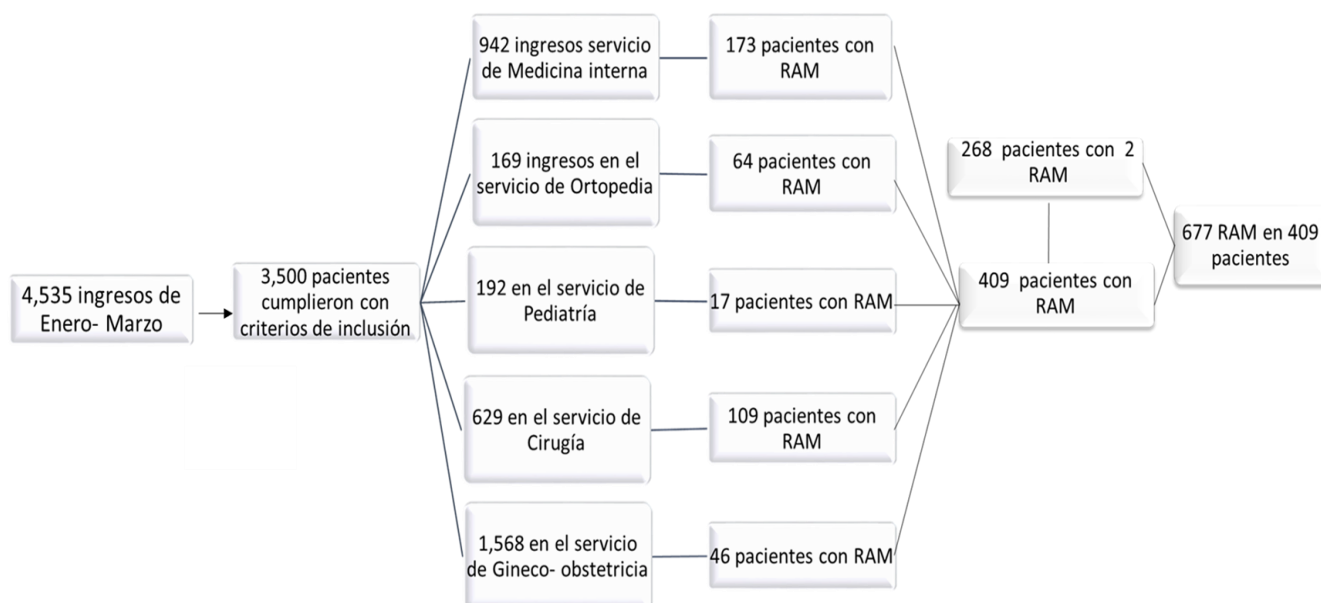
Variable	Concepto	Indicador
Sexo	Características morfológicas y fisiológicas que diferencian al humano.	Masculino Femenino
Edad	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta la hospitalización.	Edad pediátrica (1-11 años) Jóvenes (12-30 años) Adultos jóvenes (21-49 años) Adultos Mayores (50 años a más)
Servicio/Sala	Servicio hospitalario es un conjunto de subespecialidades pero que pertenecen a este mismo servicio. Ejemplo: Servicio de Medicina interna sala de Nefrología.	Medicina Interna Cirugía Pediatría Ortopedia Gineco-Obstetricia
Medicamento	Sustancia que sirve para curar o prevenir una enfermedad, para reducir sus efectos sobre el organismo o para aliviar un dolor físico.	Nombre del medicamento
Vía de Administración	Vía por la cual se administra el medicamento	PO IV IM
Dosis	Cantidad de principio activo contenido en el medicamento	mg gr UI
Reacción Adversa	Es todo suceso perjudicial no deseado que se presenta durante el tratamiento, que puede ser esperada o no.	Si / No Tipo A Tipo B
Imputabilidad	Grado de certeza respecto a la relación entre la aparición del efecto adverso y el medicamento que lo causa	Definida Probable Posible Dudosa
Gravedad	Nivel de peligro potencial o real a	Leve

	la vida del paciente que amerite el retiro del medicamento	Moderada Severa Letal
Días de Estancia Hospitalaria	Días transcurridos desde el ingreso hasta el egreso del paciente	Número de Días
Sistemas o Aparatos	Conjunto de órganos y estructuras que trabajan en relación para cumplir alguna función fisiológica.  Sistemas: Compuesto por órganos homogéneos Aparatos: Órganos heterogéneos.	Aparato Respiratorio Sistemas Endocrino Sistema Dermatológico Aparato de Sentidos Especiales Sistema Nervioso Sistema Cardiovascular Aparato Gastrointestinal
Factores Causales	Acontecimiento o circunstancia asociada a la producción de RAM.	Error en la medicación Error en la administración Inherente del fármaco Dosis incorrecta Omisión de dosis Frecuencia de administración incorrecta Monitorización insuficiente
Método de Detección de RAM	Conjunto de estrategias que se utilizan para llegar a detectar las RAM	Observacional Médico Expediente Clínico Enfermera

## VIII. RESULTADOS

Durante el periodo del estudio se registraron 4,535 ingresos de ellos 3,500 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión de los cuales 409 pacientes presentaron 677 RAM, de estas el 81,9% fueron identificadas por observación directa y el 29,1% por búsqueda sistemática. El 60,4% de los pacientes presentaron una RAM, y el 39,6% presentaron dos RAM. La frecuencia de RAM fue de 11,6% en los servicios objeto de estudio. (Ver gráfico 1)

**GRÁFICO 1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES QUE EXPERIMENTARON REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS DURANTE EL PERIODO DE ENERO-MAZO 2016. (N: 409 PACIENTES)**



### **Características Sociodemográficas**

El intervalo de edades más representativo fueron los adultos mayores con 41,8% y la edad media fue de  $43 \pm 21,8$  años de DE. Se encontró que 6 de cada 10 pacientes eran mujeres. El servicio de Medicina Interna represento la mayor frecuencia de RAM con 42,3% seguido del servicio de Cirugía con 26,7%. La media de estancia hospitalaria fue  $21,3 \pm 15,7$  días de DE. (Ver tabla 5)

**TABLA 5. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (N:409 PACIENTES)**

Variable	Porcentaje
<b>Sexo</b>	
Hombre	41,3%
Mujer	58,7%
<b>Total</b>	100%
<b>Edad</b>	
Edad Pediátrica(1-11 años)	7,6%
Jóvenes(12-20 años)	34,5%
Adultos Jóvenes(21-49 años)	16,1%
Adultos Mayores (50 años a más)	41,8%
<b>Total</b>	100%
<b>Servicio</b>	
Pediatría	4,2%
Gineco-Obstetricia	11,2%
Ortopedia	15,6%
Cirugía	26,7%
Medicina Interna	42,3%
<b>Total</b>	100%

