



CONSEJO NACIONAL
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

TESIS

**DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DE
MEDICAMENTOS EN PACIENTES INTERNADOS EN EL
HOSPITAL DE CLÍNICAS.**

IRMA CONCEPCIÓN RAMÍREZ DOMÍNGUEZ

Tutora: Prof. Dra. GLADYS MABEL MAIDANA

San Lorenzo – Paraguay

Setiembre – 2021



CONSEJO NACIONAL
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

Detección de Reacciones Adversas de Medicamentos en
pacientes internados en el Hospital de Clínicas.

Tesis presentada por la Química Farmacéutica Irma Concepción
Ramírez Domínguez a la Coordinación de Postgrado, para optar
por el título de Máster en Ciencias Farmacéuticas

Ciudad Universitaria, San Lorenzo

PARAGUAY

SETIEMBRE 2021

Ramírez Domínguez, Irma Concepción

Detección de Reacciones Adversas de Medicamentos en pacientes internados en el Hospital de Clínicas. / Irma Concepción Ramírez Domínguez. - - San Lorenzo : La Autora, 2021.

XII, 85 p.: fig. ; 30 cm.

Tesis presentada a la Coordinación de Postgrado de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Asunción, como requisito para la obtención del Título de Máster en Ciencias Farmacéuticas.

1. FARMACOVIGILANCIA. 2. MEDICAMENTOS I. Título.

CDD: 615.1

R173d

Prof. Dra. Gladys Mabel Maidana de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Asunción.

TUTORA DE LA PRESENTE TESIS

Autoriza: La presentación del trabajo titulado “Detección de Reacciones Adversas de Medicamentos en pacientes internados en el Hospital de Clínicas”.

Dado que el mismo reúne la calidad y cantidad de trabajo necesario para constituir la TESIS DE MAESTRÍA que la QF. Irma Concepción Ramírez Domínguez presenta para aspirar al grado de Máster en Ciencias Farmacéuticas.

San Lorenzo, 17 de setiembre de 2021

Prof. Dra. Gladys Mabel Maidana

Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Asunción.



CONSEJO NACIONAL
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Aprobado en fecha 17 de setiembre de 2021

Tribunal examinador

Prof. Dra. Gladys Beatriz Lugo

Facultad de Ciencias Químicas- Universidad Nacional de Asunción.

Prof. Dra. Sonia Fretes

Facultad de Ciencias Químicas- Universidad Nacional de Asunción.

Prof. Dra. Lourdes Raquel Samaniego Silva

Facultad de Ciencias Químicas- Universidad Nacional de Asunción.

Prof. Dra. Yenny Patricia González Villalba

Facultad de Ciencias Químicas- Universidad Nacional de Asunción.

AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso que, a través de mi Ángel THIAGO, pudo mostrarme lo frágil y fuerte que podía ser.

A mi familia, por su apoyo incondicional.

A mi tutora de tesis, la Dra. Gladys Mabel Maidana, mi eterno agradecimiento por la confianza, dedicación, preocupación, no solo laboral sino personalmente.

A las autoridades de la Facultad de Ciencias Químicas por la oportunidad de realizar la Maestría en la casa de estudios más amada y por facilitar el ingreso al Trabajo de campo.

A los directivos del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas por abrirme las puertas para la ejecución del proyecto, a través de las diversas jefaturas.

Al Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología *CONACYT* por la oportunidad tan anhelada brindada en el país.

Este camino no fue fácil, pero hubiera sido más difícil sin la ayuda de todos Uds.

¡¡Muchas gracias!!

ÍNDICE

Contenido

LISTA DE GRAFICO Y TABLAS	VIII
LISTA DE ANEXOS.....	IX
LISTA DE IMAGENES.....	IX
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS Y SIMBOLOS	X
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Revisión de literatura.....	13
2. JUSTIFICACIÓN.....	18
2.1. Marco teórico.....	18
3. OBJETIVO GENERAL.....	27
3.1. OBJETIVOS ESPECIFICOS	27
4. MATERIALES Y MÉTODOS	28
4.1. Tipo de estudio:	28
4.2. Participantes del estudio:.....	28
4.3. Mediciones	29
4.4. Instrumento	32
5. ASUNTOS ESTADÍSTICOS	34
6. ASUNTOS ÉTICOS	36
7. RESULTADOS	38
8. DISCUSIÓN	64
9. CONCLUSIÓN	67
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	689

