

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA



Trabajo monográfico para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía

“Caracterización de reacciones adversas a los medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

Autores: Br. Enyel Alexander Rodríguez Galo  
Br. José Alfredo Rugama Cárcamo

Tutora: Catalina Altamirano Tinoco. MD; MSc.  
Profesora Asistente. Sección de Farmacología  
Departamento de Ciencias Fisiológicas  
Facultad de Ciencias Médicas  
UNAN – León

León, 20 de agosto, 2019

¡A la libertad por la Universidad!

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA



Trabajo monográfico para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía

“Caracterización de reacciones adversas a los medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

Autores: Br. Enyel Alexander Rodríguez Galo

Br. José Alfredo Rugama Cárcamo

Tutora: Catalina Altamirano Tinoco. MD; MSc.

Profesora Asistente. Sección de Farmacología

Departamento de Ciencias Fisiológicas

Facultad de Ciencias Médicas

UNAN – León

León, 20 de agosto, 2019

¡A la libertad por la Universidad!

## **DEDICATORIA**

A Darling Rivas, con quien aprendí a dar mis primeros pasos en salsa y quien me hizo crecer más allá del baile social.

- *Enyel A. Rodríguez G.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Catalina Altamirano, por su paciencia y consideración, por su labor como nuestra tutora de investigación, por compartir sus conocimientos y ser nuestra guía en la elaboración de este trabajo.

Al Dr. Efrén Castellón, por habilitarnos llevar a cabo la recolección de datos en los pacientes del Laboratorio de Bioquímica y contagiarnos su buena actitud que tiene con las personas que atiende.

A nuestros colegas y amigos que nos brindaron su tiempo y criterio personal para la revisión de este escrito. Sus comentarios y sugerencias, así como su apoyo son de mucho valor.

## RESUMEN

**Introducción:** Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) constituyen un problema de salud pública, con frecuencia prevenible, ya que la mayoría de las RAM, están ligadas al efecto farmacológico esperado del medicamento, y tienen una incidencia y gravedad que dependen de la dosis y de las características del paciente tratado.

**Objetivo general:** Caracterizar las reacciones adversas a los medicamentos de los pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua, durante los meses de enero a marzo del 2019.

**Diseño metodológico:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en pacientes hipertensos que asistieron al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. La recolección de datos se hizo a través de entrevista directa con el participante.

**Resultados:** Los 64 participantes incluidos en el estudio tenían un promedio de edad de 60 años, el 70,3% pertenece al sexo femenino. El 17,2% tenía antecedentes de RAM, principalmente tos por enalapril. Hubo un consumo de 208 medicamentos de los cuales el 42,8% (N=89) corresponde a los fármacos antihipertensivos y de ellos el 53,9% (N=48) a los ARA II. El 14% presentó al menos una RAM. 17 medicamentos fueron sospechosos de causar RAM. El 71,4% de las RAM son de tipo A, el 57,1% son de tipo leve y según su causalidad el 95,2% son posibles.

**Conclusión:** Los antihipertensivos mayormente consumidos por la población de estudio son los ARA II, seguido de los bloqueantes  $\beta$  adrenérgicos y los bloqueantes de los canales de calcio. 17 medicamentos fueron sospechosos de causar RAM. La mayoría de las RAM son leves, posibles y del tipo A.

Palabras claves: Reacciones adversas, RAM, Antihipertensivos, ARA II, Betabloqueantes.

León, 20 de Agosto del 2019

### Carta de autorización del tutor

La suscrita profesora asistente  $\frac{3}{4}$  de tiempo de la Sección de Farmacología. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Ciencias Médicas. UNAN – León y tutora del trabajo monográfico titulado: “Caracterización de reacciones adversas a los medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.” Realizado por: Br. Enyel Alexander Rodríguez Galo y el Br. José Alfredo Rugama Cárcamo, considera que dicho trabajo ha cumplido con los requisitos necesarios para ser sometido a consideración del tribunal examinador que las autoridades de la Facultad de Ciencias Médicas designen y a su vez ser defendido con excelencia por los sustentantes ante dicho tribunal como requisito para hacerse acreedores del título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Durante la realización de esta investigación los autores mostraron suficiente interés, responsabilidad y compromiso por lo que considero se encuentran aptos para la defensa exitosa de este trabajo.

Los resultados y conclusiones a los que llegan los autores son un aporte a la base de datos sobre efectos adversos producidos por medicamentos que a su vez serán útiles para el análisis multidisciplinario y contribuirán para la toma de decisiones sobre la seguridad de los tratamientos farmacológicos.

---

Dra. Catalina Altamirano Tinoco.

MSc. Farmacología Clínica y Farmacogenética

Tutora

## ÍNDICE

Introducción.....	1
Objetivos .....	3
Marco teórico.....	4
Diseño metodológico .....	22
Operacionalización de variables.....	26
Resultados y discusión.....	30
Conclusiones.....	42
Recomendaciones.....	43
Bibliografía .....	44
Anexos .....	52



## INTRODUCCIÓN

El Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico, León brinda servicios a la comunidad universitaria y a la población en general, en las áreas de química sanguínea analítica y pruebas de tamizaje que contribuyen al estudio, prevención, diagnóstico y tratamiento de los problemas de salud.

Muchas intervenciones, tanto preventivas como curativas, incluyen la utilización de un medicamento como mecanismo intermedio para obtener un objetivo de salud concreto. La elevada frecuencia de utilización de medicamentos para resolver los diferentes problemas de salud tiene que ver con los valores culturales y sociales de nuestro entorno. <sup>(1-3)</sup>

La hipertensión es un problema a nivel mundial, con una alta mortalidad y asociado a otros trastornos cardiovasculares, razón por la que se requiere administrar medicamentos de forma estricta para alcanzar un control adecuado de la enfermedad. <sup>(4-6)</sup> La aparición de reacciones adversas al tratamiento hace que los pacientes tengan que suspender el consumo de los mismos y que el profesional de la salud tenga que realizar modificaciones o incluso cambiar de medicamento para lograr el control de la enfermedad. <sup>(5,7,8)</sup>

Si bien la prescripción farmacológica es una decisión médica, otros factores como el paciente, el médico, la industria farmacéutica y el sistema sanitario influyen en los hábitos de prescripción y, por lo tanto, condicionan la forma de resolver los problemas de salud. <sup>(1)</sup>

Hasta el momento de la comercialización solo se ha comprobado la seguridad de los medicamentos a corto plazo y en un reducido número de personas cuidadosamente seleccionadas. La información obtenida en los estudios clínicos de las distintas fases hasta su aprobación por la autoridad sanitaria no es suficiente para predecir lo que pasará en la práctica clínica habitual en cuanto a la aparición de reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo, que son más factibles de detectar en la etapa de postcomercialización. <sup>(1,3,9)</sup>





“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

---

Uno de los principales elementos de los programas para mejorar la seguridad de los pacientes es tener la capacidad y la calidad de captar la información más completa posible sobre las reacciones adversas y errores de medicación, para que se pueda usar como fuente de conocimiento y sirva de base para acciones preventivas en el futuro. La experiencia demuestra que muchos efectos adversos, interacciones con alimentos u otros fármacos, y factores de riesgo no salen a la luz sino varios años después de la comercialización de un medicamento. <sup>(1,9)</sup>

Los pacientes hipertensos por lo general tienen otras enfermedades, lo que lleva al uso de múltiples medicamentos (polifarmacia), la cual se considera como el consumo de cinco o más medicamentos en un plazo de tiempo y cuya definición continúa en debate. <sup>(4,10–13)</sup>

Una reacción adversa a los medicamentos (RAM) se define como la respuesta a un fármaco que es nociva e involuntaria y que ocurre a dosis normalmente usadas para profilaxis, diagnóstico o terapia de alguna enfermedad, o para modificación de las funciones fisiológicas. <sup>(1,3,9)</sup> Ocurre hasta en un 41% de quienes usan medicamentos y constituye entre el 2,9 al 6,5% de los ingresos hospitalarios. <sup>(14–16)</sup>

El estudio de las RAM corresponde a la farmacovigilancia, disciplina encargada de la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los efectos adversos y de cualquier otro problema relacionado con el uso de los medicamentos. <sup>(3,17,18)</sup> Las conclusiones obtenidas sobre la calidad y eficacia de los medicamentos son importantes para la toma de decisiones sobre la seguridad de las terapias médicas. Sin embargo, las RAM más graves dependen fundamentalmente de las peculiaridades de la respuesta del paciente. <sup>(1,3,19)</sup>

Por lo tanto, el presente estudio pretende caracterizar las reacciones adversas a los medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua, de enero a marzo del 2019.



## OBJETIVOS

### General

Caracterizar las reacciones adversas a los medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua, durante los meses de enero a marzo del 2019.

### Específicos

1. Describir las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica.
2. Identificar los medicamentos que consumen los pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica.
3. Registrar y notificar los medicamentos sospechosos implicados en la aparición de una reacción adversa.
4. Organizar las reacciones adversas de acuerdo a la terminología para RAM de la OMS y determinar la frecuencia, tipo, causalidad y gravedad de las reacciones adversas identificadas en los pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica.



## MARCO TEÓRICO

La hipertensión arterial tiene un impacto considerable en la salud global, con 9.4 millones de muertes y 7 años de vida ajustados por discapacidad en el 2010. Tiene una prevalencia del 30% en la población general y un 70% en personas de la tercera edad. <sup>(5,6)</sup> Se encuentra asociada con una alta morbilidad, desde aumento de riesgo de accidentes cerebrovasculares, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad renal crónica, hasta enfermedad cardíaca congestiva. <sup>(5,7,8,20,21)</sup>

La terapéutica antihipertensiva ha reducido la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad. Las reacciones adversas derivadas de estos medicamentos afectan negativamente al apego del tratamiento de la hipertensión, causando que un 50% de los pacientes que han presentado dicha reacción suspendan el uso de sus medicamentos. <sup>(5,7,22)</sup> Las RAM en la mayor parte del mundo son frecuentes y en su mayoría prevenibles. En algunos países se encuentran entre las 10 causas de mortalidad. <sup>(10,23,24)</sup>

La mayor parte de los pacientes que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico son adultos mayores que presentan múltiples morbilidades, comúnmente definida como la coexistencia de dos o más afecciones crónicas de salud. La presencia de varias enfermedades crónicas aumenta la complejidad del tratamiento terapéutico tanto para los profesionales de la salud como para los pacientes, y tiene un impacto negativo en los resultados de salud. <sup>(10,25–27)</sup>

A nivel de Latinoamérica y del Caribe se considera que existe un subregistro de RAM, lo que limita determinar el alcance de sus efectos en la población, consecuencia de su subnotificación, de notificaciones de efectos adversos ya descritos y al hecho de que no toda la población recibe seguimiento médico de algún tipo. <sup>(1,3)</sup> En un estudio descriptivo sobre RAM como causa de abandono del tratamiento antihipertensivo llevado a cabo en Cuba se reportó como medicamentos responsables de eventos adversos a hidroclorotiazida (80%), clortalidona (40%) y captopril (26%). Las reacciones adversas fueron motivo de incumplimiento de terapia antihipertensiva en un 21,6% de los pacientes, las RAM más frecuentes corresponden a tos (42,3%) y



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

reacciones cutáneas (26,9%). El 92,3% de las RAM fueron leves y no se reportaron RAM graves. <sup>(2)</sup>

El estudio en las Unidades Comunitarias de Salud Familiar (UCSF) San Isidro, Berlín y UCSF El Espino, Jucuarán, ambas en el municipio de Usulután, El Salvador, reportaron que, de las 95 personas entrevistadas, el 69,5% manifestó malestar asociado con el consumo de su medicamento. <sup>(28)</sup>

El estudio de evaluación del tratamiento antihipertensivo realizado en el centro de salud Félix Pedro Picado Sutiaba - León, Nicaragua, los pacientes consumían con mayor frecuencia atenolol (53,6%), seguido por propanolol (33,16%) y captopril (22,11%). Las reacciones adversas más frecuentes fueron fatiga (60%), enfriamiento de manos y pies (32,5%) e insomnio (5%). <sup>(29)</sup>

La notificación espontánea tiene una excelente relación beneficio/costo para determinar RAM, capaz de llevarse a cabo en la práctica clínica cotidiana y en poblaciones con consideraciones especiales, como los pacientes con múltiples comorbilidades o de edad avanzada, aspectos no abarcables en las etapas iniciales de los ensayos clínicos. <sup>(1,3,21)</sup>

Las personas de la tercera edad, por cambios fisiológicos asociados a la vejez, presentan variaciones en los parámetros farmacocinéticos, entre ellos, reducción en el volumen de agua corporal total, menor flujo hepático, aclaramiento renal disminuido; así como también alteraciones en la farmacodinamia, que causan una intensificación de los efectos de algunos fármacos como ansiolíticos, antipsicóticos, diuréticos, AINEs, opioides y anticoagulantes. Además, este grupo etéreo suele presentar comorbilidades que los lleva a consumir más de un medicamento durante el día, lo cual incrementa el riesgo de presentar RAM. <sup>(1,3,4,10,15)</sup>