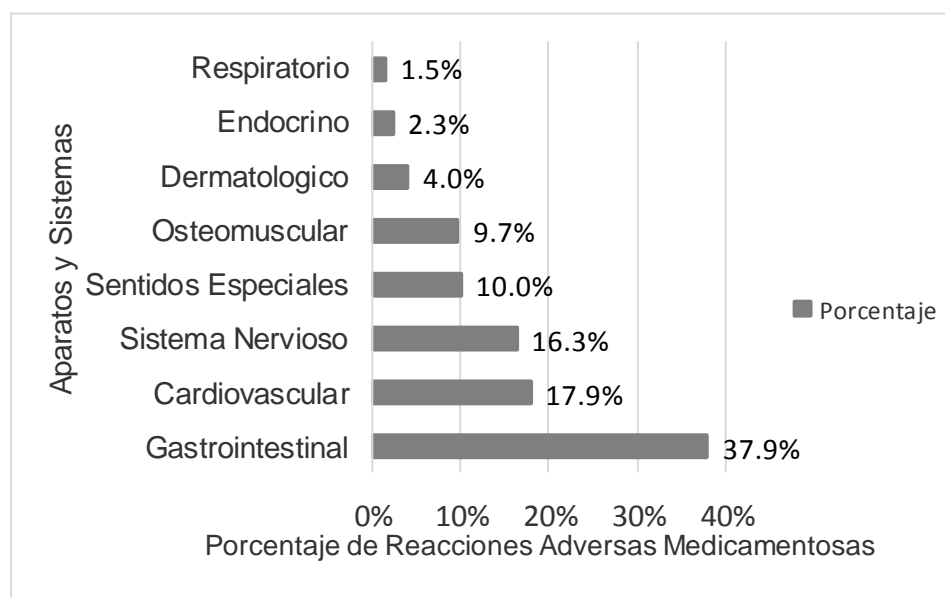
### ***Principales RAM***

El aparato más afectado fue el gastrointestinal con 37,9% seguido del aparato cardiovascular con 17,9%, siendo la RAM más frecuente náuseas e hipotensión con 11,1% y 6,5% respectivamente. (Ver gráfico 2).

### ***RAM según algoritmo de Karch-Lasagna***

Se encontró que el mayor porcentaje corresponde a una causalidad probable con 68,6%, seguidos de RAM probadas con 16%, posible con 13,8% y dudosa 1,5%. (Ver tabla 6)

**GRÁFICO 2. FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS POR AFECTACIÓN DE APARATOS Y SISTEMAS. (N: 677 RAM)**



### RAM según los criterios Shumock-Thornton y factores causales

Se evidenció que el 19,2% pudo ser prevenible, 62,7% probablemente prevenible y el 18,1% no prevenible. Entre los factores causales predisponentes de RAM se encontró que las causas más frecuentes fueron: error en la administración 33,3%, seguido de monitorización insuficiente con 32,9%, Inherente del fármaco 19,15%. (Ver tabla 7)

**TABLA 6. FRECUENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS EN LAS DIFERENTES CATEGORÍAS DE LA RELACIÓN CAUSA-EFECTO SEGÚN EL ALGORITMO DE KARCH-LASAGNA (N: 677 RAM)**

Imputabilidad	Porcentaje
Probada	16,4%
Probable	68,6%
Posible	13,8%
Dudosa	1,5%
<b>Total</b>	<b>100%</b>

**TABLA 7. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS SEGÚN CLASIFICACIÓN DE SCHUMOCK Y THORNTON Y LOS PRINCIPALES FACTORES CAUSALES. (N:677 RAM)**

Factores Causales	Porcentaje	Evitabilidad	Porcentaje
Error en Medicación	3,3%		
Error en la Administración	33,3%	Prevenible	19,2%
Inherente del fármaco	19,1%		
Dosis Incorrecta	1,6%	Probablemente Prevenible	62,7%
Omisión de Dosis	6,9%		
Frecuencia de Administración Incorrecta	2,9%	No Prevenible	18,1%
Monitorización Insuficiente	32,9%		
<b>Total</b>	100%	<b>Total</b>	100%

### ***RAM según gravedad***

El 93,2% de las RAM detectadas fueron de tipo A y 6,8% fueron tipo B, estas últimas fueron con repercusión en el aparato dermatológico como la necrosis cutánea causada por Warfarina, síndrome de Steven-Johnson manifestado después de la aplicación de Penicilina Benzatinica, estos casos especiales son clínicamente significativo. En cuanto a la gravedad el 79,5% fueron leves, 14,5% moderadas y 5,8% severas, no se reportó ninguna RAM que pusiera en peligro la vida del paciente y tampoco ningún deceso a causa de las mismas. (Ver tabla 8)

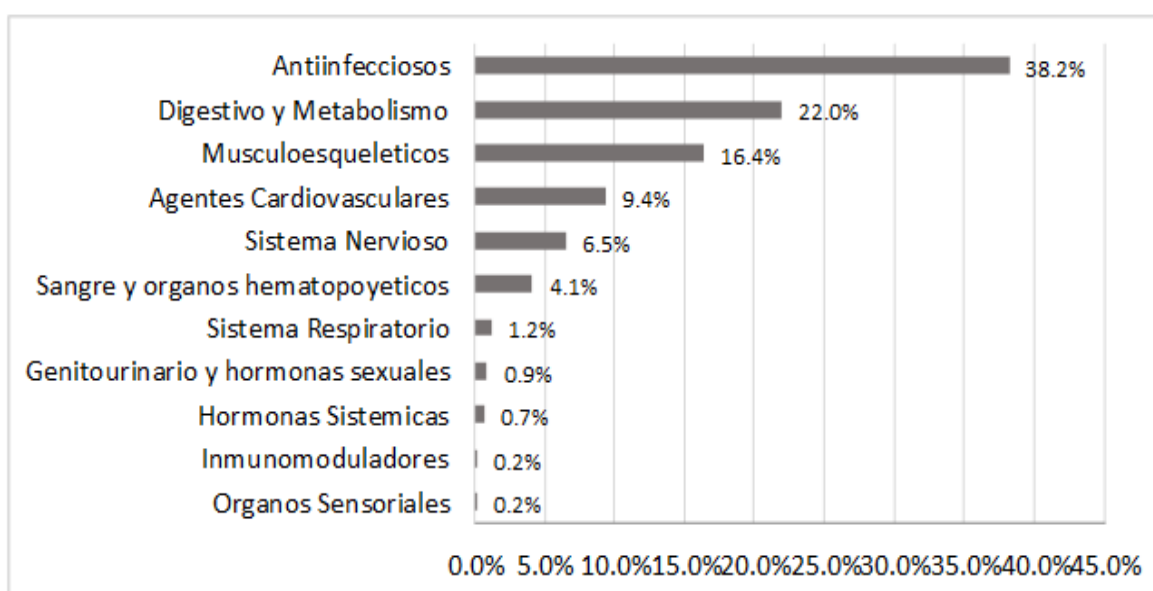
**TABLA 8. FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS SEGÚN LOS CRITERIOS DE RAWLINS Y THOMPSON Y CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD SEGÚN CRITERIOS OMS. (N:677 RAM)**