LISTA DE GRAFICO Y TABLAS

GRAFICO	PAGINA
Gráfico 1: Flujograma de implementación de la metodología	33

TABLAS	PAGINA
Tabla 1. Control de calidad y pre-test	35
Tabla 2. Género y rango de edades de los pacientes	38
Tabla 3. Índice de Masa Corporal de los pacientes	39
Tabla 4. Diagnóstico de los pacientes	40
Tabla 5. Medicamentos utilizados por los pacientes, según clasificación ATC	43
Tabla 6. Principios activos según quinto nivel de la clasificación ATC	44
Tabla 7. Sospecha de Reacciones adversas a medicamentos	50
Tabla 8. Principios activos sospechosos	51
Tabla 9. Principio activo sospechoso y RAMs	53
Tabla 10. Algoritmo de Naranjo	55
Tabla 11. Análisis de Causalidad. Algoritmo de Naranjo	56
Tabla 11. RAMs según Medscape y Epocrates	57

LISTA DE ANEXOS

ANEXOS	PAGINA
Anexo 1: Ficha de notificación de reacciones adversas	76
Anexo 2: Algoritmo de Naranjo	77
Anexo 3: Hoja de información al paciente y consentimiento informado	78
Anexo 4: Resolución de la Dirección de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Médicas	79

LISTA DE IMAGENES

IMAGEN	PAGINA
Imagen 1: Fachada y mural del nuevo edificio del Hospital de Clínicas	80
Imagen 2: Pasillo del Hospital de Clínicas y escultura en la entrada principal	81
Imagen 3: Área de ingreso a Hematología Adulto	82
Imagen 4: Área de ingreso a Ortopedia y traumatología	82
Imagen 5: Área de ingreso a Otorrinolaringología	82
Imagen 6: Área de ingreso a Urología	83
Imagen 7: Áreas de ingreso a las diferentes Cátedras de Clínica Médica	84

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

CIOMS: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

FC: Ficha Clínica

FH: Farmacéutico hospitalario

FV: Farmacovigilancia

HC: Hospital de Clínicas

FCM: Facultad de Ciencias Médicas

FCQ: Facultad de Ciencias Químicas

NOTIVISA: Sistema de Notificaciones en Vigilancia Sanitaria.

OMS: Organización Mundial de la Salud

RAMs: Reacciones Adversas a Medicamentos

DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES INTERNADOS EN EL HOSPITAL DE CLÍNICAS.

Autora: IRMA CONCEPCION RAMIREZ DOMINGUEZ.

Tutora: PROF.DRA. GLADYS MABEL MAIDANA

RESUMEN

La Farmacovigilancia se dedica a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar las sospechas de Reacciones Adversas de medicamentos en pacientes internados en el Hospital de Clínicas entre los meses de marzo a mayo del 2021. Estudio descriptivo, observacional, transversal, no probabilístico, por conveniencia, utilizando la ficha de notificación de sospechas de reacciones adversas de la Facultad de Ciencias Médicas, a los pacientes internados en siete salas del Hospital que cumplan con los criterios de inclusión.

La edad predominante de los pacientes fue de 18-30 en un 32%. Los diagnósticos más frecuentes fueron, la Diabetes mellitus tipo II (7,2%), Hipertensión arterial (5,6%) e Hiperplasia prostática benigna (4,0%). El 40,8% (n: 29) presentaron al menos 1 RAM, el total fue de 49. Los tres RAMs predominantes fueron el Vómito (16,3%), Náuseas (14,3%) y Diarrea (8,2%). Los principios activos con sospechas de RAMs más frecuentes fueron la Vancomicina 1g (10%), seguido en proporciones iguales de Omeprazol 40mg, Rituximab y Tazonam 4,5mg (7% cada uno). La Vancomicina 1g fue el principio activo con mayor frecuencia (12,5%), seguido del Tazonam 4,5mg (8,3%) clasificadas como RAM Posible. El Omeprazol 40mg y Rituximab fueron los predominantes como RAM Probable (8.3% cada uno). En conclusión, es importante la participación de los profesionales sanitarios para mejorar la implementación de un buen sistema de Farmacovigilancia.

Palabras claves: Farmacovigilancia- Reacciones Adversas a medicamentos- Ficha de notificación.

SUMMARY

DETECTION OF ADVERSE REACTIONS OF MEDICINES IN PATIENTS HOSPITAL DE CLINICAS.

Pharmacovigilance is dedicated to the detection, evaluation, understanding and prevention of the adverse effects of drugs or any other problem related to them.

The objective of this work was to evaluate suspected Adverse Drug Reactions in patients admitted to the Hospital de Clínicas between the months of March to May 2021. Descriptive, observational, cross-sectional, non-probabilistic study, for convenience, using the notification form of suspected adverse reactions from the Faculty of Medical Sciences, to patients admitted to seven wards of the Hospital who meet the inclusion criteria.