La polifarmacia constituye un problema en la terapéutica de los pacientes, en vista que a mayor cantidad de medicamentos administrados es mayor el riesgo que ocurra una RAM, fallas en el tratamiento o interacciones medicamentosas, lo cual afecta la eficacia y el perfil de seguridad de los medicamentos prescritos o autoadministrados en el tratamiento de la hipertensión. <sup>(3,10,16)</sup>



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

Las RAM constituyen un problema, con frecuencia prevenible, que puede llevar a daños a la salud de los pacientes y constituyen un factor importante que disminuye la adherencia al tratamiento farmacológico y, en consecuencia, lleva a un mayor riesgo de daño que afectan al corazón, cerebro, riñones y otros órganos. (2,7,29–31)

El uso de un fármaco implica la posibilidad de presentar una RAM, efecto que ocurre hasta en un 41% de quienes usan medicamentos y constituye entre el 2,9 al 6,5% de los ingresos hospitalarios. Se estima que el personal de salud detecta entre un 5 al 15% de las RAM que ocurren. (10,14–16,32)

No existe un fármaco que se encuentre exento de riesgo de causar efectos no deseados o inesperados, los cuales podrían manifestarse como una RAM. Esto último depende de diversos factores como la dosis administrada, el tiempo por el cual se administra, las características de quien lo consume (edad avanzada y comorbilidades), el índice terapéutico del fármaco y las interacciones que puede presentar con otros medicamentos. (1,3,33)

## **I - Farmacovigilancia**

Según la OMS, se define a la farmacovigilancia como la disciplina encargada de la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los efectos adversos y de cualquier otro problema relacionado con el uso de los medicamentos. (3,17,18) Las áreas de estudio se han extendido a productos hemoderivados, biológicos, hierbas, vacunas, dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros apartados. (1,3,9,10)

La implementación de la farmacovigilancia constituye un elemento clave en la detección de reacciones adversas e interacciones medicamentosas con una frecuencia de presentación considerablemente baja, no identificables en ensayos clínicos. La exposición mayor a una población con características heterogéneas y por más tiempo hace que cobre importancia particular especialmente para medicamentos recién comercializados, si bien algunos efectos desfavorables pueden pasar desapercibidos por varios años. (1,9)

El conocimiento de la calidad y efectividad de los medicamentos, así como sus reacciones adversas es importante para la toma de decisiones concernientes a la



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

seguridad de las terapias farmacológicas. Considerar la relación beneficio/riesgo del tratamiento dirigido a los pacientes en el contexto de sus enfermedades favorece su bienestar y un mejor apego al consumo de sus medicaciones. (1,3,9,14,19)

Los sistemas de farmacovigilancia en América Latina son de carácter relativamente reciente; desde la década de los noventa, 12 países han contribuido con documentación sobre la seguridad de los medicamentos. Las demás naciones se encuentran en una etapa organizativa de farmacovigilancia y por ello no se les considera oficialmente estados miembros. (1,3,9,10,17)

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomienda que los sistemas de farmacovigilancia en América Latina sean más propositivos que reactivos acerca de la seguridad de los medicamentos disponibles en el mercado. (1,9,34) El uso de métodos epidemiológicos permite compensar las limitaciones existentes en los sistemas de notificación espontánea, determinando la frecuencia de reacciones adversas atribuibles a diversos medicamentos, así como las características de éstas, en una población establecida. (1,9,17)

La efectividad de la farmacovigilancia en un país está en directa relación con la colaboración entre las actividades científicas y académicas de universidades, los profesionales de la salud, los sistemas estatales, las redes sanitarias y la difusión de los hallazgos pertinentes a la seguridad de la farmacoterapia. Una participación más activa en esta área no se limitaría a la prevención de efectos adversos o la resolución de problemas de calidad, aportaría conocimientos adicionales sobre los medicamentos en sí y sus características, aplicados a nuestra población (1,9,10)

### *Causalidad en farmacovigilancia*

La evaluación de causalidad consiste en la probabilidad de que un fármaco en particular (o los efectos de varios fármacos) puedan ser los causantes de una reacción adversa. Se puede establecer a dos niveles: a nivel de caso o casos observados en un paciente particular y a nivel de poblaciones. (1,3)

Existen varios algoritmos y escalas para realizar la evaluación, dentro de los que se pueden citar el de Naranjo y col., el de la OMS y el de Karch y Lasagna. Estos



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

algoritmos contienen una escala de probabilidad, incluyendo la secuencia temporal entre la administración de 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 readministración del medicamento sospechoso o la reexposición y la posible existencia de causas alternativas. (1,3)

La evaluación estandarizada de causalidad de RAM tiene el propósito de disminuir la ambigüedad en la interpretación de los datos entre los centros de farmacovigilancia, para limitar las conclusiones erróneas. (1,10)

*Algoritmo de causalidad de la OMS (10,15,35)*

<b>Algoritmo de causalidad de la OMS (10,15,35)</b>	
<b>Descripción</b>	<b>Categoría</b>
Evento clínico, con una relación temporal plausible a la administración del medicamento, no puede ser explicado por la enfermedad de base u otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debería ser clínicamente plausible. Debe ser definido usando un procedimiento de readministración si es necesario.	<b>Cierta</b>
Evento clínico, con una secuencia temporal razonable a la administración del medicamento, e improbable que se atribuya a la enfermedad de base u otro medicamento, tiene una respuesta razonable a la suspensión del medicamento.	<b>Probable</b>
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 del medicamento puede faltar o no ser clara.	<b>Posible</b>
Evento clínico, en el cual es esencial tener más datos para una evaluación apropiada o los datos adicionales se están examinando.	<b>Condicional</b>
Evento clínico, con una secuencia temporal a la administración del medicamento, la cual hace improbable una relación causal, y las cuales otros medicamentos, o enfermedad de base proveen una explicación plausible.	<b>Improbable</b>
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.	<b>Inclasificable</b>



- **Estrategias de recolección de datos en farmacovigilancia**

*Farmacovigilancia pasiva*

Todos los fármacos, con mayor o menor frecuencia, son capaces de producir RAM. Algunos de estos efectos se detectan durante los ensayos clínicos y otros pueden ser raros y por su baja frecuencia de aparición, requieren de una gran población expuesta a ese medicamento y por un periodo de tiempo prolongado. <sup>(9,36)</sup>

La farmacovigilancia pasiva, en especial la notificación espontánea, abarca a todos los pacientes bajo tratamiento médico, detecta reacciones adversas raras o desconocidas y se considera el sistema con mejor relación costo-efectividad y en la gran mayoría de los países es el único medio disponible para la evaluación de la seguridad de los medicamentos post-comercialización. <sup>(1,15,37)</sup>

Tiene como limitante, que no es posible estimar la incidencia, a causa de no conocerse con exactitud el numerador (número de reportes) ni el denominador (número de pacientes que reciben el tratamiento). Por su carácter voluntario, la infra notificación constituye el principal problema, así como la información incompleta, perdiendo su utilidad si no se puede recabar los datos faltantes. <sup>(1,15,37)</sup>

*Farmacovigilancia activa*

Consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos de manera sistemática, de calidad y completa, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad; especialmente cuando se necesita determinar la frecuencia de las RAM e identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos, entre otros. <sup>(1,15–18,32,37,38)</sup>

Los métodos epidemiológicos tradicionales son un componente clave en la evaluación de reacciones adversas, útiles en la obtención de datos exhaustivos sobre una población determinada. Los tipos principales corresponden a estudios de corte transversal, caso y control, así como cohorte. <sup>(1,17,37,38)</sup>





- **Términos utilizados en Farmacovigilancia**

*Acontecimiento adverso (sinónimo: evento adverso)*

Cualquier episodio médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene relación causal necesaria con ese tratamiento. Aunque se observa coincidencia en el tiempo, no se sospecha que exista relación causal. <sup>(1,9)</sup>

*Causalidad (véase también imputabilidad)*

El resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa permite determinar una categoría de causalidad. <sup>(1,3)</sup>

*Imputabilidad*

Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. Se trata de un análisis individual para una notificación dada, que no pretende estudiar el potencial de riesgo del medicamento en forma global o la importancia del riesgo inducido por el medicamento en la población. Los métodos de imputabilidad sirven para armonizar y uniformar el proceso de imputación y para permitir la reproducibilidad de un evaluador a otro. <sup>(1,39)</sup>

*Notificación*

La comunicación de una sospecha de reacción adversa a un medicamento, a un centro de farmacovigilancia. Usualmente estas notificaciones se realizan mediante los formularios de notificación de reacción adversa (tarjeta amarilla), procurando los medios necesarios en cada caso para mantener la confidencialidad de los datos. <sup>(1,37)</sup>

*Notificación espontánea*

Información sobre reacciones adversas al medicamento, obtenida mediante informe voluntario de médicos, hospitales y centros. <sup>(1,40)</sup>



### *Reacción adversa medicamentosa (sinónimo: evento adverso)*

La reacción adversa medicamentosa o evento adverso se define como una respuesta a un medicamento que es nociva e involuntaria y que ocurre a dosis normalmente usadas para profilaxis, diagnóstico o terapia de alguna enfermedad, o para modificación de las funciones fisiológicas. Se le determina como inesperada si su naturaleza o intensidad no se ajusta a la información local o no es esperable por sus características farmacológicas. (1,3,9,19)

## **II - Factores determinantes de reacciones adversas**

### *Edad*

Los extremos de la vida son bastante susceptibles a las reacciones adversas medicamentosas, particularmente por ser grupos de edad no muy extensivamente estudiados y por presentar gran variabilidad en la absorción y metabolismo de los fármacos. (33,41)

Los cambios en la masa hepática y su flujo sanguíneo causados por la edad impactan de forma importante la biodisponibilidad de los medicamentos. Las concentraciones plasmáticas de verapamilo, diltiazem, nimodipina, felodipina y nisoldipina se ven significativamente aumentada con respecto a los pacientes jóvenes. Desde un punto de vista teórico, la farmacocinética de los bloqueantes  $\beta$  adrenérgicos con importante efecto de primer paso, como metoprolol, propranolol y carvedilol estarían afectados de igual manera. (10,32,33,41–44)

Los pacientes de edad avanzada tienen mayor riesgo de caídas al consumir antihipertensivos. Los datos sobre las clases específicas son conflictivos, se ha encontrado que por lo general los diuréticos tiazídicos están más asociados a caídas que los demás grupos de antihipertensivos y que los bloqueantes  $\beta$  adrenérgicos tienen un efecto protector. (21,45–47)

### *Sexo*

Las diferencias biológicas entre el hombre y la mujer influyen sobre los fármacos. Las mujeres, en comparación al hombre, tienen menor peso y tamaño de órganos, más



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

grasa corporal y menor tasa de filtración glomerular. La enzima hepática CYP3A4 es más activa en mujeres, produciendo efectos diferentes en el metabolismo de los medicamentos. Las mujeres entre los 17 y 44 años tienden a ver a un médico o ser ingresadas a un hospital 2 veces más que los hombres. <sup>(3,33,41)</sup> En los hombres es mayor el riesgo de hipokalemia con diuréticos tiazídicos que en mujeres, dicho riesgo incrementa con la edad y las dosis. <sup>(7,48)</sup>

### *Comorbilidades*

Las enfermedades que tenga el paciente inciden en la susceptibilidad a las reacciones adversas. Una función renal y hepática disminuida por enfermedades puede predisponer a los individuos a presentar RAM, al favorecer la acumulación del fármaco y llevar a una toxicidad, sobre todo en fármacos con bajo índice terapéutico. <sup>(3,10,33,41)</sup>

En situaciones donde la función renal se encuentra disminuida, Los IECA tienen una menor excreción, por ser eliminados a través de los riñones y los diuréticos tiazídicos son menos eficaces, en el contexto de hipertensión con enfermedad renal crónica estadio IV o peor. <sup>(7,44)</sup>

La hipertensión en los adultos mayores difiere de los pacientes jóvenes, es predominantemente sistólica por la rigidez vascular y está asociada a una menor respuesta de los reflejos barorreceptores, lo que incrementa la vulnerabilidad a una hipotensión durante actividades diarias comunes. <sup>(21,49)</sup>

La insuficiencia cardíaca en pacientes hipertensos influye sobre los medicamentos que presentan considerable efecto de primer paso, por haber un flujo hepático reducido que aumenta la biodisponibilidad. Se espera un aclaramiento reducido de bisoprolol en pacientes que tienen una función renal disminuida asociada a la insuficiencia cardíaca, considerando que este medicamento se excreta por los riñones sin sufrir cambios y por metabolismo a productos farmacológicamente inactivos. Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) no se ven afectados por esta enfermedad. <sup>(7,44)</sup>

Los trastornos de depresión y ansiedad tienen una relación con la adherencia a la terapia antihipertensiva. Incluso una ansiedad o depresión leve incrementa el riesgo