Tipos de RAM	Gravedad				Total
	Leve	Moderada	Severa	Letal	
Tipo A	76,1%	12,4%	4,4%	-	93,2%
Tipo B	3,3%	2,1%	1,4%	-	6,8%
<b>Total</b>	79,5%	14,5%	5,8%	-	100%

### **Principales fármacos causantes de RAM**

Los grupos farmacológico mayormente asociados a RAM fueron los antiinfecciosos con 38,2% seguido de fármacos utilizados en el aparato digestivo y metabolismo con 22%, particularmente los fármacos más relacionados con RAM fueron la Ceftriaxone y el Omeprazol con 18,3% y 6,79% respectivamente. (Ver gráfico 3 y tabla 9)

**GRÁFICO 3. CLASIFICACIÓN DE GRUPOS FARMACOLÓGICOS SEGÚN ATC Y SU FRECUENCIA POR INDUCIR RAM. (N: 677)**



Otros hallazgos que no fueron porcentualmente significativos pero que vale la pena mencionar fueron los siguientes:

1. Ototoxicidad por uso prolongado de Aminoglucósidos en el servicio de Ortopedia.
2. Uso de Ketorolaco en pacientes con factores de riesgo para hemorragias gastrointestinales con monitorización insuficiente.
3. Intoxicaciones por Sulfato de Magnesio por mal uso de esquemas y falta de monitorización.

**TABLA 9. CLASIFICACIÓN ATC, GRUPOS FARMACOLÓGICOS Y FÁRMACOS QUE OCASIONARON REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS SEGÚN FRECUENCIA Y PORCENTAJES.**

Clasificación de ATC	Grupo Farmacológico	N° RAM (%) (N: 677 fármacos)	Fármacos	N° RAM	N° total de RAM (%) (N: 677 RAM)
<b>J</b>	<b>Antiinfecciosos</b>			<b>Total</b>	<b>259 (38,26%)</b>
J01	Antibióticos	257 (37,96%)	Ceftriaxone	Nauseas =34 Flebitis =21 Diarrea =20 Epigastralgia =13 Mareos =10 Ansiedad =6 Estado de Alerta =4 Urticaria =5 Prurito =3 Dispepsia =2 Parestesia =2 Sequedad de boca =1 Vómitos =1 Hiperglicemia =1 Diaforesis =1	124 (18,32%)
			Ciprofloxacino	Nauseas =3 Sequedad de boca =3 Rash =3 Vómitos =2 Ansiedad =1 Temblor =1	13 (1,92%)
			Amikacina	Nauseas =2 Vómitos =2 Sordera =1 Parestesia =1 Tinnitus =1	7 (1,03%)
			Vancomicina	Diarrea =2 Vómitos=2 Prurito =1	5 (0,74%)
			Amoxicilina + Ácido Clavulánico	Diarrea =2 Epigastralgia =1	3 (0,44%)



Clasificación de ATC	Grupo Farmacológico	N° RAM (%) (N: 677 fármacos)	Fármacos	N° RAM	N° total de RAM (%) (N: 677 RAM)
			Imipenem	Vómitos =3 Diarrea =3 Hipotensión =2 Dolor en el lugar de la inyección =1 Flebitis =1	10 (1,48%)
			Amoxicilina	Diaforesis =2 Diarrea =1	3 (0,44%)
			Penicilina Cristalina	Dolor en el lugar de la inyección =8 Urticaria =2 Diarrea =2	12 (1,77%)
			Doxiciclina	Nauseas =1	1 (0,15%)
			Metronidazol	Sequedad de boca =4 Náuseas =2 Mareos =2 Flebitis =1	9 (1,33%)
			Gentamicina	Tinnitus =3 Mareos =2 Oliguria =2 Hipotensión =2 Rash =2 Nauseas =1 Sensación de Calor =1 Prurito =1 Epigastralgia =1	15 (2,22%)
			Clindamicina	Diarrea =6 Alteración en el gusto =4 Mareos =3 Nauseas =3 Dolor abdominal =2 Sequedad de boca =1 Prurito =2	21 (3,10%)
			Cefazolina	Mareos =5 Náuseas =4 Rash =2	15 (2,22%)

Clasificación de ATC	Grupo Farmacológico	N° RAM (%) (N: 677 fármacos)	Fármacos	N° RAM	N° total de RAM (%) (N: 677 RAM)
				Flebitis =2 Vómitos =1 Eritema =1	
			Penicilina Benzatínica	Urticaria =1 Steven-John =1	2 (0,30%)
			Tinidazol	Alteración en el gusto =2	2 (0,30%)
			Ampicilina	Mareos =1 Rash =1	2 (0,30%)
			Cloxacilina	Mareos =4 Vómitos =4 Sequedad de boca =3	11 (1,62%)
			Meropenem	Diarrea =2	2 (0,30%)
J02	Antimicóticos	2 (0,30%)	Anfotericina B	Rash =2	2 (0,30%)
<b>A</b>	<b>Aparato Digestivo y Metabolismo</b>			<b>TOTAL</b>	<b>149 (22,01%)</b>
A02B	Antiulcerosos	73 (10,78%)	Omeprazol	Flebitis =21 Mareos =14 Dolor abdominal =5 Dolor en el lugar de la inyección =2 Nauseas =2 Estreñimiento =1 Diarrea =1	46 (6,79%)
			Ranitidina	Mareos =9 Nauseas =6 Estreñimiento =6 Cefalea =3 Dolor en el lugar de la inyección =3	27 (3,99%)
A03	Antiemético	49 (8,71%)	Metoclopramida	Nauseas =4 Somnolencia =3 Flebitis =2 Ansiedad =2 Temblor =1 Mareos =1	13 (1,92%)

Clasificación de ATC	Grupo Farmacológico	N° RAM (%) (N: 677 fármacos)	Fármacos	N° RAM	N° total de RAM (%) (N: 677 RAM)
			Dimenhidrinato	Mareos =16 Dolor en el lugar de la inyección =9 Epigastralgia =5 Somnolencia =4 Hipotensión =4 Cefalea =3 Náuseas = 2 Sensación de Calor =1 Diarrea =1 Flebitis =1	46 (6,79%)
A10B	Hipoglucemiantes	13 (1,92%)	Metformina	Dolor abdominal =2 Anorexia =1	3 (0,44%)
			Glibenclamida	Hipoglicemia =2 Náuseas =2	4 (0,59%)
			Insulina NPH	Hipoglicemia =5 Dolor en el lugar de la inyección =1	6 (0,89%)
A12	Suplemento Mineral	4 (0,59%)	Gluconato Calcio	de Estreñimiento =2 Cefalea =2	4 (0,59%)
<b>M</b>	<b>Sistema musculoesqueletico</b>			<b>TOTAL</b>	<b>111 (16,40%)</b>
M01	AINES	105 (15.51%)	Ketorolaco	Epigastralgia =25 Dolor en el lugar de la inyección =20 Náuseas =16 Flebitis =8 Alteración en el gusto =6 Mareos =3 Pirosis =2 Ansiedad =2 Fatiga =2 Dispepsia =2 Prurito =1 Vómitos =1	88 (13,00%)
			Diclofenac	Epigastralgia =5 Dolor en el lugar de la inyección =2	7 (1,03%)