The predominant age of the patients was 18-30 in 32%. The most frequent diagnoses were diabetes mellitus type II (7.2%), arterial hypertension (5.6%) and benign prostatic hyperplasia (4.0%). 40.8% (n: 29) had at least 1 RAM, the total was 49. The three predominant RAMs were Vomiting (16.3%), Nausea (14.3%) and Diarrhea (8.2%). The most frequent active principles suspected of RAMs were Vancomycin 1g (10%), followed in equal proportions by Omeprazole 40mg, Rituximab and Tazonam 4.5mg (7% each). Vancomycin 1g was the most frequently active principle (12.5%), followed by Tazonam 4.5mg (8.3%) classified as Possible RAM. Omeprazole 40mg and Rituximab were the predominant Probable RAMs (8.3% each). In conclusion, the participation of health professionals is important to improve the implementation of a good Pharmacovigilance system.

Key words: Pharmacovigilance- Adverse Drug Reactions- Notification sheet.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Revisión de literatura

Las posibles consecuencias tóxicas del uso de algunos medicamentos generan especial preocupación entre los pacientes, los médicos prescriptores, los dispensadores y las autoridades reguladoras, pues las reacciones adversas son una causa importante no solo de consulta médica sino también de ingreso hospitalario, y, en ocasiones, de la muerte del paciente.(1)

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia.(2)

Así, la Organización Mundial de la Salud, OMS, define la FV como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos.(1)

La farmacovigilancia se dedica a identificar reacciones adversas a medicamentos (RAMs) desconocidas y tiene su origen en los problemas ocasionados por el uso de la talidomida. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha impulsado el desarrollo de un programa internacional de vigilancia de los medicamentos, el cual coordina el Centro de Vigilancia de Uppsala y del que en la actualidad forman parte 127 países (3).

Las RAMs constituyen un problema de salud pública, puesto que son causa de morbilidad y mortalidad y de aumento de los costos de la atención de salud (3).

La farmacovigilancia persigue primordialmente identificar nuevas RAMs serias en forma precoz, detectar interacciones previamente desconocidas a causa de la falta de información acerca del uso conjunto con otros medicamentos, así como identificar y evaluar factores de riesgo para el desarrollo de determinadas reacciones adversas, para contribuir a un uso racional y seguro de los medicamentos (3).

En la 16ª Asamblea Mundial de la Salud se adoptó, en 1963, una resolución que establecía la necesidad de realizar acciones tendientes a que la información sobre las reacciones adversas pudiera conocerse rápidamente; cuatro años más tarde, la vigésima Asamblea Mundial de la Salud acordó una resolución para dar inicio a un sistema internacional de vigilancia de las reacciones adversas a los medicamentos, creándose en 1968 el Programa Internacional de Monitorización de reacciones adversas, que, diez años después, se radicó en Suecia, en el actual Uppsala Monitoring Centre (3), lo que a la larga originó la incorporación creciente de nuevos miembros al programa, del que Paraguay fue reconocido como integrante el año 2018 siendo el miembro número 128 del Programa de la OMS para la vigilancia internacional de medicamentos.

En América Latina y el Caribe la farmacovigilancia es aún débil, la subnotificación, conflictos de intereses, falta de motivación de los profesionales de la salud para cumplir con las notificaciones, sistemas de salud inequitativos y poco solidarios; población sin acceso al sistema de salud ni a la asistencia sanitaria; escasa interacción directa entre los pacientes y los profesionales de la salud (1)

Observando El Sistema Español de Farmacovigilancia se debe aclarar que las notificaciones de reacciones adversas son solo sospechas y no reacciones adversas definidas. Pero a partir de allí las notificaciones espontáneas recibidas e incorporadas en el Sistema FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de las sospechas de Reacciones Adversas), la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia y el Comité de Seguridad de medicamentos de uso humano de la Agencia Española del Medicamento lo evalúan analizando la causalidad. Esta evaluación conduce a la decisión por parte de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia sobre la necesidad de tomar alguna acción reguladora.(4)

Para Colombia, los implicados en las actividades de FV, son las autoridades sanitarias (comunitarias, estatales y autonómicas), los encargados de la autorización comercial y el personal sanitario (médicos, farmacéuticos, enfermeros y odontólogos). En este sentido, el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) es la que se encarga de la recolección de datos. Gracias a ella los errores encontrados en la comercialización y en la dispensación de los

mismos han tenido una disminución favorable, retroalimentado para las prevenciones futuras(5).