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

de mal apego al tratamiento, el cual aumenta progresivamente cuanto más severa sea la depresión o la ansiedad. El uso de bloqueantes  $\beta$  adrenérgicos está asociado a una mayor severidad de manifestaciones somáticas como la fatiga. (7,50)

### *Interacciones medicamentosas*

Se define como una alteración clínicamente significativa en el efecto de un medicamento (fármaco objeto) como resultado de la administración de otro (fármaco precipitante). Aunque algunas interacciones tienen beneficio terapéutico, pueden incrementar el efecto de un medicamento, llevando a toxicidad, o inhibirlos, causando una disminución en su eficacia. (51,52)

Las interacciones medicamentosas pueden ser farmacocinéticas o farmacodinámicas; la interacción farmacocinética más común involucra el metabolismo de los fármacos, lo cual ocurre principalmente en el hígado. La inducción o inhibición de las enzimas hepáticas afecta a un medicamento determinado, aumentando o disminuyendo su biodisponibilidad y en consecuencia provocar toxicidad o menor eficacia. (51,53–55)

Las interacciones farmacodinámicas involucran cambios en los efectos de un medicamento por la presencia de otro sin alterar su farmacocinética. En ocasiones, estos mecanismos corresponden a una interferencia mutua en una diana farmacológica, por lo general son interacciones indirectas e involucran interferencia con cambios fisiológicos. (54,55)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden modificar los efectos de los diuréticos tiazídicos, causar retención de fluidos o empeorar la insuficiencia renal y el balance hidroelectrolítico. (7,56,57)

La combinación de bloqueantes  $\beta$  adrenérgicos con diltiazem o verapamilo predispone a bradicardia y bloqueos cardíacos, mientras que combinaciones con diuréticos pueden acentuar los efectos metabólicos negativos que involucran a glucosa y lípidos. (7,57–59)



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

La combinación de un bloqueador de los canales de calcio con claritromicina puede estar asociado con injuria renal aguda e hipotensión, riesgo que es mayor con dihidropiridinas. (7,51,60,61)

### *Polifarmacia*

No existe un consenso en el número umbral para definir polifarmacia. Se ha descrito como polifarmacia menor el uso de 2 a 4 medicamentos y más de 5 como polifarmacia mayor, otra descripción consta de definirse como tal a partir de los 5 medicamentos y de superar los 10 se le denomina polifarmacia excesiva. (10,62)

La polifarmacia incrementa el riesgo de RAM en un 13% para dos medicamentos, en un 58% para cinco medicamentos; de siete a más fármacos incrementan el riesgo a un 82%. (10,41) Con un mayor número de medicamentos aumenta más el riesgo de interacciones fármaco-fármaco, lo cual puede disminuir la eficacia o incrementar el riesgo de toxicidad de un medicamento. (10,41,51)

### **III - Clasificación de las reacciones adversas**

Se han propuesto diversas clasificaciones de RAM, en base a sus características diferenciales y aspectos de interés. Su propósito principal consiste en conocer si la reacción adversa observada es prevenible y las medidas posibles que podrían tomarse para evitarla. (1,3,9,33,55,63)

La clasificación de Rawlins y Thompson es una de las clasificaciones más conocidas y aceptadas. Distingue dos tipos de reacciones adversas, tomando en consideración su relación con la dosis y su carácter predictivo. (16,37)

Las reacciones de tipo A son definidas como el resultado de los efectos farmacológicos cualitativamente normales, producidos en una manera cuantitativamente anormal (exageración de la acción terapéutica). Son reversibles por medio de una reducción de dosis o el retiro del medicamento. (37,64)

Las reacciones de tipo B son definidas como cualitativamente anormales y aparentemente no relacionados con las características farmacológicas normales. Son



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

causadas por mecanismos inmunológicos y respuestas variables por la genética del paciente. <sup>(37,64)</sup>

#### *Clasificación de Rawlins y Thompson*

<b>Clasificación de Rawlins y Thompson</b>		
<b>Características</b>	<b>Tipo A</b>	<b>Tipo B</b>
<i>Dosis dependiente</i>	Usualmente muestra buena relación	No hay una relación simple
<i>Predecible en base a farmacología conocida</i>	Sí	Raramente
<i>Factores de huésped</i>	Factores genéticos puede ser importantes	Dependiente de factores de huésped
<i>Frecuencia</i>	Común	Poco comunes
<i>Severidad</i>	Variable pero usualmente leve	Variable, proporcionalmente más severa
<i>Morbimortalidad</i>	Alta morbilidad y baja mortalidad	Alta morbilidad y mortalidad
<b>Proporción en general de reacciones adversas</b>	<b>80%</b>	<b>20%</b>

Existen algunas reacciones adversas no fácilmente clasificables dentro de la categorización propuesta por Rawlins y Thompson, razón por la cual se ha anexado otro tipo de reacciones, descritas a continuación.

#### *Clasificación de Rawlins y Thompson, modificación de Aronson y Edwards <sup>(9,33,37)</sup>*

- Tipo C (chronic): Relacionada con la dosis acumulada. Tal es el caso de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis con corticoides y la discinesia por uso prolongado de antipsicóticos.
- Tipo D (delayed): Posterior al inicio del consumo del medicamento. La carcinogénesis, mutagénesis, inmunotoxicidad y teratogénesis constituyen algunos ejemplos



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

- Tipo E (end of use): Por retiro del medicamento, como en los síndromes de abstinencia y efectos rebote.
- Tipo F (failure): Falla terapéutica inesperada. Son dosis dependientes y por lo general interacciones medicamentosas están implicadas.

#### *Clasificación de las reacciones adversas por su gravedad* <sup>(1,9,37)</sup>

Son clasificaciones que determinan la magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo, pudiéndose calificar de leve, moderada o severa, según afectó o no, y en qué medida, el desarrollo de la actividad cotidiana del paciente. <sup>(1,37)</sup>

- a) Leves: Signos y síntomas tolerables que no interfieren con la actividad cotidiana del paciente.
- b) Moderadas: Interfiere con las actividades habituales sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento.
- c) Graves: Es necesario el retiro del medicamento y se precisa de un tratamiento específico, ocasiona al menos una de las siguientes situaciones:
  - Pone en peligro la vida del paciente.
  - Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
  - Es causante de incapacidad persistente o significativa.
  - Es causante de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
  - Letal, contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

#### **Terminología de Reacciones Adversas**

La terminología utilizada en el sistema nacional de farmacovigilancia para codificar las RAM es la Terminología de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud (WHO-ART, por sus siglas en inglés). Esta contiene la terminología para codificar la información clínica en relación a la terapéutica con medicamentos en términos “preferentes” de “alto nivel” que se ordenan en 30 aparatos o sistemas. <sup>(37,65)</sup> Se utiliza con el fin de codificar las RAM y permitir la comparación con notificaciones de los distintos países a nivel internacional. <sup>(39,65,66)</sup>

La codificación de las reacciones adversas se realiza de acuerdo al Diccionario de Reacciones Adversas de la OMS (WHO Adverse Reaction Dictionary)



Estructura de los términos incluidos, preferidos y de alto nivel, en la terminología WHO-ART		
Términos incluidos	Términos preferidos	Términos de alto nivel
Ansiedad	Ansiedad	Ansiedad
Temor		
Nerviosismo	Nerviosismo	
Inquietud		
Excitabilidad		

El uso de terminologías estandarizadas permite compartir datos de farmacovigilancia de distintos lugares del mundo, y de esta manera realizar mejores análisis de datos para la detección de nuevos riesgos relacionados con los medicamentos. <sup>(39,65)</sup>

### Clasificación de los medicamentos

Los medicamentos se clasifican de acuerdo al sistema de la Anatomical Therapeutical Chemical Clasification (ATC). En el sistema ATC los fármacos se clasifican según su principal indicación terapéutica, por lo tanto, se considera más de un código para un mismo principio activo, si éste se emplea en condiciones diferentes o en formas farmacéuticas diferentes, por ejemplo, el ácido acetil salicílico cuando es utilizado como analgésico tiene un código (N02BA) y cuando es utilizado como antiagregante plaquetario tiene otro código (B01AC). <sup>(37,67)</sup>

En un primer nivel incluye 14 grandes grupos de sistemas/órganos. Cada uno de estos grupos se subdivide en cuatro niveles más; el segundo y tercer nivel forman subgrupos farmacológicos y terapéuticos; el cuarto determina subgrupos terapéuticos/farmacológicos/químicos y el quinto designa a cada fármaco. <sup>(64,67)</sup> Por ejemplo, la siguiente clasificación corresponde para una combinación de irbesartán y amlodipino:

- C Cardiovascular
- C09 Agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina
- C09D Antagonista de angiotensina II, combinaciones
- C09DB Antagonista de angiotensina II y bloqueadores de los canales de calcio
- C09DB05 Irbesartán y amlodipino





## **IV – Antihipertensivos**

### **Bloqueantes $\beta$ adrenérgicos**

Sus efectos antihipertensivos son más pronunciados en la presión arterial braquial que en la presión arterial central. Estos medicamentos tienen el potencial de reducir el consumo miocárdico de oxígeno al disminuir el tono simpático y la contractilidad miocárdica, resultando en una disminución de la frecuencia cardíaca, de la resistencia vascular periférica y posteriormente de la presión arterial. A pesar que existen efectos diferentes entre bloqueantes  $\beta$  adrenérgicos sobre la rigidez arterial, estos medicamentos se consideran menos eficaces en comparación a otros antihipertensivos, particularmente en la prevención de accidentes cerebrovasculares. (49,68–71)

La mayoría de los bloqueantes  $\beta$  adrenérgicos son metabolizados por el citocromo P450, principalmente CYP2D6 y su vía de eliminación es generalmente hepática. Atenolol y nadolol son los únicos medicamentos que son excretados, sin sufrir cambios, a través de los riñones. (44,70)

*Reacciones adversas:* Bradicardia, insuficiencia cardíaca, vasoconstricción periférica, broncoespasmo, fatiga, depresión, mareo, confusión, hipoglicemia, hiperglicemia. Pesadillas, trastornos del sueño, depresión y confusión pueden estar especialmente presente en bloqueantes  $\beta$  adrenérgicos que atraviesan la barrera hematoencefálica. Los trastornos del ritmo cardíaco pueden ser agravados por estos medicamentos. (7,72,73)

### **Diuréticos**

A corto plazo ocurre un aumento de la capacitancia vascular, y una vez iniciada la diuresis, un incremento en la resistencia vascular periférica y una reducción de gasto cardíaco. Estas últimas dos respuestas se hacen manifiestas para contrarrestar la depleción inicial del volumen plasmático. En contraste, en los tratamientos a largo plazo se observa un gasto cardíaco normal, una resistencia vascular menor a la existente previa al tratamiento y un volumen plasmático que se mantiene disminuido, contribuyendo a los efectos antihipertensivos de los diuréticos. Más allá de una



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

reducción de la presión arterial, no tienen efectos sobre las propiedades intrínsecas de la pared arterial. (49,68,69)

Los diuréticos de asa sufren efectos de primer paso de diferentes formas. Solo un 20% de furosemida se metaboliza en el hígado, mientras que el 75% de torasemida es metabolizado. Los diuréticos tiazídicos se absorben bien por vía oral y se secretan sin cambios a través de los riñones y las heces. Los diuréticos ahorradores de potasio son metabolizados por el citocromo P450, a excepción de amilorida, que es secretado a través de los riñones. (70,74)

*Reacciones adversas según grupo farmacológico* (7,71–73)

- Diuréticos tiazídicos: Hiponatremia, hipokalemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipercalcemia y crisis agudas de gota, hipotensión, deshidratación, impotencia
- Diuréticos de asa: Hiponatremia, hipokalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipotensión, deshidratación, hiperuricemia y crisis aguda de gota, hiperglicemia, alcalosis metabólica, hiperlipidemia, urgencia urinaria e impotencia. Asociación con inhibidores de recaptación de serotonina incrementa el riesgo de hiponatremia severa.
- Diuréticos ahorradores de potasio: Hiperkalemia, hiponatremia, impotencia y malestares gastrointestinales, como calambres y diarrea, ginecomastia bilateral, mastodinia.

### **Bloqueantes de los canales de calcio**

Existen dos tipos de bloqueantes de los canales de calcio: derivados de las dihidropiridinas (como la nifedipina y la amlodipina) y no derivados de las dihidropiridinas (como verapamilo y diltiazem). Son capaces de disminuir la concentración del calcio libre intracelular, llevando a una contracción disminuida, vasodilatación e inhibición de la secreción de aldosterona. Estos fármacos tienen efectos beneficiosos sobre la elasticidad arterial, causando una disminución de la presión arterial central y braquial. (7,49,68–71)



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

La mayoría de estos medicamentos tienen una baja y variable biodisponibilidad oral, por un extenso metabolismo de primer paso por la isoforma CYP3A. (44,70,71)

*Reacciones adversas según grupo farmacológico* (71–73)

- Derivados de las dihidropiridinas: Mareos, cefalea, hipotensión, eritema, edema periférico, taquicardia.
- No derivados de las dihidropiridinas: Bradicardia, bloqueo atrioventricular, exacerbación de insuficiencia cardíaca, constipación (verapamilo), hipotensión, fatiga, disnea.