Clasificación de ATC	Grupo Farmacológico	N° RAM (%) (N: 677 fármacos)	Fármacos	N° RAM	N° total de RAM (%) (N: 677 RAM)
			Ibuprofeno	Pirosis =3	3 (0,44%)
			Dipirona	Sequedad de boca =2 Vómitos =1	2 (0,44%)
			Paracetamol	Estreñimiento =2	2 (0,30%)
			Dexketoprofeno	Naúseas =1	1 (0,15%)
			Indometacina	Epigastralgia =1	1 (0,15%)
M03	Relajantes musculares	6 (0,89%)	Succinilcolina	Parestesia =2 Hipotensión =2 Bradycardia =2	6 (0,89%)
<b>C</b>	<b>Agentes cardiovasculares</b>			<b>TOTAL</b>	<b>64 (9,45%)</b>
C01B	Anti arrítmicos	2 (0,30%)	Amiodarona	Temblor =2	2 (0,30%)
C01C	Estimulantes cardiacos	2 (0,30%)	Norepinefrina	Fibrilación Auricular =2	2 (0,30%)
C02	Antihipertensivos	30 (4,41%)	Enalapril	Tos =8	8 (1,18%)
			Nifedipina	Hipotensión =5 Cefalea =2	7 (1,03%)
			Metoprolol	Ansiedad =2 Sequedad de boca =2 Bradycardia =2 Hipotensión =1	7 (1,03%)
			Atenolol	Hipotensión =1 Bradycardia =2	3 (0,44%)
			Hidralazina	Taquicardia =2	2 (0,30%)
			Labetalol	Hipotensión =2	2 (0,30%)
			Alfametildopa	Mareos =1	1 (0,15%)

Clasificación de ATC	Grupo Farmacológico	N° RAM (%) (N: 677 fármacos)	Fármacos	N° RAM	N° total de RAM (%) (N: 677 RAM)
C03	Diuréticos	28 (4,14%)	Furosemina	Poliuria =10 Naúseas =6 Hiperglicemia =5 Calambres =2 Flebitis =2 Hipotensión =2 Sequedad de boca =1	28 (4,14%)
C04	Vasodilatadores periféricos	2 (0,30%)	Pentoxifilina	Naúseas =2	2 (0,30%)
<b>N</b>	<b>Sistema Nervioso</b>			<b>TOTAL</b>	<b>45 (6,50%)</b>
N01A	Anestésicos Generales	2 (0,30%)	Propofol	Hipotensión =1 Vómitos =1	2 (0,30%)
N05A	Antipsicóticos	1 (0,15%)	Haloperidol	Sedación =1	1 (0,15%)
N05B	Ansiolíticos	11 (1,62%)	Diazepam	Mareos =4 Naúseas =3 Somnolencia =2 Vómitos =2	11 (1,62%)
N03A	Anticonvulsivos	13 (1,92%)	Gabapentina	Somnolencia =2	2 (0,30%)
			Sulfato de Magnesio	Perdida de Reflejo tendinoso = 4 Mareos =2 Oliguria =1	7 (1,03%)
			Difenilhidantoína	Somnolencia =2 Hiperglicemia =1 Mareos =1	4 (0,59%)
N02A	Opioides	17 (2,51%)	Tramadol	Sequedad de boca =8 Somnolencia =2 Prurito =2 Hiperglicemia =2 Hipotensión =2 Diaforesis =1	17 (2,51%)

Clasificación de ATC	Grupo Farmacológico	N° RAM (%) (N: 677 fármacos)	Fármacos	N° RAM	N° total de RAM (%) (N: 677 RAM)
<b>B</b>	<b>Sangre y órganos hematopoyéticos</b>			<b>TOTAL</b>	<b>28 (4,14%)</b>
B01	Agentes Antitrombóticos	16 (2,37%)	Heparina	Urticaria =2 Trombocitopenia =2	4 (0,59%)
			Warfarina	Hematomas =2 Necrosis Cutánea =1 Epistaxis =1	4 (0,59%)
			Cilostazol	Diarrea =3 Nauseas =2 Palpitaciones =1	6 (0,89%)
B03			Sulfato ferroso	Alteración en el gusto =8 Mareos =2	10 (1,48%)
B05	Sustitutos del plasma y soluciones para infusión	12 (1,77%)	Manitol	Hipotensión =4	4 (0,59%)
<b>R</b>	<b>Aparato Respiratorio</b>			<b>TOTAL</b>	<b>8 (1,18%)</b>
R03	Preparados inhalatorios para enfermedades obstructivas	4 (0,59%)	Salbutamol	Taquicardia =3	3 (0,44%)
			Bromuro Ipatropion	de Sequedad de boca =1	1 (0,15%)
R05D	Supresores de la Tos	1 (0,15%)	Codeína	Sequedad de boca =1	1 (0,15%)
R06	Antihistamínicos de uso sistémico	3 (0,44%)	Difenhidramina	Dolor en el lugar de la inyección =2 Somnolencia =1	3 (0,44%)
<b>G</b>	<b>Genitourinario y hormonas sexuales</b>			<b>TOTAL</b>	<b>6 (0,89%)</b>
G03A	Anticonceptivos	6 (0,89%)	Levonorgestrel + Estradiol	Vómitos =5 Somnolencia =1	6 (0,89%)
<b>H</b>	<b>Preparados hormonales Sistémicos</b>			<b>TOTAL</b>	<b>5 (0,74%)</b>
H02	Coticoesteroides Sistémicos	5 (0,74%)	Prednisona	Síndrome de Cushing =1 Sofocos =1	2 (0,30%)
			Metilprenisolona	Hipertensión =1 Hiperglicemia =1	2 (0,30%)

Clasificación de ATC	Grupo Farmacológico	N° RAM (%) (N: 677 fármacos)	Fármacos	N° RAM	N° total de RAM (%) (N: 677 RAM)
			Hidrocortisona	Naúseas =1	1 (0,15%)
<b>P</b>	<b>Antiparasitarios</b>				1 (0,15%)
P03	Ectoparasitocida	1 (0,15%)	Cipermetrina	Vómitos =1	1 (0,15%)
<b>L</b>	<b>Antineoplásicos e inmunomoduladores</b>			<b>TOTAL</b>	<b>1 (0,15%)</b>
L02	Terapia endocrina	1 (0,15%)	Tamoxifeno	Naúseas =1	1 (0,15%)
<b>S</b>	<b>Órganos sensoriales</b>			<b>TOTAL</b>	<b>1 (0,15%)</b>
S01E	Preparados antiglaucoma y mióticos	1 (0,15%)	Acetazolamida	Ardor Ocular =1	1 (0,15%)