Además, para Colombia la implementación de programas de Farmacovigilancia favorece el mejoramiento del uso de los medicamentos al interior de las instituciones asistenciales, ya que la detección de reacciones adversas permite en algunos casos, en forma indirecta, evaluar las prácticas de prescripción, dispensación y administración/consumo de medicamentos(6).

En Cuba solo notifican profesionales y técnicos de la salud, no se cuenta con un sistema de reporte por los pacientes quedando, el paciente, fuera de la decisión de comunicar efectos adversos a pesar de asistir a innumerables tratamientos farmacológicos y aceptar un sinnúmero de intervenciones sanitarias sobre su persona y la de sus familiares.(7)

La red de farmacovigilancia en Cuba es responsable y consciente de la necesidad de implantar un sistema que brinde oportunidad al paciente de comunicar su percepción del riesgo ante un tratamiento farmacológico o cualquier otra intervención que involucre un producto sanitario (7).

Sin embargo, aunque el sistema de profesionales está bien instaurado y funcionando con resultados beneficiosos, no existe una estrategia en la provincia, Cuba, que permita a los pacientes notificar de forma directa los efectos adversos que sufren, por lo que se hace necesario la implementación de un programa de reporte de efectos adversos por pacientes.(7)

Así mismo, aunque en España se solicitaba la notificación únicamente a los profesionales sanitarios, el entendimiento actual del papel de los pacientes en la relación clínica y la experiencia en otros países, han puesto de manifiesto la conveniencia de desarrollar sistemas de participación activa de los pacientes en la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos(8).

Según la OMS, los médicos, farmacéuticos, personal de enfermería, dentistas y otros profesionales de la salud deberían notificar RAM como parte de su actividad profesional. Actualmente, varios países implican a los propios pacientes en la notificación de RAMs.(9)

Cualitativamente, la contribución del farmacéutico en la notificación de RAM se considera valiosa en los países que reciben un volumen importante de notificaciones por parte del farmacéutico y la calidad de las notificaciones se considera prácticamente igual que la de los médicos.(9)

En Chile, por ejemplo, el sistema nacional de farmacovigilancia se basa en el método del reporte espontáneo y cuenta con un marco normativo que convoca a profesionales de la salud, establecimientos asistenciales y titulares de registros sanitarios.(10)

Según el trabajo realizado en este país cuyo título es Influencia del Químico Farmacéutico en la notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a medicamentos, a través de su estadía en tres servicios del hospital clínico regional de Valdivia, se obtuvo que del total de pacientes que presentaron algún tipo de efecto adverso durante el estudio, en 54 (83,1%) casos su aparición fue durante la estadía hospitalaria, ya sea mientras recibían quimioterapia antineoplásica, o bien seguían algún tratamiento por motivo de una patología base que los tenía hospitalizados. Sin embargo, 11 (16,9%) pacientes fueron hospitalizados por motivo de la RAM, principalmente se trató de casos que fueron atendidos en asistencia pública (Urgencia), pero debido al carácter de la RAM eran internados para un mejor análisis y tratamiento del caso.(11)

En Brasil, el “Sistema de Notificaciones en Vigilancia Sanitaria- NOTIVISA” se oficializó en el 2001, estableciendo que se pueden notificar las sospechas de eventos adversos, incluyendo los errores de medicación, y posibles problemas de calidad de productos. En este contexto, existe una red de hospitales centinelas.(12)

En lo referente a aspectos regulatorios a nivel país, existen Resoluciones en lo referente a Farmacovigilancia y trabajos.

En el año 2019 fue emitido el Manual de Farmacovigilancia, que incluye Reglamentos, Procedimientos y Buenas prácticas de Farmacovigilancia, un compendio elaborado por el Comité de Farmacovigilancia de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción. (13)

Existe una elevada variabilidad mundial sobre el grado de notificación del farmacéutico hospitalario (FH) y pocos estudios que evalúen su contribución. Por su

conocimiento de los fármacos y su situación dentro del hospital, el FH puede desarrollar un papel clave en la notificación de RAM y en la coordinación de los programas de farmacovigilancia (9).