### **Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)**

Estos medicamentos, a como su nombre lo indica, inhiben la enzima responsable de la conversión de angiotensina I a angiotensina II. Dicha enzima se encuentra en las células endoteliales de vasos sanguíneos grandes y pequeños, capilares y vénulas, así como en las células endoteliales pulmonares. Otros mecanismos de acción involucran el incremento de la formación de bradiquininas, prostaglandinas vasodilatadoras, una reducción del estrés oxidativo y de la inflamación, causando relajación del músculo liso y reestructuración de la pared vascular. De todos los antihipertensivos, los IECA tienen los efectos beneficiosos más directos sobre la rigidez arterial, independientemente de la presión arterial media. (7,49,68–71,73)

La mayoría de estos medicamentos son profármacos convertidos por esterólisis hepática a un metabolito farmacológicamente activo, el lisinopril es una excepción por no requerir un efecto de primer paso. (70,75)

*Reacciones adversas:* Tos seca, hiperkalemia, eccema, angioedema, hipotensión, mareo, fatiga, falla renal aguda, anemia. (72,73)

### **Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)**

Antagonizan los efectos de la angiotensina II a nivel de los subreceptores para angiotensina II tipo 1 (AT<sub>1</sub>), los cuales se encuentran en alta concentración en varios tejidos, particularmente músculo liso, corazón, riñón y aorta. Son capaces de suprimir la producción de angiotensina II por vías enzimáticas alternativas, como las quimasas



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

---

y otras proteasas de tejido, que pueden tener una regulación al alta en un plazo largo de tiempo. <sup>(7,71,73)</sup>

Se ha observado una reducción de la presión arterial central y braquial, con efectos más pronunciados en la presión arterial sistólica central que en la presión sistólica braquial. Los ARA II comparten características de los IECA relacionadas a sus efectos en la rigidez vascular y además existen posibles vías alternativas involucradas. <sup>(68,69,73)</sup>

*Reacciones adversas:* hiperkalemia, eccema, angioedema, hipotensión, mareo, fatiga, falla renal aguda. <sup>(72,73)</sup>



## DISEÑO METODOLÓGICO

**Tipo de estudio:** El presente estudio es descriptivo de corte transversal.

**Área de estudio:** Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua.

**Población de estudio:** Todos los pacientes hipertensos que asistan al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico de lunes a viernes que estén tomando al menos un medicamento antihipertensivo.

**Muestra:** No se calculó muestra ya que se analizaron todos los pacientes hipertensos que fueron atendidos en el Laboratorio de Bioquímica de lunes a viernes, durante los meses de enero a marzo del 2019.

### Criterios de inclusión y exclusión

#### Inclusión

1. Pacientes hipertensos que acudan al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico entre los meses de Enero a Marzo del 2019 que consuman al menos un medicamento antihipertensivo
2. Pacientes con hipertensión primaria diagnosticada.

#### Exclusión

1. Pacientes con tratamiento sintomatológico o intermitente por hipertensión secundaria.
2. Pacientes que se rehúsen a participar.

Pacientes a quienes se les toma muestra en la planta baja del campus médico, por limitaciones físicas secundarias a enfermedades

**Fuente de información:** Primaria, se realizó una entrevista directa al paciente.

**Instrumento de recolección de datos:** Ficha de recolección de datos, estandarizada y elaborada específicamente para este estudio, la cual está estructurada de la siguiente manera:



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

---

1. Datos generales del participante: Nombre, fecha de recolección de la información, edad, sexo, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, problemas activos, estado civil, escolaridad, ocupación, procedencia, dirección.

*Antecedentes personales patológicos:* Asma, hepatopatías, epilepsia, tuberculosis, alergias, enfermedades renales, enfermedades mentales, anemias, diabetes, neoplasias, enfermedades cardíacas, otros; hospitalizaciones por hipertensión arterial, tiempo de inicio de hipertensión arterial, tiempo de inicio de tratamiento antihipertensivo.

*Antecedentes personales no patológicos:* Alcoholismo, tabaquismo, obesidad, drogas, otros.

2. Datos de los medicamentos: Nombre genérico, nombre comercial, dosis diaria, vía, fecha de inicio, fecha de finalización, motivo de la prescripción, etc.

3. Datos de la RAM: Descripción de la reacción adversa medicamentosa, reacciones adversas medicamentosas previas. Desenlace de la reacción adversa: recuperado, recuperado con secuelas, no recuperado, desconocido, requirió o prolongó hospitalización, malformación, riesgo de vida, fatal, ¿la suspensión o reducción de la dosis del medicamento sospechado causó disminución o desaparición del efecto adverso?, ¿la reexposición al fármaco generó la misma o similar reacción adversa?

4. Observaciones

Ver instrumento de recolección de la información en anexos.

Se realizó una prueba piloto en la primera semana de octubre del 2018 para validar el instrumento de recolección de datos, se entrevistó a un total de 10 pacientes. Se hizo su registro en una base de datos y se procesó con SPSS versión 22 para Windows. De los 10 pacientes 9 tenían diagnóstico de HTA y 1 no tomaba ningún medicamento. 3 de los 10 participantes que refirieron presentar una RAM (mareos) eran pacientes sin diagnóstico establecido para diabetes y el medicamento más sospechoso de RAM fue metformina autoadministrada.

**Procedimiento de recolección de la información:** Previo a la recolección de los datos se solicitó permiso para realizar esta investigación al responsable del laboratorio, todas las mañanas de lunes a viernes se le informó sobre el estudio y su objetivo a



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

---

todos los pacientes que se presentaron a realizarse exámenes de laboratorio, posteriormente se solicitó el consentimiento verbal a cada paciente presente y a cada participante del estudio, se le realizó una entrevista y se procedió a llenar la ficha de recolección de datos y la toma de signos vitales. Ante la sospecha de una RAM se le llenó la hoja de notificación de RAM del CNicFe y del MINSA de manera cuidadosa, para hacer la notificación y reporte de la RAM.

## **Fortalezas y limitaciones**

### *Fortalezas*

- Población previamente no estudiada que se realiza exámenes de laboratorio de forma espontánea o por indicación médica en atención primaria u hospitalaria.
- Captación de pacientes hipertensos que consumen medicamentos sin supervisión médica, a pesar de tener enfermedades que requieran seguimiento por personal de salud.
- Laboratorio de Bioquímica lugar propicio para realizar vigilancia de los medicamentos que consumen los asistentes y tener reporte de datos de laboratorio.

### *Limitaciones*

- Acceso a un lugar apropiado no era constante, por motivos administrativos, por lo que no se logró disponer de un espacio más privado para las entrevistas, así como la toma de peso y talla de los participantes.
- Caracterización de síntomas que podrían relacionarse con una RAM se vio limitada por la memoria de los participantes.
- Acceso a los resultados de laboratorio, eran retirados en ocasiones por los familiares quienes negaban el reporte.

**Plan de análisis:** Una vez levantada la información, se reportó las sospechas de RAM acorde a los formatos del Centro Nicaragüense de Farmacoepidemiología (CNicFe) y del MINSA, se ingresó en una base de datos elaborada para esta investigación y se procesó con SPSS versión 22 para Windows. Para las variables numéricas, como la edad, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, la presión arterial sistólica, la



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

presión arterial diastólica y la presión arterial media, se calculó mediana, desviación estándar, mínima y máxima. Para las variables nominales se calculó frecuencia. Aquellas variables nominales con variedad de respuestas posibles fueron procesadas con la función de respuesta múltiple.

Se utilizó la función de selección de casos en base a la variable “sospecha de RAM” para calcular la frecuencia de los síntomas de RAM y los medicamentos sospechosos de RAM. Para los tipos de RAM según Rawlins y Thompson modificada, la causalidad imputada y la severidad de los síntomas, se utilizó la función de selección de casos en base a las variables “sospecha de RAM por otros medicamentos” y “sospecha de RAM por antihipertensivos”. Para describir los medicamentos sospechosos de RAM con respecto a un síntoma en particular, se utilizó la función de selección de casos según las variables para cada síntoma.

Los datos se clasificaron según correspondiera: las ocupaciones según la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones (CIUO), los problemas médicos activos según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ma edición (CIE-10), los medicamentos consumidos según la Anatomical Therapeutic Chemistry (ATC) del 2019. Para la clasificación de las reacciones adversas se utilizaron diversos sistemas: los síntomas de acuerdo a la World Health Organization – Adverse Reactions Terminology (WHO-ART), los tipos de reacciones adversas según Rawlins y Thompson modificada y para causalidad y severidad se empleó la clasificación de la OMS. Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes y los resultados se presentan en tablas y gráficos.

**Consideraciones para garantizar los aspectos éticos:** Previo a la realización del estudio se solicitó permiso al responsable del Laboratorio de Bioquímica por medio de una carta, y se le solicitó a cada paciente su participación voluntaria por medio de un consentimiento informado verbal. Al finalizar la entrevista se le brindó recomendaciones sobre el uso adecuado de los medicamentos que estaba consumiendo, sobre la importancia de la notificación espontánea para reportar reacciones adversas y formas de contacto con el CNicFe y se les explicó formas de evitar y mitigar una RAM.





### OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Valor
Edad	Tiempo cronológico de vida en años cumplidos hasta el momento del ingreso al estudio.	38 a 47 (1) 48 a 57 (2) 58 a 67 (3) 68 a 77 (4) 78 a 87 (5)
Sexo	Características anatómicas y fisiológicas que diferencian a un individuo de otro	Masculino (1) Femenino (2)
Estado civil	Situación de las personas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio, que establece ciertos derechos y deberes.	Soltero/a (1) Casado/a (2) Acompañado/a (3) Divorciado/a (4) Viudo/a (5)
Escolaridad	Nivel académico que cursa un paciente en un centro de enseñanza.	Analfabeto (1) Sabe leer y escribir (2) Primaria (3) Secundaria (4) Técnico superior (5) Universitario (6)
Ocupación	Actividad laboral habitual, especialmente la que requiere habilidad manual o esfuerzo físico. Según la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones (CIUO)	Según la CIUO
Frecuencia cardíaca	Número de veces que se contrae el corazón durante un minuto	Cuantificación de latidos en 1 minuto
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones por minuto	Cuantificación de respiraciones en 1 minuto
Presión arterial	Es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos sanguíneos. Se mide en milímetros de mercurio (mmHg)	Cuantificación de la presión arterial
Problemas médicos específicos	Condiciones médicas clasificadas según la CIE-10, con el código específico para cada enfermedad	Según la CIE-10



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

Variable	Definición operacional	Valor
Problemas médicos según la CIE-10	Condiciones médicas clasificadas según los grupos de la CIE-10	<b>C00-D48</b> Tumores <b>E00-E90</b> Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas <b>G00-G99</b> Enfermedades del sistema nervioso <b>H00-H59</b> Enfermedades del ojo y sus anexos <b>H60-H95</b> Enfermedades del oído y de la apófisis mastoides <b>I00-I99</b> Enfermedades del sistema circulatorio <b>J00-J99</b> Enfermedades del sistema respiratorio <b>K00-K99</b> Enfermedades del sistema digestivo <b>L00-L99</b> Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo <b>M00-M99</b> Enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo <b>N00-N99</b> Enfermedades del sistema genitourinario
Antecedentes personales patológicos	Situaciones médicas que requirieron atención en una unidad asistencial pero no son motivo actual de seguimiento médico	Asma (1) Hepatopatías (2) Alergias (3) Enfermedades renales (4) Enfermedades mentales (5) Anemias (6) Neoplasias (7) Enfermedades cardíacas (8)
Antecedentes personales no patológicos	Se refiere a las condiciones del entorno del paciente que aumentan las probabilidades de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud	Alcoholismo (1) Tabaquismo (2) Obesidad (3) Drogas (4)



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valor</b>
Antecedentes de hospitalización por hipertensión arterial	Complicaciones o situaciones médicas relacionadas con la hipertensión arterial que necesitaron ingreso a una unidad de salud para su manejo	3 o más hospitalizaciones (1) 2 hospitalizaciones (2) 1 hospitalización (3) Ninguna (4)
Tiempo de inicio de hipertensión arterial	Tiempo expresado en años desde que el participante recibió el diagnóstico de hipertensión arterial	Menor de un año (1) 1 a 5 años (2) 6 a 11 años (3) 12 a más años (4)
Tiempo de inicio de tratamiento	Tiempo expresado en años desde que el participante recibió tratamiento médico para la hipertensión arterial	Menor de un año (1) 1 a 5 años (2) 6 a 11 años (3) 12 a más años (4)
Medicamentos consumidos según nivel 2 de la ATC	Medicamentos consumidos, acorde a los grupos determinados por la ATC 2019 en su nivel 2.	Según la ATC
Medicamentos no antihipertensivos más consumidos según los 5 grupos con la mayor frecuencia de uso	Medicamentos no antihipertensivos más consumidos, según el nivel 5 de la ATC, acorde a sus respectivos grupos determinados por la ATC 2019 en su nivel 2.	Según la ATC
Medicamentos antihipertensivos consumidos según nivel 3 de la ATC	Medicamentos antihipertensivos consumidos, acorde a los grupos determinados por la ATC 2019 en su nivel 3.	Según la ATC
Medicamentos sospechosos de causar RAM	Medicamentos sospechosos de estar relacionados con la aparición de posibles reacciones adversas, según el nivel 5 de la clasificación de la ATC 2019	Según la ATC