## IX. DISCUSIÓN

### Características sociodemográficas

Se encontró mayor frecuencia de RAM en el sexo femenino con un 58,7%, resultado semejante a los estudios *Calderón et.al*, *Salas et.al* y *Berga Culleré et.al*, donde demostraron el mismo predominio con 58,3%, 56% y 10,8% respectivamente.<sup>28,10, 33</sup> Esto se debe al mayor número de ingresos de este sexo en los servicios objeto de estudio, aunque se considera que el sexo no fue un factor determinante por la falta de métodos especializados que contribuyan a obtener un perfil farmacocinético y farmacogenético como datos incluyentes para el desarrollo de una RAM.<sup>4</sup>

El grupo etario más afectado fue el adulto mayor representado por un 41,8% y con edad media de  $43 \pm 21,8$  años de DE, estos datos tienen similitud con los estudios de *Salas et.al* y *Otero López et.al* donde la edad media fue de  $53,9 \pm 17,7$  años de DE y 52 años respectivamente.<sup>10,27</sup> Esto puede deberse al mayor número de fármacos utilizados por las diferentes enfermedades de bases que pueden padecer estos pacientes y al progresivo deterioro de las funciones metabólicas y de eliminación de éstos.<sup>4,5,10</sup>

El servicio de medicina interna fue el más afectado con 42,3%, lo cual concuerda con los hallazgos encontrados en los estudios de *Berga Culleré et.al* y *Salas et.al*, que reportaron 50% y 10,1% respectivamente. Se debe tomar en cuenta que la FV en los estudios mencionados no se llevó a cabo en más de dos servicios.<sup>10,33</sup> Sin embargo, no se encontraron estudios donde se incluyeran a más servicios. Atribuimos que la mayor frecuencia de RAM en medicina interna pudo ser posible por el uso recurrente de asociaciones farmacológicas y la alta frecuencia de atenciones al adulto mayor que se brindan en este servicio.<sup>4,5,10</sup>



## Principales RAM

La frecuencia de RAM fue de 11,6%, similar al estudio de *Salas et.al* el cual encontró una frecuencia del 9%.<sup>10</sup> La literatura menciona que el 41% de los pacientes tratados con fármacos desarrolla algún tipo de RAM.<sup>4</sup> Esta discrepancia puede deberse a los distintos tipos de métodos empleados para la identificación y captación de RAM.<sup>23</sup>

Las RAM más frecuentes en los servicios estudiados fueron las gastrointestinales representado por un 37,9%, de forma similar a los estudios publicados por *Djamila et.al* y *Berga Culleré et.al*, que demostraron que este sistema fue el más afectado con un 29% y 25,3% respectivamente.<sup>33,36</sup> La alta frecuencia de las RAM gastrointestinales puede ser debida a los errores asociados a la administración, al mayor uso de antibióticos y el uso asociado de fármacos gastrolesivos que provoca la inhibición de algunos factores protectores gastrointestinales.<sup>4,5</sup>

## RAM según el algoritmo de Karch-Lasagna

Se encontró que la mayoría de las RAM fueron probables con un 68,6%, siendo comparable a los resultados de *Salas et.al*, *Calderón et.al* y *Berga Culleré*, con 46,6%, 68,3% y 50,5% respectivamente.<sup>10,28,33</sup> El estudio *Shah et.al* mostró diferencia, ya que evidenció un predominio sobre la categoría “posible” con un 46%.<sup>42</sup> Se debe tomar en cuenta que estos resultados dependen imperativamente de la secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad biológica, el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento y la eventual repetición del episodio durante la reexposición.<sup>23</sup>

## RAM según los criterios de Rawlins y Thompson

Los hallazgos de este estudio demostraron que la mayoría de las RAM eran del tipo A con un 91,3%, datos similares a los encontrados por *Salas et.al*, siendo el 93,1% tipo A.<sup>10</sup> Lo que puede deberse a que son las más comunes, ya que

provocan efecto farmacológico exagerado pero esperado a dosis terapéuticas habituales, siendo cuadros predecibles, pueden ser debidas a causas farmacéuticas, farmacocinéticas y farmacodinámicas. En relación a las RAM de tipo B en los estudios consultados y mencionados anteriormente presentan una frecuencia baja ya que estas RAM no son esperadas y no son relacionadas con dosis y respuesta farmacológica.<sup>4,5</sup>

### **RAM según gravedad**

En relación a la gravedad de las RAM los datos de este estudio reportaron que la mayoría fueron leves con 79,5%, hallazgos semejantes al estudio de *Otero-López et.al*, el cual encontró 56,7% de carácter leve.<sup>27</sup> Esta similitud se puede atribuir a la utilización de fármacos semejantes. Sin embargo se encontró discrepancia con los datos de *Salas et.al* donde la mayoría de RAM fueron moderadas con 1,5%.<sup>10</sup> Esta diferencia se puede deber a los tipos de medicamentos que fueron administrados (Linezolid, Colistina, etc.) que tienen una mayor frecuencia de RAM descritas por la literatura, con lo cual llevaría a un resultado de RAM con mucha mayor gravedad en la población a estudio.<sup>4,5</sup>

Se encontraron RAM graves como Ototoxicidad, causada por el uso prolongado y por encima del tiempo terapéutico establecido de aminoglucósidos.<sup>4</sup> Se encontró un caso sobre Necrosis Cutánea causado por Warfarina, el cual describe la literatura con una frecuencia de 0,01%.<sup>4,5</sup> Esto puede deberse a la mala utilización de los fármacos y a las características idiosincráticas de los pacientes con predisposición para desarrollar este tipo de reacciones.<sup>4,5</sup> Estos resultados son de importancia clínica por su aparición en un periodo corto de tiempo.<sup>23</sup>

### **RAM según los criterios de Schumock-Thornton y sus factores causales**

La mayoría de las RAM fueron probablemente prevenibles con un 62,7%, los cuales coinciden con el estudio de *Otero et.al* y *Berga Culleré* con 66,8% y 56,3% respectivamente.<sup>27,33</sup> La mayor frecuencia de RAM probablemente prevenibles se

puede explicar por los errores de administración de los medicamentos, la mayoría causados por la falta de conocimiento técnico, falta de actualización o por cansancio laboral e incluso por sobrecarga de trabajo para personal de enfermería y personal médico, para lo cual se deberían tomar medidas ya que esto influye en la calidad de atención al paciente y sobre todo en la seguridad del mismo. Entre los principales errores encontrados en esta investigación los más frecuentes fueron error en la administración del fármaco con el 33%. Esto difiere del estudio de *C. Lacasa et.al* donde menciona que la falta de información al paciente fue la principal causa de error con un 64,5% seguido de error en la administración de los medicamentos con 19,7%.<sup>32</sup> Lo cual puede ser explicables por lo descrito anteriormente.

### **Principales fármacos causantes de RAM**

El grupo farmacológico con mayor frecuencia de RAM fueron los antiinfecciosos con 38,2% de forma similar a *Salas et.al* 25.2% y a *Berga Culleré et.al* con 16,3%.<sup>10,33</sup> Puede deberse al mayor uso hospitalario de este grupo de fármacos. El antiinfeccioso específico causantes de mayor frecuencia RAM fue la Ceftriaxone con 18,3% de igual manera el estudio de *Munguía et.al* con 16,6%.<sup>35</sup> Esto puede ser debido a la mayor utilización de Ceftriaxone en los hospitales de Nicaragua y a su alta frecuencia de reacciones gastrointestinales.<sup>4,5</sup>

La fortaleza del estudio se debió a que esta investigación es la primera en nuestro país que se haya realizado con el método de farmacovigilancia intensiva. Es importante que las instituciones y comunidades hospitalarias implementen programas de farmacovigilancia que sean cada vez más efectivos.

## **X. CONCLUSION**

Este estudio es el primero en Nicaragua en aplicar un método de farmacovigilancia intensiva en cinco servicios hospitalarios, logrando identificar las RAM y los fármacos causantes de estas. Se demostró que la observación directa de la administración de medicamentos es un método eficaz.

El sexo femenino y los adultos mayores fueron los más afectados; el sexo femenino por el mayor número de ingresos, y los adultos mayores por el progresivo deterioro de sus aspectos farmacocinéticos.

Las RAM de mayor frecuencia fueron las gastrointestinales debido a la asociación de múltiples combinaciones de fármacos gastrolesivos, y en relación a ello se encontró que los antiinfecciosos tienen una mayor implicación en la producción de RAM, esto es causado por la mayor utilización de Ceftriaxone en los servicios objeto de estudio y a su alta frecuencia de reacciones gastrointestinales.

La evaluación de causalidad a través del algoritmo Karch-Lasagna demostró que la mayoría de las RAM son probables. Los criterios de Shumock-Thornton demostraron la alta frecuencia de errores en la medicación como falta de monitorización y error en la administración lo que clasificó a la mayoría de las RAM en probablemente prevenibles.

La mayoría de las RAM fueron de tipo A, ya que eran predecibles, dependientes de dosis y con bajas tasas de morbilidad y mortalidad. Según la gravedad predominaron las reacciones leves ya que no comprometían la vida ni impedían la administración del fármaco.

## XI. RECOMENDACIONES

1. Esta investigación ha demostrado que las RAM están presentes en la práctica clínica y que está directamente en relación a los errores de administración por parte del personal de salud, por lo cual recomendamos realizar programas de capacitación sobre las buenas prácticas de administración de medicamentos a todo el personal de enfermería para la disminución de RAM prevenibles.
2. Promover la aplicación de la normativa de notificación obligatoria de reacciones adversas, publicada por el MINSA, la cual describe que la notificación de reacciones adversas a insumos médicos 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 en su práctica diaria, y el envío de esta información a un organismo centralizador.
3. A la institución capacitar al personal de salud sobre la FV, ya que cada individuo está comprometido en la evaluación de una reacción adversa, éste debe estar calificado en su labor a través de la formación de un método que debe ser aplicado sistemáticamente en los diferentes servicios con el fin de asegurar el reporte de las RAM.
4. A próximos investigadores instamos a indagar más en este tema, que en Nicaragua no es utilizado como método de investigación pero que ofrece información invaluable y de conocimiento científico acerca de las RAM y los fármacos asociados a ellas.

**XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. World Health Organization, W.O.H. The importance of pharmacovigilance; safety monitoring of medicinal products. Geneva. 2002; 1(1): p 1-4.
2. Chaio S, Toibaro J, Valicenti P, Saidón P. Reacciones adversas medicamentosas y errores de prescripción: morbi-mortalidad. Buenos Aires, Argentina; 2013; 73 (2): p 111-118.
3. Bates DW, Spel Nathal, Cullen DJ, Burdick Elizabeth, et al. The cost of adverse drug events in Hospitalized patients. JAMA. 1997; 277(4): p 307-311.
4. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. (5ta ed.). Barcelona, España: MASSON; 2008. p
5. Brunton LL, CB. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. (12va ed.). México DF, México: McGraw Hill Interamericana; 2012.
6. World Health Organization, .W.H.O. Punto de vista: Vigilando hacia medicinas más Seguras. Geneva. 2002. 1(1): p 1-12.
7. Acción internacional por la Salud, AIS Nicaragua. [Online]. Available from: <http://www.aisnicaragua.org/download/boletines/Bol27.pdf> [Accessed 04 Mayo 2015].
8. Bermúdez, I. B, Bestard, N.R. “Farmacovigilancia Intensiva en Adultos y Pediátricos en el Hospital Provincial Clínico-Quirúrgico Saturnino Lora”. Revista Cubana. 1999; 33(2): 111-115.
9. Ministerio de Sanidad y Consumo, M.S.C, Grupo de Estudio del Proyecto IDEA. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS. 2006; 1(1): p 1-170.

10. Salas, S.G, Pérez, .M.E, Meléndez, S.G. Farmacovigilancia intensiva en el servicio de medicina interna del Hospital Regional No1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tijuana, BC. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2012; 43(4): p 55 - 68.
11. Baltodano, Y.C. Reacciones Adversas a la terapia antiretroviral en pacientes que conviven con VIH-SIDA atendidos en el Hospital Infantil de Nicaragua Manuel de Jesús Rivera en el período Enero 2005 – Enero 2012. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua. 2005 - 2012; p 1 – 67
12. Morales, RJ. Reacciones adversas medicamentosas de la terapia antirretroviral en pacientes VIH-SIDA de la clínica de infectología del HEODRA en el periodo comprendido de Enero 2009 a Diciembre 2010. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León. 2009-2010; p 1 - 95.
13. Mendiola Munguía, MJ. Farmacodermias Inducidas por Medicamentos en Pacientes Ingresados al Servicio de Medicina Interna del HEODRA. 2011; 1(1): p 1-71.
14. Ponte M; Serra A. H. Farmacovigilancia Hospitalaria Bases y fundamentos para la práctica diaria. (1ed.). España: Editorial Académica Española; 2012. p 1–83
15. Centro Nicaragüense de Farmacoepidemiología, CNicFe. Reacciones adversas y Farmacovigilancia. (1 ed.). Nicaragua: Editorial Universitaria; 2008. p 1-35
16. Lorenzo P, Moreno A. Farmacología Básica y Clínica Velásquez. (18 ed.). Madrid: Médica Panamericana; 2008
17. Katzung G, Susan BM, Anthony J. Trevor. Farmacología Básica y Clínica. (11ed.). España: LANGE; 2010.