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

Variable	Definición operacional	Valor
Sospecha de RAM	Síntomas y signos que podrían ser consecuencia de una RAM a medicamento o medicamentos considerados sospechosos	Sí (1) No (2)
Tipo de RAM	Tipo de RAM posiblemente relacionadas a medicamentos, acorde a la clasificación de Rawlins y Thompson modificada	Tipo A (1) Tipo B (2) Tipo C (3) Tipo D (4) Tipo E (5) Tipo F (6)
Causalidad	El resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. Según algoritmo de causalidad de la OMS	Cierta (1) Probable (2) Posible (3) Condicional (4) Improbable (5) Inclasificable (6)
Gravedad	La magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo, según afectó o no, y en qué medida, el desarrollo de la actividad cotidiana del paciente. Según clasificación de RAM por su gravedad	Leve (1) Moderada (2) Grave (3)
Clasificación de los síntomas de las RAM	Clasificación de los síntomas de las RAM de acuerdo a la World Health Organization – Adverse Reactions Terminology (WHO-ART)	Ansiedad (1) Agitación (2) Fatiga (3) Dolor abdominal (4) Edema periférico (5) Hipokalemia (6) Insomnio (7) Malestar vaginal (8) Somnolencia (9) Tos (10)



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los pacientes que acuden al Laboratorio de Bioquímica constituyen una población específica, la mayor parte de ellos recibe atención médica en unidades de salud. Se entrevistaron 64 pacientes hipertensos, la mediana de edad de los participantes correspondió a 59.5 años, con una desviación estándar de 10.08, una mínima y una máxima de 38 y 80 años respectivamente. (Ver tabla 1)

**Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes hipertensos que asistieron al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero a marzo del 2019. (n= 64)**

Variables	n	%
<b>Grupos de edad en años*</b>		
38 a 47	7	10,94
48 a 57	17	26,56
58 a 67	22	34,38
68 a 77	16	25,00
78 a 87	2	3,12
<b>Sexo</b>		
Femenino	45	70,31
Masculino	19	29,69
<b>Estado civil</b>		
Soltero(a)	12	18,75
Casado(a)	36	56,25
Acompañado(a)	2	3,12
Viudo(a)	14	21,88
<b>Escolaridad</b>		
Analfabeto(a)	1	1,56
Sabe leer y escribir	6	9,38
Primaria	24	37,50
Secundaria	14	21,88
Técnico superior	2	3,12
Universitario(a)	17	26,56

\*Edad en años: mediana 59.5, máximo 80, mínimo 38; Desviación estándar: 10,08.

La mediana de la edad indica que es una población envejecida, lo que es esperado por lo general de los pacientes hipertensos, así como la coexistencia de otras morbilidades que se relacionan con la edad. (4,12,13,42)



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

La mayoría de los participantes, corresponden al sexo femenino (n=45, 70.31%), con un nivel escolar de primaria (n=24, 37.50%) y un estado civil de casado(a) (n=36, 56.25%). (Ver tabla 1). Sobre la prevalencia del sexo femenino en nuestra población, algunos autores lo atribuyen a la tendencia de las mujeres a tener mayores consciencias sobre su salud que los hombres, <sup>(57,76-78)</sup> aunque en algunos estudios no exista mucha diferencia entre ambos. <sup>(20,29,76,79)</sup>

En general, según el CIUO los participantes tienen una ocupación laboralmente no clasificable (n=30, 46.88%), ya sea ama de casa o jubilado(a) (Ver tabla 2). Por las condiciones biológicas y fisiológicas de nuestros participantes esto es de esperarse.

**Tabla 2. Ocupación de los participantes según la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones (CIUO) (n=64)**

Variable	n	%
Profesionales científicos e intelectuales	12	18,75
Personal de apoyo administrativo	1	1,56
Trabajadores de los servicios, vendedores de comercio y mercado	9	14,06
Agricultores y trabajadores calificados agropecuarios, forestales y pesqueros	5	7,81
Operadores de instalaciones y máquinas y ensambladores	4	6,25
Ocupaciones elementales	3	4,69
Laboralmente no clasificable*	30	46,88

\*Ama de casa (23) y jubilados (7)

La tabla 3, presenta los signos vitales de los participantes al momento de la entrevista. Se observó que la mediana de la frecuencia cardíaca al momento de la entrevista corresponde a 81 latidos por minuto, con una desviación estándar de 25.6, un mínimo y un máximo de 61 y 112 respectivamente. La mediana de la frecuencia respiratoria al momento de la entrevista corresponde a 16 respiraciones por minuto, con una desviación estándar de 5.65, con un mínimo y máximo de 11 y 26 respectivamente.

La mediana de la presión arterial sistólica (130 mmHg) y diastólica (80 mmHg) es sugestiva de la tendencia hacia la hipertensión sistólica aislada, frecuente de encontrar



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

en pacientes con la tendencia de edades descritos en nuestra población, por estar asociado a una mayor rigidez en las paredes arteriales. <sup>(21,49,69,72)</sup>

**Tabla 3. Signos vitales de los participantes al momento de la entrevista (n=64)**

Variable	Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Frecuencia cardíaca	81	25.6	61	112
Frecuencia respiratoria	16	5.65	11	26
Presión arterial sistólica	130	14.05	90	160
Presión arterial diastólica	80	8.88	60	100
Presión arterial media	93.3	8.84	76.67	116.67

La mediana de la presión arterial sistólica al momento de la entrevista corresponde a 130 mmHg, con una desviación estándar de 14.05, una mínima y una máxima de 90 y 160 respectivamente. La mediana de la presión arterial diastólica al momento de la entrevista corresponde a 80 mmHg, con una desviación estándar de 8.88, una mínima y una máxima de 60 y 100 respectivamente. La mediana de la presión arterial media al momento de la entrevista corresponde a 93.3 mmHg, con una desviación estándar de 8.84, una mínima y una máxima de 76.67 y 116.67 respectivamente.

Es de señalar que en base a las guías 2017 de la AHA/ACC, dos tercios de nuestros participantes no tienen un control adecuado de sus presiones arteriales. <sup>(8,80)</sup> Dichas guías recomiendan agotar las vías no farmacológicas para el control adecuado de la presión arterial antes de recurrir a medicamentos, pese a sugerir un punto de corte inferior a las guías europeas. <sup>(80)</sup> Se ha descrito que sólo un tercio de los pacientes hipertensos alcanza un control adecuado, hallazgos consistentes en otras poblaciones. <sup>(31,44,50,78,81)</sup>

El 79,69% de los participantes tenía otros problemas médicos activos además de la hipertensión arterial (n=51). El número total de problemas médicos aparte de la hipertensión arterial fue de 69. Los problemas más comunes corresponden a las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (33,33%), seguidas de enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo (21,74%) y las enfermedades del sistema circulatorio (18,84%) (Ver tabla 4). De cada grupo respectivo de problemas, la diabetes mellitus no insulino dependiente (n=16, 20.8%),



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

la enfermedad renal hipertensiva sin insuficiencia renal (n=5, 6.5%) y la artrosis primaria generalizada (n=5, 6.5%) fueron las más prevalentes (ver tabla 5 en anexos).

**Tabla 4. Problemas médicos de los participantes aparte del diagnóstico de HTA, según la CIE-10 (n=69)**

Variable	n	%
C00-D48 Tumores	1	1,45
E00-E90 Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	23	33,33
G00-G99 Enfermedades del sistema nervioso	1	1,45
H00-H59 Enfermedades del ojo y sus anexos	1	1,45
H60-H95 Enfermedades del oído y de la apófisis mastoides	1	1,45
I00-I99 Enfermedades del sistema circulatorio	13	18,84
J00-J99 Enfermedades del sistema respiratorio	3	4,35
K00-K99 Enfermedades del sistema digestivo	7	10,14
L00-L99 Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	2	2,90
M00-M99 Enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo	15	21,74
N00-N99 Enfermedades del sistema genitourinario	2	2,90

El 84.4% (n=54) de los participantes tenía al menos un antecedente personal patológico, las enfermedades renales fueron las más prevalentes (n=28, 43.8%), seguido de las enfermedades mentales (n=17, 26.6%) y de las alergias (n=16, 25%). El 51.6% (n=33) de los participantes refirió al menos un antecedente no patológico, la obesidad fue la más prevalente (n=16, 25%) (Ver tabla 6).

La asistencia de pacientes durante el período de estudio se vio afectada por cambios relacionados con el acceso del transporte público al Campus Médico, esto implica que los pacientes con dificultad para desplazarse o con un estado de salud más deteriorado probablemente no hayan asistido a hacerse exámenes de laboratorio en este servicio. La información, por depender únicamente de una fuente primaria, pueden verse afectada por la memoria de los pacientes. Esto implica que algunos síntomas posiblemente relacionados con una RAM pudieron haber ocurrido hace tiempo o ser





subestimados y por ende lo que recuerda el participante del evento no sea tan sustancial.

**Tabla 6. Antecedentes personales patológicos y no patológicos de los participantes del estudio.**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Antecedentes personales patológicos</b>		
Sí	54	84.4
No	10	15.6
<b>Antecedentes de:</b>		
Asma	7	10.9
Hepatopatías	14	21.9
Alergias	16	25.0
Enfermedades renales	28	43.8
Enfermedades mentales	17	26.6
Anemia	9	14.1
Neoplasias	4	6.3
Enfermedades cardíacas	12	18.8
<b>Antecedentes personales no patológicos</b>		
Sí	33	51.6
No	31	48.4
<b>Antecedentes de:</b>		
Alcoholismo	4	6.3
Tabaquismo	4	6.3
Obesidad	16	25.0
Drogas	2	3.1

Inicialmente se tenía previsto la captación de los exámenes de laboratorio de los pacientes, que son entregados por la tarde, esto con la finalidad de identificar posibles RAM tardías, pero se vio dificultado por retiros previo a la hora acordada durante la entrevista, por proceder de otro municipio, el retiro de exámenes por un familiar que no estuvo durante la entrevista en la mañana y que no pudo reconocer a los investigadores o posible omisión del participante de comentar sobre lo acordado a quien retiraría los resultados de sus exámenes.

Sobre los antecedentes relacionados con la hipertensión arterial, la mayoría de los participantes no ha sido hospitalizado por complicaciones asociadas a esta



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

enfermedad (n=38, 59.4%). En general, nuestra población tiene entre 1 a 5 años desde que se le estableció el diagnóstico de hipertensión arterial (n=29, 45.3%) y desde entonces han estado bajo tratamiento médico (n=30, 46.9%) (Ver tabla 7).

**Tabla 7. Antecedentes relacionados con la hipertensión arterial (n=64)**

Variable	n	%
<b>Hospitalización por hipertensión arterial</b>		
Sí	26	40.6
No	38	59.4
3 o más hospitalizaciones	7	10.9
2 hospitalizaciones	14	21.9
1 hospitalización	5	7.8
<b>Tiempo de inicio de hipertensión arterial</b>		
Menor de un año	4	6.3
1 a 5 años	29	45.3
6 a 10 años	10	15.6
11 a más años	21	32.8
<b>Tiempo de inicio de tratamiento</b>		
Menor de un año	4	6.3
1 a 5 años	30	46.9
6 a 10 años	10	15.6
11 a más años	20	31.3

208 medicamentos eran consumidos por los participantes del estudio, el 57.21% correspondía a medicamentos que no eran para el tratamiento de la hipertensión arterial. El grupo de antihipertensivos más consumidos corresponde a los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), (n=48, 53.93%), seguido por los bloqueantes  $\beta$  adrenérgicos y los bloqueantes de los canales de calcio (ambos n=13, 14.61%). (Ver tabla 8).

Los fármacos utilizados varían acorde a la población estudiada, las prescripciones en general se inclinan más por los ARA II que por los Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) y los bloqueantes  $\beta$  adrenérgicos. <sup>(5,13,20,29,82)</sup> Consideramos que la preferencia hacia los ARA II por sobre los IECA se debe a que nuestra población recibe atención médica en diversos niveles, públicos y privados, así



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

como el tener antecedentes de RAM por antihipertensivos (n=11, 17,2%) y reacciones adversas a los IECA, especialmente los por el uso de enalapril (n=9, 81,8%).