18. Malgor LA., Valsecia M. Farmacología Médica. 2º Edición. 2000. Vol.1. Soport Available from: <http://med.unne.edu.ar/farmacology.html> [Accessed 04 Mayo 2015].
19. Rendon SP, Castrillon CC. Manual de Farmacovigilancia: Programa de Farmacovigilancia institucional. Dirección Seccional de Salud de Antioquia. 1996; p 1-31.
20. Vinay Kumar, V.K, Abul Abbas A.B, Nelson N.F, Jhon J.A. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional. (8ed.). Madrid: ELSEVIER; 2010
21. Lazarou J, Pomeranz BH. La incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados: Un meta-análisis de estudios prospectivos. JAMA. 1998; 279(15): p 1200-1205
22. Organización Mundial de la Salud, OMS. Informes técnicos. Vigilancia Farmacológica Internacional: Función del Hospital. Ginebra, Suiza.1969; 1: p 12-21.
23. Organización Panamericana de la Salud. O.P.S. Red Panamericana de Armonización de Reglamento Farmacéutica: Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington, DC. 2010; 4(4): 1-20
24. Carvajal A. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Velásquez AM, ed. Introducción a la farmacología Clínica; Barcelona: Laboratorios Menarino; 1997. p 51-63.
25. Castro I, Altamira P, Mas P, Napal V, Olalla JF, Pardo C. y Rodríguez JM. Farmacovigilancia. En: Bonal J. y Domínguez G.A, Farmacia hospitalaria. (2da. ed.) Madrid: EMISA; 1992. p 601-644.
26. Castro-Pastrana LI, Gómez-Oliván LM. Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica. Toluca: Universidad Autónoma del Estado de México; 2010. p 261-283.
27. Otero López MJ, Hernández PA, Maderuelo Fernández JA, Corro BG, Domínguez Gil A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por



- medicamentos en pacientes hospitalizados. ISMP-España. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca. 2005.
28. Calderón D. Reacciones adversas cutáneas sospechosas de ser inducidas por medicamentos en pacientes que acudieron a consulta externa del centro nacional de dermatología “Dr. Francisco J. Gómez U.” del 15 de agosto de 2004 al 15 de febrero de 2005. Managua, Nicaragua. 2004-2005.
  29. Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, Bates DW, Mike RL. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. *Am J Health Syst Pharm.* 2002; 59: p 436-46.
  30. Organización Mundial de la Salud, OMS. Comités de farmacoterapia: Guía práctica. Ginebra, Suiza. 2004; 1: p 56-72.
  31. Otero López MJ., Castaño Rodríguez B., Pérez Encinas M. Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. Barcelona, España. 2008; 32(1):38-52
  32. Lacasa C., Ayestarán A. y Coordinadoras del Estudio Multicéntrico para la Prevención de Errores de Medicación (EMOPEM). Estudio Multicéntrico español para la Prevención de Errores de Medicación. Resultados de cuatro años (2007-2011). Barcelona, España: ELSEVIER. *Farm Hosp.* 2012; 36(5):356-367.
  33. Berga Culleré C., Gorgas Torner MQ., Altimiras Ruiz J. Detección de acontecimientos adversos producidos por medicamentos durante la estancia hospitalaria. Barcelona, España. ELSEVIER. *Farm Hosp.* 2009;33(6):312-323
  34. Armijo JA., Gonzales M. Estudios de seguridad de medicamentos: Métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. Cantabria, España. <https://autismodiario.org/wp-content/uploads/2013/10/Ensayo-cl%C3%ADnico-Reacciones-adversas.pdf> [Accessed 15 September 2016].

35. Kyonen M, Folatre I. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. 2003-2009. Valdivia, Chile: Artículos de Investigación; 2015. Rev Med Chile 143: 880-886.
36. Djamila R, Etzana Veiga C, Jesus Martins J. Incidence of Adverse Drug Events in Secondary Hospital at Cabo Verde Identified Using Trigger Tools. Santiago, Cabo Verde: Pharmacovigil; 2015. 3:6 <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6887.1000183>.
37. Avila Pérez Y., Lluch Bonet A., Rodríguez Pargas A, .Farmacovigilancia intensiva de agonistas adrenérgicos empleados en la atención al paciente grave. Florida, Camagüey: 2010; Artículo Original.
38. Clasificación ATC. BOE 264: 38972, 2003 <http://www.iespana.es/inspeccion-uvmi/index516.htm> (disponible también en <http://www.boe.es/boe/dias/2003-11-04/pdfs/A38970-39019.pdf>) [Accessed: 20 de Septiembre del 2016].
39. Kanjanarant P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez- Rothi R, Segal R. Nature of preventability adverse drug events in hospitals: literatura review. Am J Health-Syst Pharm. 2003; 60: 1750-9.
40. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Prevalence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. JAMA. 1995; 274: 29-34.
41. Dirección superior del Ministerio de Salud M.I.N.S.A. Norma y Guía para la notificación obligatoria de reacciones adversas asociadas a insumos médicos. (1 ed.). Managua: MINSAs. 2012. p. 1-57
42. Shah SP, Desai MK and Dikshit RK. Analysis of Cutaneous adverse drug reactions at a tertiary care hospital-a prospective study. 2011: Benin City, Nigeria. Tropical Journal of Pharmaceutical. 10 (4):517

### XIII. ANEXOS I

#### *Instrumentos para Recolección de Datos*

#### FICHA DE DATOS

##### 1. Datos Personales

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_

##### 2. Datos de Hospitalización

Fecha de Ingreso: \_\_\_\_\_ Número de Expediente: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Fecha del diagnóstico \_\_\_\_\_

##### 3. Antecedentes Personales Patológicos

Asma	Sí __ No __	TB	Sí __ No __	Diabetes	Sí __ No __
Enf. Cardiovascular	Sí __ No __	Enfermedades Psiquiátricas	Sí __ No __	Enfermedad Tiroidea	Sí __ No __
HTA	Sí __ No __	Enfermedad Renal	Sí __ No __	EPOC	Sí __ No __
Cáncer	Sí __ No __	Alergias	Sí __ No __	Enf. Gastrointestinal	Sí __ No __

##### 4. Antecedentes Personales no Patológicos

Alcoholismo	Café	Tabaquismo	Drogas
Sí __ No __	Sí __ No __	Sí __ No __	Sí __ No __

**5. Medicación Actual**

Medicamento	Fecha de Inicio	Dosis	Vía	Intervalos	Fecha final de uso

**6. Búsqueda Sistemática:**

• Reacciones Dérmicas: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
 Describa el tipo \_\_\_\_\_