**Tabla 8. Medicamentos consumidos por los participantes del estudio (n=208)**

Variable	n	%
<b>Medicamentos</b>		
No antihipertensivos	119	57.21
Antihipertensivos	89	42.79
<b>Grupos de antihipertensivos</b>		
ARA II	48	53.93
Bloqueantes $\beta$ adrenérgicos	13	14.61
Bloqueantes de los canales de calcio	13	14.61
IECA	10	11.24
Diuréticos	5	5.62

La tabla 9 (Ver en anexos) presenta los medicamentos consumidos, según nivel 2 de la ATC. Los más consumidos corresponden a los que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (n=58, 28.6%), seguido de los agentes antitrombóticos (n=15, 7.4%), los medicamentos usados en diabetes (n=14, 6.9%), los agentes betabloqueantes y los bloqueadores de los canales de calcio (ambos n=13, 6.4%) y los preparados antianémicos (n=12, 5.9%).

Entre los medicamentos no antihipertensivos más consumidos, según los grupos con la mayor frecuencia de uso, el omeprazol fue el único medicamento consumido de los medicamentos para trastornos relacionados con el ácido gástrico (n=10, 4.9%), la metformina fue la más frecuente de los medicamentos usados para diabetes (n=6, 2.9%), el ácido acetil salicílico de los agentes antitrombóticos (n=12, 5.8%), el sulfato ferroso de los preparados antianémicos (n=4, 1.9%) y ketoprofeno y glucosamina de los antiinflamatorios y antirreumáticos, respectivamente (ambos n=2, 1%) (Ver tabla 10).

La tabla 11 presenta los medicamentos antihipertensivos consumidos, según nivel 3 de la ATC. El grupo con mayor uso corresponde a los bloqueantes de receptores de angiotensina II (BRA), monofármacos (n=46, 52.3%), seguido de los bloqueantes



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

selectivos del canal de calcio con efectos principalmente vasculares (n=14, 15.9%) y los betabloqueantes (n=13, 14.8%).

**Tabla 10. Medicamentos no antihipertensivos más consumidos, según los 5 grupos con la mayor frecuencia de uso**

Variable	n	%
A02 Medicamentos para trastornos relacionados con el ácido gástrico		
A02BC01 Omeprazol	10	4.9
A10 Medicamentos usados en diabetes		
A10AB Insulina	4	1.9
A10BA02 Metformina	6	2.9
A10BB01 Glibenclamida	4	1.9
A10DB02 Metformina y sulfoniurea	1	0.5
B01 Agentes antitrombóticos		
B01AC04 Clopidogrel	4	1.9
B01AC06 Ácido acetil salicílico	12	5.8
B03 Preparado antianémicos		
B03AA07 Sulfato ferroso	4	1.9
B03AD03 Hierro en combinación con ácido fólico	3	1.5
B03BA03 Hidroxocobalamina	2	1.0
B03BB01 Ácido fólico	3	1.5
M01 Antiinflamatorios y antirreumáticos		
M01AE01 Ibuprofeno	1	0.5
M01AE03 Ketoprofeno	2	1.0
M01AX05 Glucosamina	2	1.0
M01AX26 Antirreumático, insaponificables	1	0.5

**Tabla 11. Medicamentos antihipertensivos consumidos, según nivel 3 de la ATC**

Variable	n	%
C03A Diuréticos de techo bajo, tiazidas	2	2.3
C03C Diuréticos de techo alto	2	2.3
C07A Betabloqueantes	13	14.8
C08C Bloqueantes selectivos del canal de calcio con efectos principalmente vasculares	14	15.9
C09A Inhibidores ECA, monofármacos	10	11.4
C09C Bloqueantes de receptores de angiotensina II (BRA), monofármacos	46	52.3
C09D Bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRA), combinaciones	1	1.1



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

Entre los medicamentos antihipertensivos más consumidos, según los grupos con la mayor frecuencia de uso, el atenolol ocupa el primer lugar de los betabloqueantes (n=7, 8%), la nifedipina de los bloqueantes selectivos del canal de calcio con efectos principalmente vasculares (n=9, 10.2%) y losartán de los bloqueantes de receptores de angiotensina II (BRA) monofármacos (n=33, 37.5%) (Ver tabla 12).

**Tabla 12. Los medicamentos antihipertensivos más consumidos, según los 3 grupos con la mayor frecuencia de uso**

Variable	n	%
C07A Betabloqueantes		
C07AA05 Propranolol	1	1.1
C07AB02 Metoprolol	1	1.1
C07AB03 Atenolol	7	8.0
C07AB07 Bisoprolol	2	2.3
C07AB12 Nebivolol	1	1.1
C07AG02 Carvedilol	1	1.1
C08C Bloqueantes selectivos del canal de calcio con efectos principalmente vasculares		
C08CA01 Amlodipina	5	5.7
C08CA05 Nifedipina	9	10.2
C09C Bloqueantes de receptores de angiotensina II (BRA), monofármacos		
C09CA01 Losartán	33	37.5
C09CA04 Irbesartán	13	14.8

La tabla 13, presenta los 17 medicamentos sospechosos de causar una RAM. De los medicamentos, amlodipina e irbesartán tuvieron la mayor frecuencia de sospecha (ambos n=3, 14.3%). Del total de medicamentos consumidos (n= 208), sólo el 8.17% (n=17) de los medicamentos fueron sospechosos de causar una RAM.

Se ha descrito que los reportes de RAM relacionados con ARA II son poco frecuentes, en vista del buen perfil de seguridad que tiene este grupo de medicamentos. <sup>(5)</sup> Consideramos que la alta frecuencia de uso de los ARA II, así como el consumo concomitante de otros medicamentos que podrían haber causado una RAM en particular, podría explicar la mayor frecuencia de sospechas para irbesartán. Los reportes de RAM donde se sospecha de amlodipina han descrito el edema de

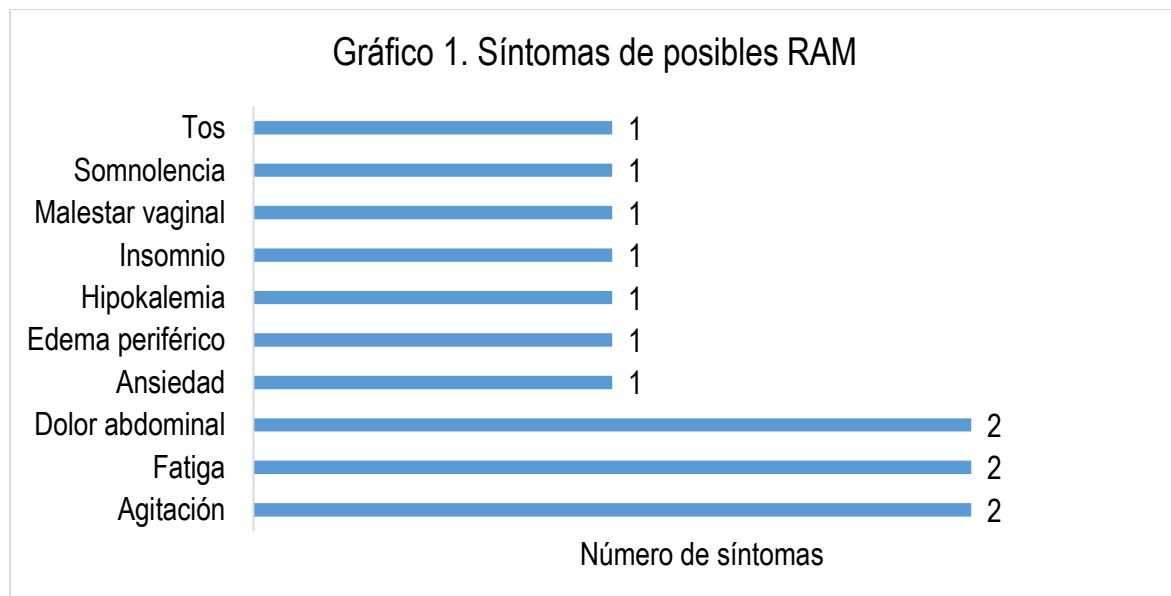


miembros inferiores, sedación y dolor abdominal como los problemas más frecuentes, y estos síntomas coinciden con nuestros hallazgos. <sup>(76)</sup>

**Tabla 13. Medicamentos sospechosos de causar RAM**

Variable	n	%
A10AB Insulina	1	4.8
C07AB02 Metoprolol	1	4.8
C07AB07 Bisoprolol	1	4.8
C07AG02 Carvedilol	1	4.8
C08CA01 Amlodipina	3	14.3
C08CA05 Nifedipina	1	4.8
C09AA02 Enalapril	1	4.8
C09CA01 Losartán	1	4.8
C09CA04 Irbesartán	3	14.3
G03CA57 Estrógenos conjugados	1	4.8
N02AX02 Tramadol	1	4.8
N02BB02 Metamizol	1	4.8
N02BE01 Paracetamol	1	4.8
N03AE01 Clonazepam	1	4.8
N03AX16 Pregabalina	1	4.8
N05BA06 Lorazepam	1	4.8
P01BA02 Hidroxicloroquina	1	4.8

El gráfico 1, muestra los síntomas de posibles RAM que se presentaron en los participantes del estudio. Los síntomas más frecuentes corresponden a agitación, fatiga y dolor abdominal (n=2).





“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

La tabla 14, presenta los síntomas de posibles RAM (n=13) y los medicamentos sospechosos de desencadenarlas, según la ATC y la WHO-ART. (Ver en anexos)

En 9 participantes se presentó al menos una RAM. La prevalencia de las RAM corresponde a 14,06% (n=9). El total de sospechas de RAM fue de 20.3% (n=13) los medicamentos no antihipertensivos fueron considerados sospechosos de desencadenarlas en un 12.5% (n=8), los medicamentos antihipertensivos fueron considerados sospechosos de causar RAM en un 7.81% (n=5). (Ver tabla 15).

**Tabla 15. Sospecha de reacciones adversas medicamentosas (n=64)**

Variable	n	%
Presencia de RAM		
Sí	13	20.3
No	51	79.7
RAM por medicamentos no antihipertensivos	8	12.5
RAM por antihipertensivos	5	7.81

La prevalencia de las RAM encontradas corresponde al porcentaje en otros estudios que varía, entre el 10 - 20%, en base a las características de la población y servicios donde se llevaron a cabo, encontrándose una prevalencia de hasta 34% en unidades de cuidados intensivos cardiológicos. <sup>(2,29,77,83)</sup>

De acuerdo a la clasificación de Rawlins y Thompson modificada, los tipos de RAM más frecuentes son las tipo A (n=15, 71,4%), que dependen de la dosis, son predecibles, frecuentes, usualmente leves, con alta morbilidad pero baja mortalidad, seguidas por las RAM de tipo E (n=5, 23,8%), que son debidas al retiro del medicamento, como en los síndromes de abstinencia y efectos rebote. (Ver tabla 16).

La causalidad de RAM más frecuente corresponde a posible (n=20, 95,2%), que corresponde a todo evento clínico, con una secuencia temporal razonable a la administración del medicamento, que podría ser explicado por la enfermedad de base u otro medicamento. Se seleccionó esta clasificación por las circunstancias de la entrevista, ya que era frecuente que el participante fuese de otro municipio, llevara su control médico en el centro de salud pero también en consulta privada o sólo asistiera espontáneamente esa ocasión. En cuanto a la gravedad de las RAM, la más frecuente



“Caracterización de Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes hipertensos que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019.”

es la categoría de leve (n=12, 57,1) que son los signos y síntomas tolerables que no interfieren con la actividad cotidiana del paciente (Ver tabla 16).

**Tabla 16. Clasificación de las RAM de los pacientes hipertensos que asisten al laboratorio de Bioquímica. León, Nicaragua. Enero – marzo 2019**

Nº	Medicamento sospechoso	RAM	Clasificación según Rawlins y Thompson modificada	Clasificación de RAM por su gravedad	Algoritmo de causalidad de la OMS
1	<b>Estrógenos conjugados</b>	Malestar vaginal	Tipo B	Moderada	Probable
2	<b>Tramadol</b>	Dolor abdominal	Tipo A	Leve	Posible
	<b>Pregabalina</b>	Dolor abdominal	Tipo A	Leve	Posible
	<b>Hidroxicloroquina</b>	Dolor abdominal	Tipo A	Leve	Posible
	<b>Irbesartán</b>	Dolor abdominal	Tipo A	Leve	Posible
3	<b>Clonazepam</b>	Agitación	Tipo E	Moderada	Posible
		Fatiga	Tipo E	Moderada	Posible
4	<b>Lorazepam</b>	Agitación	Tipo E	Moderada	Posible
		Ansiedad	Tipo E	Moderada	Posible
		Insomnio	Tipo E	Moderada	Posible
5	<b>Amlodipina</b>	Dolor abdominal	Tipo A	Leve	Posible
	<b>Irbesartán</b>	Dolor abdominal	Tipo A	Leve	Posible
	<b>Metamizol</b>	Dolor abdominal	Tipo A	Leve	Posible
	<b>Paracetamol</b>	Dolor abdominal	Tipo A	Leve	Posible
6	<b>Metoprolol</b>	Edema periférico	Tipo A	Moderada	Posible
	<b>Amlodipina</b>	Edema periférico	Tipo A	Leve	Posible
7	<b>Enalapril</b>	Tos	Tipo A	Leve	Posible
8	<b>Bisoprolol</b>	Somnolencia	Tipo A	Leve	Posible
		Fatiga	Tipo A	Leve	Posible
9	<b>Insulina</b>	Hipokalemia	Tipo A	Grave	Posible
	<b>Nifedipina</b>	Hipokalemia	Tipo A	Grave	Posible





## CONCLUSIONES

Las reacciones adversas medicamentosas son un problema frecuente que necesita ser periódicamente investigado, particularmente en pacientes que tienen características que los pone en riesgo de presentarlas. Dada la magnitud de este problema, es importante realizar la búsqueda, identificación, notificación, evaluación y comunicación sobre RAM que logre un impacto positivo en las tendencias de prescripción, como se comentó en nuestra población acerca de la mayor frecuencia de consumo de ARA II por haber presentado previamente alguna RAM a los IECA.