• Reacciones T. G. I.: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
 Describa el Tipo \_\_\_\_\_

• Reacciones Respiratorias: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
 Describa el tipo \_\_\_\_\_

• Reacción Cardiovascular: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
 Describa tipo \_\_\_\_\_

• Reacciones Urológicas: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
 Describa el tipo \_\_\_\_\_

• Reacciones Psiquiátricas: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
 Describa el tipo \_\_\_\_\_

• Reacciones Osteotendinosas: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
 Describa el tipo \_\_\_\_\_

• Reacciones Hepáticas: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
 Describa el tipo \_\_\_\_\_

• Otros (Ejemplo Hallazgos de laboratorios)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

• Indique los factores causales del efecto adverso

**Relacionados con la medicación**

- RAM
- Errores de medicación
  - Medicamento erróneo
  - Dosis incorrecta
  - Omisión de dosis o medicación
  - Frecuencia de administración incorrecta
  - Error de preparación o manipulación
  - Monitorización insuficiente
  - Paciente equivocado
  - Duración del tratamiento incorrecta
  - Interacción de fármacos

**Relacionados con la comunicación**

- Comunicación médico-paciente
- Comunicación enfermera-paciente
- Comunicación médico-enfermería
- Comunicación médico-médico
- Barrera idiomática
- Otro diferente a los anteriores

**Relacionados con la gestión**

- Lista de espera prolongada
- Pérdida de documentos
- Equivocación en la información sanitaria (Resultados de pruebas de otros pacientes)
- Error en la identificación del paciente
- Citación errónea
- Problemas con la historia informatizada

**Relacionados con el diagnóstico**

- Error diagnóstico
- Retraso en el diagnóstico

**Relacionados con los cuidados**

- Manejo inadecuado del paciente

**Otros**

- Otras causas

## HOJA DE NOTIFICACIÓN ESPONTANEA

(NOTA: LA IDENTIDAD DEL INFORMANTE Y DEL PACIENTE SON CONFIDENCIALES)

## Datos del Paciente

Nombres:

Ap. Paterno:

Ap. Materno:

Sexo\*:  Masculino  Femenino

Edad:

Nº Ficha:

Peso: , Kg.

Talla: , cm.

Unidad/Servicio:

Ej: Pediatría

## Descripción de la Reacción Adversa (Incluidos Datos de Laboratorios)

FECHA INICIO RAM\*:

Duración de la RAM (Días):

## DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA:

## Fármacos(s)

Recibió Fármaco Concomitante \* SI:  No:  S = Fármaco Sospechoso C = Fármaco Concomitante

Fármaco(s)	Marca® si la conoce	Dosis	Unidad	Vía de Adm.	Fecha Inicio	Fecha Tér mino	Motivo de la Prescripción	S	C
								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Tratamiento de RAM

Paciente recibió tratamiento de RAM\*:  Si  No

Describe:

¿Se suspendió el fármaco sospechoso debido a la reacción adversa? SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Se readministró el fármaco sospechoso luego de suspenderlo? SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/> ¿Apareció RAM luego de la readministración del fármaco? SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/>	<b>Resultado de RAM</b>	<b>Consecuencia de RAM</b>
	<input type="checkbox"/> Recuperado	Requirió Hospitalización SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> No Recuperado	Prolongó Hospitalización SI <input type="checkbox"/> Señalar días: No <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> En Evolución	<input type="checkbox"/> Secuelas
	<input type="checkbox"/> Muerte Fecha: _____ Causa: _____	Describir: _____

**Comentarios (E). Antecedentes Clínicos Relevantes, Patología de Base, Alergias, Exposición Previa al Fármaco y Evolución)**

Describe:

**Informado por**

Médico  Químico Farmacéutico  Enfermera  Otro (Señalar)

Nombre:

Establecimiento (Donde detecta la RAM):

Fecha de Reporte:

Dirección:

Teléfono:

E-Mail:

Fax:

Ciudad:

Reporte Inicial:  Seguimiento:

\* Completar todos los campos, si desconoce el dato señalar "desconocido".

• Hoja de notificación espontanea de reacciones adversas según OMS.

## ANEXO II

**Instrumentos de Clasificación de RAM**

**Clasificar las reacciones adversas: Según Rawlins-Thompson y su gravedad**

**RAM:** \_\_\_\_\_

Tipo de Respuesta	Tipo A	Tipo B
1. Farmacológicamente predecible		
1. Dependiente de la dosis		
1. Mortalidad		
1. Tratamiento		

### Clasificación de la OMS según gravedad de RAM

**Leve:** Síntomas que solo requieren interrupción del fármaco.

**Moderada:** Síntomas que requieren antídoto, tratamiento médico u hospitalización.

**Graves:** Síntomas que requieren mayores intervenciones médicas o posible ingreso a UCI.

**Letales:** Síntomas que ponen en riesgo la vida.

Leve	Moderada	Grave	Letal
Sí ____ No ____	Sí ____ No ____	Sí ____ No ____	Sí ____ No ____

## Clasificación según Schumock y Thornton.

**GRUPO A: 1 o más respuestas positivas el AAM se clasifica como PREVENIBLE**

	Si	No
¿Historial de alergia o reacción previa al medicamento?		
¿Medicamento no apropiado para la condición clínica del paciente?		
¿Dosis, vía o frecuencia de administración inadecuada para la edad peso o patología del paciente?		
<b>Puntaje Final</b>		

**GRUPO B: 1 o más respuestas positivas el AAM se clasifica como PROBABLEMENTE PREVENIBLE**

	Si	No
¿Necesidad de monitorización farmacocinética clínica?		
¿Reacción debida a una interacción conocida?		
¿No se administró medidas preventivas al paciente?		
¿Las medidas preventivas fueron inadecuadas y/o inapropiadas?		
<b>Puntaje Final</b>		

**GRUPO C: si todas las respuestas negativas, el AAM es NO PREVENIBLE**



### Clasificación de causalidad según Karch-Lasagna.

	Si	No	no se sabe / no disponible	Puntaje
1. ¿Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Apareció la reacción adversa después de que se administró el medicamento implicado?	+2	-1	0	
3. ¿Ocurrió mejoría de la reacción adversa cuando se suspendió el medicamento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	-1	+2	0	
6. ¿Ocurrió la reacción después de administrar placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se demostró la presencia del medicamento en los fluidos corporales en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Ocurrió variación en la gravedad de la reacción cuando se varió la dosis del medicamento?	+1	0	0	
9. ¿Ha experimentado el paciente una reacción similar en exposiciones previas al medicamento o a medicamentos similares?	+1	0	0	
10. ¿Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	
Puntaje total				
<b>Probada o definida: &gt; o = 8 puntos.</b> <b>Probable: 5 – 7 puntos.</b> <b>Posible: 1-4 puntos.</b> <b>Dudosa: 0 puntos.</b>				