- Los antihipertensivos mayormente consumidos son los ARA II seguido de los bloqueantes  $\beta$  adrenérgicos y los bloqueantes de los canales de calcio.
- 17 medicamentos fueron sospechosos de causar RAM.
- El 14% de los pacientes hipertensos que acuden al laboratorio de Bioquímica experimentaron al menos una reacción adversa.0020
- Según la gravedad la mayoría de las RAM son leves.
- De acuerdo a la clasificación de Rawlins y Thompson modificada la mayoría son de tipo A, esperadas y prevenibles.
- De acuerdo al algoritmo de causalidad de la OMS, la mayoría de las RAM son posibles.

Los resultados obtenidos han contribuido a realizar la detección de las RAM, hacer más sencilla su sospecha, identificación, diagnóstico y notificación a nivel local.



## RECOMENDACIONES

Es imprescindible prescribir la menor cantidad de medicamentos que sean necesarios, dado que la hipertensión es más frecuente en edades mayores y ambas situaciones están relacionados con la presencia de múltiples enfermedades. Es de considerar también que, a mayor cantidad de medicamentos, más difícil será para el paciente apegarse al tratamiento.

Al momento de iniciar tratamiento con medicamentos, siempre hay que considerar la relación beneficio/riesgo de estos, en el contexto de la situación clínica del paciente. Hay que tomar en cuenta la variabilidad de la respuesta al tratamiento farmacológico, consecuencia de cambios en el metabolismo asociados a la edad o a las enfermedades, así como las potenciales interacciones fármaco-fármaco que puedan ocurrir.

Notificar las sospechas de reacciones adversas medicamentosas es un hábito que contribuye a conocer mejor la tolerabilidad de los pacientes a los medicamentos, información de valor para orientar las prescripciones más adecuadas. Consideramos que facilitar la elaboración de los reportes de sospecha, así como recordar la importancia de la farmacovigilancia, es vital para la seguridad del consumo de medicamentos. Llevar a cabo más investigaciones de farmacovigilancia es una metodología que compensaría la infrecuencia del reporte de sospechas de reacciones adversas.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Panamericana de la salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red PARF Documento Técnico No. 5. Washington. 2010. 78 p.
2. García Milián JA, Carbonell LA, López Puig P, Yera Alós I, Ruiz Salvador AK, Blanco Hernández N. Reacciones adversas a medicamentos como causa de abandono del tratamiento farmacológico en hipertensos. *Rev Cuba Med Gen Integr.* 2009;25(1):1–10.
3. Herrera R, Alesso C-L. Farmacovigilancia hacia una seguridad en el uso de medicamentos. 2012. 329 p.
4. Izumi S, Manabu A. Polypharmacy and adverse drug reactions in Japanese elderly taking antihypertensives : a retrospective database study. *Drug Healthc Patient Saf.* 2013;143–50.
5. Olowofela AO, Isah AO. A profile of adverse effects of antihypertensive medicines in a tertiary care clinic in Nigeria. *Ann Afr Med.* 2017;16(3):114–9.
6. Wenzel UO, Bode M, Köhl J, Ehmke H. A pathogenic role of complement in arterial hypertension and hypertensive end organ damage. *Am J Physiol Circ Physiol.* el 16 de diciembre de 2016;312(3):H349–54.
7. Dharmarajan TS, Dharmarajan L. Tolerability of Antihypertensive Medications in Older Adults. *Drugs Aging.* 2015;32(10):773–96.
8. Cifu AS, Davis AM. Prevention , Detection , Evaluation , and Management of High Blood Pressure in Adults. 2017;9–11.
9. Calderón Ospina CA, Urbina A. La farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia. (Spanish). *Pharmacovigil last 10 years Updat concepts Classif Achiev challenges Futur Colomb.* 2011;24(1):53–66.
10. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):1–10.
11. Galindo-Ocaña J, Gil-Navarro M V., García-Morillo JS, Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Ortiz-Camuñez MA. Interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos. *Rev Clin Esp.* 2010;210(6):270–8.



12. Martínez Soto F. Prescripción de antihipertensivos en pacientes hipertensos. Rev Inf Científica; Vol 68, No 4.
13. Plá García A, Dra Miriam Gloria Elizalde Gálvez I, Evelio Cárdenas Frieria I, Juan Carlos Solares Carreño I, Lic Blanca Nieves Nieves Sardiñas I Policlínico René Vallejos Ortiz Matanzas II. The usage of anti-hypertensive drugs in the municipality of Jovellanos, province of Matanzas. :517–29.
14. Giraldo Giraldo C, Machado Alba J. Farmaco Vigilancia de interaccion medicamentosas en pacientes afiliados al sistema de salud de colombia. Investig Andin. 2011;13(22):151–61.
15. Arroyo Monterrosa C. Arroyo Monterrosa C. B. - Caracterización de RAM.pdf. Ciencias e innovación en salud. 2015;
16. Srinivasan R, Ramya G. Adverse Drug Reaction-Causality Assessment. Int J Res Pharm Chem. 2011;1(3):606–12.
17. Roldán J. Farmacovigilancia: Datos Sobre El Estado Actual De Esta Disciplina En Chile. Rev Médica Clínica Las Condes. 2016;27(5):585–93.
18. Chaio S, Toibaro J, Valicenti P, Saidón P. Reacciones adversas medicamentosas y errores de prescripcion: Morbi-mortalidad. Med. 2013;73(2):111–8.
19. Rosete Reyes A. Farmacovigilancia en instituciones de salud. Rev Invest Med Sur Mex, Julio-Septiembre. 2011;18(3):102–10.
20. Bramlage CP, Nasiri-Sarvi M, Minguet J, Bramlage P, Müller GA. Characterization and history of arterial hypertension leading to inpatient treatment. BMC Res Notes. 2016;9(1):480.
21. Butt DA, Harvey PJ. Benefits and risks of antihypertensive medications in the elderly. J Intern Med. 2015;278(6):599–626.
22. Duarte-Silva D, Figueiras A, Herdeiro MT, Rodrigues AT, Branco FS, Polónia J, et al. PERSYVE - Design and validation of a questionnaire about adverse effects of antihypertensive drugs. Cent Investig y Publicaones Farm. 2014;12(2):1–7.
23. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. Arch Dis Child. 2009;94(9):724–8.



24. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: A prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4(2).
25. Ponte ML, Ragusa M, Armenteros C, Wachs A. Relevancia de la farmacovigilancia clínica en la práctica médica actual. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(1):35–8.
26. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, Adverse Drug Reactions, and Geriatric Syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):173–86.
27. Amado-Tineo J, Vásquez-Alva R, Rojas-Moya C, Oscanoa-Espinoza T. Reacción adversa a medicamentos como causa de hospitalización de emergencia de adultos mayores. *Acta Médica Peru*. 2014;31(4):228–33.
28. Chávez Parada AA, Del Cid Alemán JE. Factores que inciden en la persistencia de los estados hipertensivos en los pacientes de 35-80 años de edad que se encuentran bajo tratamiento médico en el Cantón El Espino, De Jucuarán y Cantón San Isidro de Berlín, Municipio de Usulután, período de Agos. Universidad de El Salvador Facultad multidisciplinaria de Oriente; 2013.
29. Flores Areas MM, López Quiroz ME. Evaluación del tratamiento utilizado en pacientes hipertensos entre las edades de 40-70 años atendidos en el Centro de Salud Félix Pedro Picado, Sutiaba, en el periodo Septiembre-Noviembre 2013. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua UNAN-León Facultad de Ciencias Químicas; 2013.
30. Rossi GP, Ceolotto G, Caroccia B, Lenzini L. Genetic screening in arterial hypertension. Vol. 13, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 289–98.
31. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011;29(3):610–8.
32. Cháves M. Caracterización de reacciones adversas a medicamentos en adultos mayores de 44 años en Bogotá, D.C., enero - diciembre de 2012. *Biomédica (Colombia)*. 2014;35(1):34–42.



33. Kaufman G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting. *Nurs Stand*. 2016;30(50):53–63.
34. Sánchez I, Amador C, Plaza JC, Correa G, Amador Carrasco RA. Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Rev Med Chil*. 2014;142(8):998–1005.
35. Kyonen M, Folatre I, Lagos X, Vargas S. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). 2003-2009. *Rev Med Chil*. 2015;143(7):880–6.
36. Muñoz Santos L, Jiménez López G, Alfonso Orta I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. Univesidad Matanzas, Cuba. 2018;44(1).
37. Valsecia M. Farmacovigilancia y Mecanismos de Reacciones Adversas a Medicamentos [Internet]. Disponible en: [http://www.academia.edu/29786398/capitulo\\_13\\_farmacovigilancia\\_y\\_mecanismos\\_de\\_reacciones\\_adversas\\_a\\_medicamentos](http://www.academia.edu/29786398/capitulo_13_farmacovigilancia_y_mecanismos_de_reacciones_adversas_a_medicamentos)
38. Gonzales G, Korzewycz N, Beragua R. ¿ Qué es la Farmacovigilancia y a quiénes compete ? 2004;7:162–3.
39. Ministerio de Salud Argentina. Guía de buenas prácticas de farmacovigilancia. 2009.
40. García Cereza G. Notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos en el hospital: identificación de obstáculos y análisis de una intervención de mejora. Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia; 2015.
41. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J*. 2014;22(2):83–94.
42. Anathhanam S, Powis RA, Cracknell AL, Robson J. Impact of prescribed medications on patient safety in older people. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;3(4):165–74.



43. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. 2010;571–84.
44. Höcht C, Bertera FM, Mayer MA, Taira CA. Issues in drug metabolism of major antihypertensive drugs:  $\beta$ -blockers, calcium channel antagonists and angiotensin receptor blockers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(2):199–211.
45. Gribbin J, Hubbard R, Gladman JRF, Smith C, Lewis S. Risk of falls associated with antihypertensive medication: population-based case–control study. *Age Ageing.* el 21 de julio de 2010;39(5):592–7.
46. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. The consumption of two or more fall risk-increasing drugs rather than polypharmacy is associated with falls. *Geriatr Gerontol Int.* el 1 de marzo de 2017;17(3):463–70.
47. de Vries M, Seppala LJ, Daams JG, van de Glind EMM, Masud T, van der Velde N, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *J Am Med Dir Assoc.* el 1 de abril de 2018;19(4):371.e1-371.e9.
48. Rodenburg EM, Visser LE, Hoorn EJ, Ruiter R, Lous JJ, Hofman A, et al. Thiazides and the risk of hypokalemia in the general population. *J Hypertens.* 2014;32(10).
49. Rubio-Ruiz ME, Pérez-Torres I, Soto ME, Pastelín G, Guarner-Lans V. Aging in blood vessels. Medicinal agents FOR systemic arterial hypertension in the elderly. Vol. 18, *Ageing Research Reviews.* Elsevier B.V.; 2014. p. 132–47.
50. Bautista LE, Vera-Cala LM, Colombo C, Smith P. Symptoms of depression and anxiety and adherence to antihypertensive medication. *Am J Hypertens.* el 1 de abril de 2012;25(4):505–11.
51. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: A review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9(6):364–77.
52. Cascorbi I. Drug Interactions - Principes, examples and clinical consequences. Vol. 109, *Deutsches Arzteblatt International.* 2012. p. 546–56.



53. Tari L, Anwar S, Liang S, Cai J, Baral C. Discovering drug-drug interactions: A text-mining and reasoning approach based on properties of drug metabolism. *Bioinformatics*. 2010;26(18):547–53.
54. Jia J, Zhu F, Ma X, Cao ZW, Li YX, Chen YZ. Mechanisms of drug combinations: Interaction and network perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(2):111–28.
55. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(1):83–94.
56. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs. Vol. 11, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015. p. 1061–75.
57. Venturini CD, Engroff P, Ely LS, Zago LF de A, Schroeter G, Gomes I, et al. Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(11):1867–72.
58. Gad SC. Calcium Channel Blockers. *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*. 2014. p. 621–4.
59. Samardžić I, Bačić-Vrca V. Incidence of potential drug-drug interactions with antidiabetic drugs. Vol. 70, *Pharmazie*. 2015. p. 410–5.
60. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, McArthur E, Wald R, Rehman F, et al. Calcium-Channel Blocker–Clarithromycin Drug Interactions and Acute Kidney Injury. *JAMA*. el 18 de diciembre de 2013;310(23):2544–53.
61. Wright AJ, Mhsc TG, Mamdani MM, Mph P, Pharmd JRH. Macrolide Antibiotics and Calcium-Channel Blockers. 2011. p. 1–5.
62. Castro-Rodríguez J, Orozco-Hernández JP M-MD. Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos. *Rev Méd Risaralda*. 2016;22(1):52–7.





63. Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM. Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos reportadas al programa de Farmacovigilancia de un hospital de alta complejidad y factores asociados con su evitabilidad. 2013;32(2):129–37.
64. Pirmohamed M. Mechanisms of Adverse Drug Reactions. Mann’s Pharmacovigilance. 2014. (Wiley Online Books).
65. Vergara Salazar N. Terminologías de codificación y su rol en la farmacovigilancia. Bol Farm Minist Salud Chile. 2017;10:1–6.
66. Iii A, Disposición D. Glosario de farmacovigilancia. 2012.
67. Guidelines for ATC classification and DDD assignment | 2018. WHO Collab Cent Drug Stat Methodol. 2018;
68. Dudenbostel T, Glasser SP. Effects of antihypertensive drugs on arterial stiffness. Vol. 20, Cardiology in Review. 2012. p. 259–63.
69. Koumaras C, Tzimou M, Stavrinou E, Griva T, Gossios TD, Katsiki N, et al. Role of antihypertensive drugs in arterial “de-stiffening” and central pulsatile hemodynamics. Vol. 12, American Journal of Cardiovascular Drugs. 2012. p. 143–56.
70. Zisaki A, Miskovic L, Hatzimanikatis V. Antihypertensive Drugs Metabolism: An Update to Pharmacokinetic Profiles and Computational Approaches. Curr Pharm Des. 2014;21(6):806–22.
71. Feldman RD, Hussain Y, Kuyper LM, McAlister FA, Padwal RS, Tobe SW. Intraclass Differences Among Antihypertensive Drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol. el 6 de enero de 2015;55(1):333–52.
72. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, Joly L, Grodzicki T, Rajkumar C, et al. Polypharmacy in the Aging Patient: Management of Hypertension in Octogenarians. JAMA - J Am Med Assoc. 2015;314(2):170–80.
73. Traylor K, Gurgle H, Brockbank J. Antihypertensive Drugs. Side Eff Drugs Annu. 2018;40:263–7.
74. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: A Review and Update. J Cardiovasc Pharmacol Ther. el 15 de noviembre de 2013;19(1):5–13.



75. Sica DA. The evolution of renin-angiotensin blockade: Angiotensin-converting enzyme inhibitors as the starting point. Vol. 12, Current Hypertension Reports. 2010. p. 67–73.
76. Khurshid F, Aqil M, Alam MS, Kapur P, Pillai KK. Monitoring of adverse drug reactions associated with antihypertensive medicines at a university teaching hospital in New Delhi. DARU J Pharm Sci. 2012;20(1):34.
77. Rende P, Paletta L, Gallelli G, Raffaele G, Natale V, Brissa N, et al. Retrospective evaluation of adverse drug reactions induced by antihypertensive treatment. J Pharmacol Pharmacother. diciembre de 2013;4(Suppl 1):S47–50.
78. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, Khan B V, Kirch W, Böhm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: An international perspective. J Hum Hypertens. 2010;24(5):336–44.
79. Furones Mourelle JA, Cruz Barrios MA, López Aguilera ÁF, Broche Villarreal L, Jova Boulí AP, Pérez Piñer J. Reacciones adversas por medicamentos en ancianos Cubanos (2003-2013). Rev Cuba Salud Publica. 2016;42(4):510–23.
80. Whelton PK , Carey RM , Aronow WS , Casey DE Jr , Collins KJ , Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task F. Hypertension. el 1 de junio de 2018;71(6):1269–324.
81. Fontana V, Luizon MR, Sandrim VC. An update on the pharmacogenetics of treating hypertension. J Hum Hypertens. 2015;29(5):283–91.
82. Quezada Quispe RM. Prevalencia del uso de antihipertensivos en pobladores de la urbanización El bosque - Trujillo. Octubre 2017 - Enero 2018. Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote; 2017.
83. Alhawassi TM, Krass I, Pont LG. Antihypertensive-related adverse drug reactions among older hospitalized adults. Int J Clin Pharm. 2018;40(2):428–35.

# **ANEXOS**

## a) Tablas

**Tabla 5. Problemas médicos específicos de los participantes de acuerdo a los 3 grupos de enfermedades más prevalentes,\* según la CIE-10 (n=69)**

Variable	n	%
<b>E00-E90 Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas</b>		
E03.9 Hipotiroidismo, no especificado	3	3.9
E05.9 Tirotoxicosis, no especificada	2	2.6
E06.9 Tiroiditis, no especificada	1	1.3
E11 Diabetes mellitus no insulino dependiente	16	20.8
E16.2 Hipoglicemia, no especificada	1	1.3
E78.5 Hiperlipidemia, no especificada	1	1.3
<b>I00-I99 Enfermedades del sistema circulatorio</b>		
I11.9 Enfermedad cardíaca hipertensiva sin insuficiencia cardíaca	1	1.3
I12.9 Enfermedad renal hipertensiva sin insuficiencia renal	5	6.5
I25.5 Cardiomiopatía isquémica	2	2.6
I50.0 Insuficiencia cardíaca congestiva	2	2.6
I82.9 Embolia y trombosis de vena no especificada	1	1.3
I83.9 Venas varicosas de miembros inferiores sin úlcera ni inflamación	2	2.6
I87.9 Insuficiencia venosa	1	1.3
<b>M00-M99 Enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo</b>		
M06.9 Artritis reumatoide, no especificada	3	3.9
M10.9 Gota, no especificada	1	1.3
M15.0 Artrosis primaria generalizada	5	6.5
M17.9 Gonartrosis, no especificada	3	3.9
M32.1 Lupus eritematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas	1	1.3
M47.8 Otras espondilosis	2	2.6
M51.2 Otros desplazamientos especificados de disco intervertebral	4	5.2

\* Los porcentajes están en base al total de prevalencia de los problemas activos

**Tabla 9. Medicamentos consumidos, según nivel 2 de la ATC**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
A02 Medicamentos para trastornos relacionados con el ácido gástrico	10	4.9
A09 Digestivos, incluyendo enzimas	1	0.5
A10 Medicamentos usados en diabetes	14	6.9
A11 Vitaminas	6	3
A12 Suplementos minerales	6	3
B01 Agentes antitrombóticos	15	7.4
B03 Preparado antianémicos	12	5.9
C01 Terapia cardíaca	2	1.0
C03 Diuréticos	5	2.5
C05 Vasoprotectores	1	0.5
C07 Agentes betabloqueantes	13	6.4
C08 Bloqueadores de los canales de calcio	13	6.4
C09 Agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona	58	28.6
C10 Agentes modificadores de lípidos	3	1.5
D02 Emolientes y protectores	1	0.5
D07 Corticosteroides, preparados dermatológicos	1	0.5
G03 Hormonas sexuales y moduladores del sistema genitourinario	1	0.5
H02 Corticosteroides para uso sistémico	2	1.0
H03 Terapia para tiroides	3	1.5
J01 Antibacterianos de uso sistémico	6	3.0
L04 Inmunosupresores	2	1.0
M01 Antiinflamatorios y antirreumáticos	7	3.4
M04 Preparados antigotosos	5	2.5
N02 Analgésicos	5	2.5
N03 Antiepilépticos	4	2.0
N05 Psicodélicos	4	2.0
N07 Otros medicamentos para el sistema nervioso	1	0.5
P01 Antiprotozoarios	1	0.5
R03 Medicamentos para enfermedades obstructivas de la vía aérea	1	0.5

**Tabla 14. Síntomas de posibles reacciones adversas medicamentosas y los medicamentos sospechosos de desencadenarlas**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Agitación</b>	<b>2</b>	<b>15.4</b>
C08CA01 Amlodipina		
C09CA04 Irbesartán		
N03AE01 Clonazepam		
N05BA06 Lorazepam		
<b>Fatiga</b>	<b>2</b>	<b>15.4</b>
C07AB07 Bisoprolol		
N03AE01 Clonazepam		
<b>Dolor abdominal</b>	<b>2</b>	<b>15.4</b>
C08CA01 Amlodipina		
C09CA04 Irbesartán		
N02AX02 Tramadol		
N02BB02 Metamizol		
N02BE01 Paracetamol		
N03AX16 Pregabalina		
P01AB02 Hidroxicloroquina		
<b>Ansiedad</b>	<b>1</b>	<b>7.7</b>
C08CA01 Amlodipina		
C09CA04 Irbesartán		
N05BA06 Lorazepam		
<b>Edema periférico</b>	<b>1</b>	<b>7.7</b>
C07AB02 Metoprolol		
C08CA01 Amlodipina		
<b>Hipokalemia</b>	<b>1</b>	<b>7.7</b>
A10AB Insulina		
C07AG02 Carvedilol		
C08CA05 Nifedipina		
C09CA01 Losartán		
C09CA04 Irbesartán		
<b>Insomnio</b>	<b>1</b>	<b>7.7</b>
C08CA01 Amlodipina		
C09CA04 Irbesartán		
N05BA06 Lorazepam		
<b>Malestar vaginal</b>	<b>1</b>	<b>7.7</b>
G03CA57 Estrógenos conjugados		
<b>Somnolencia</b>	<b>1</b>	<b>7.7</b>
C07AB07 Bisoprolol		
<b>Tos</b>	<b>1</b>	<b>7.7</b>
C09AA02 Enalapril		

**b) Carta**

León, 3 de enero del 2019

A: Dr. Efrén Castellón  
Responsable del Laboratorio de Bioquímica  
Campus Médico  
UNAN-León

Estimado Dr. Castellón, aprovechamos este medio para enviarle nuestros más gratos saludos, esperando goce de buen estado de salud.

Por medio de la presente queremos solicitar el permiso para realizar la recolección de datos para nuestro estudio "Caracterización de reacciones adversas a los medicamentos en pacientes que asisten al Laboratorio de Bioquímica del Campus Médico. León, Nicaragua. Enero - Marzo 2019." por ello solicitamos su autorización para realizar entrevistas y toma de signos vitales a los voluntarios que deseen participar a partir del 24 de enero del 2019.

Sin más a que referirnos y agradeciendo de antemano su tiempo, nos despedimos.

Atentamente,

Br. Enyel Alexander Rodríguez Galo

Br. José Alfredo Rugama Cárcamo

Estudiantes de VI año de la carrera de Medicina



No Bo







### 3. Datos de la Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)

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

Reacciones adversas medicamentosas (RAM) previas

#### Desenlace de la reacción adversa

- Recuperado
- Recuperado c/secuelas
- No recuperado
- Desconocido
- Requerió o prolongó la hospitalización
- Malformación
- Riesgo de vida
- Fatal

La suspensión o reducción de la dosis del medicamento sospechado causó disminución o desaparición del evento adverso:

SI                       NO

La reexposición al fármaco generó la misma o similar reacción adversa:

SI                       NO

### 4. Observaciones

---

---

---

## Cronograma de actividades 2018

X = presencial, ¥ = en línea

Actividades	Enero			Febrero			Marzo			Abril			Mayo			Junio			Julio			Agosto			Septiembre			Octubre							
Exploración del tema			X	X		X																													
Delimitación del tema							X	X																											
Planteamiento del problema								X	X	X	X	X															X	X	X	X	X	X	X	X	
Objetivos										X	X	X	¥	¥	¥											X	X	X							
Justificación							X	X	X	X	X			¥	¥	¥	¥								X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Antecedentes																				¥	¥	X	X	X	X	X					X	X	X		
Material y métodos													¥	¥	¥	¥	¥	¥	¥	¥							X	X	X	X	X	X	X	X	
Marco teórico																		¥	¥	¥	¥	¥	¥	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Redacción																	¥	¥	¥	¥	¥	¥	¥	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Entrega para revisión																															X	X			
Revisión y correcciones																																	X	X	
Entrega informe final																																X	X		

## Cronograma de actividades 2019

X = presencial, ¥ = en línea

Actividades	Enero			Febrero				Marzo			Abril			Mayo			Junio			Julio			Agosto			Septiembre			Octubre				
Recolección de datos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																							
Introducción de datos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																					
Análisis de información											X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X										
Resultados															X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Discusión																								X	X	X	X	X					
Conclusión																								X	X	X	X						
Recomendaciones																								X	X	X	X						
Elaboración de informe final								X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Entrega para revisión											X					X				X	X	X	X	X	X	X	X						
Revisión y correcciones												X	X	X	X		X			X		X			X	X							
Entrega informe final																													X	X			
Defensa																														X	X	X	