Se han desarrollado diferentes procedimientos para determinar la estructura de probabilidad de una relación causal entre la exposición al medicamento y los efectos adversos. Estos procedimientos se basan principalmente en los siguientes aspectos: la relación temporal entre la administración del medicamento y el acontecimiento, la plausibilidad médica o farmacológica (signos y síntomas, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos, mecanismo), y la probabilidad o exclusión de otras causas.(1)

Para la evaluación de la relación causa–efecto (causalidad e imputabilidad), se aplica el algoritmo de Naranjo y sus colaboradores (Anexo 2). Consiste en una escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición del cuadro clínico.(1)

Según el algoritmo de Naranjo, las sospechas de reacciones adversas quedarían clasificadas en las cuatro categorías siguientes: 1) reacción adversa probada o definida, 2) probable, 3) posible y 4) no relacionada o dudosa.(1)

2. JUSTIFICACIÓN

Una vez comercializado el fármaco deja atrás el seguro medio científico en el que discurren los ensayos clínicos para convertirse legalmente en un producto de consumo público. Lo más frecuente es que en ese momento solo se hayan comprobado la eficacia y seguridad a corto plazo del medicamento en un pequeño número de personas cuidadosamente seleccionadas. Por tal razón es fundamental controlar la eficacia y seguridad que presentan en condiciones reales.(2)

Con el presente trabajo de investigación se pretende generar información de alertas en cuanto a reacciones adversas al servicio de salud y a la industria en caso de ser oportuno y posibilitaría la toma de decisiones por la Autoridad Sanitaria responsable de velar por el uso oportuno y adecuado de los medicamentos y productos sanitarios a partir de los reportes de pacientes.

Cabe destacar que la prevención de efectos adversos puede contribuir a disminuir pérdidas de días laborales y los ingresos hospitalarios por esta causa.

Además del involucramiento del profesional farmacéutico en el equipo de salud responsable de la farmacoterapia del paciente al ser el profesional con conocimiento técnico farmacológico que puede ayudar en la toma de decisiones. Así también el paciente se integrará al sistema de salud, notificará más rápidamente complementando el reporte del profesional sanitario, todo cuanto sienta, permitiendo posteriormente realizar una evaluación científica de esos resultados, se podrá conocer la percepción del riesgo que tiene el paciente de las intervenciones de salud, el paciente se sentirá más seguro y de la misma forma se podrá evaluar la continuidad o no de su tratamiento ganando en adherencia terapéutica.

2.1. Marco teórico

Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población, conllevando mayor consumo de los recursos sanitarios.(14)

Además, entre los principales requisitos de los programas para mejorar la seguridad de los pacientes, figuran la calidad y la capacidad de reunir la

información más completa sobre reacciones adversas, de modo que esos programas constituyan fuentes de conocimiento y sirvan de base para futuras actividades de prevención (1). Por ello, la importancia de la Farmacovigilancia (FV).

Todos los medicamentos pueden causar efectos dañinos. La historia de la medicina registra varios casos que han afectado seriamente por el uso de algún medicamento, a un importante número de personas; dos casos particularmente emblemáticos por sus consecuencias son los siguientes: en 1937, en Estados Unidos, fallecieron más de 100 niños luego de ingerir un elixir de sulfanilamida contaminado con un solvente orgánico, llevando a introducir considerables mejoras en la regulación farmacéutica en ese país(3).

Posteriormente, en 1961, los problemas relacionados a la talidomida, medicamento que ocasionó miles de casos de malformaciones de nacimiento (focomelia) en hijos de madres que la tomaron durante el embarazo(3).

Los grandes inconvenientes farmacológicos, como la tragedia de la talidomida ponen de relieve la gran importancia de contar con sistemas eficaces de control de los medicamentos(2).

La FV se dedica, por lo tanto, a identificar Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) desconocidas (3).

Los programas de FV persiguen los grandes objetivos siguientes:

- mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas y paramédicas;
- mejorar la salud y seguridad públicas en lo tocante al uso de medicamentos;
- contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz (lo que incluye consideraciones de rentabilidad);
- fomentar la comprensión y la enseñanza de la FV, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública (2).

Cabe mencionar que, a raíz de los diversos problemas de los servicios sanitarios se fomenta el empleo de “remedios caseros” basados el uso de hierbas medicinales que escapan a procedimientos industriales de manufactura y control. Además de la existencia en el mercado de la oferta de medicamentos combinados en dosis irracionales, cuya eficacia no ha sido demostrada, así como de medicamentos con indicaciones no aprobadas y un problema aún mayores, como la adquisición de medicamentos sin receta, como los antibióticos, y la venta de medicamentos por Internet, entre otros (1).

Por lo tanto, la OMS ha impulsado el desarrollo de un programa internacional de vigilancia de los medicamentos, el cual coordina el Centro de Vigilancia de Uppsala y del que en la actualidad forman parte 127 países (3).

Los sistemas de FV sirven, además, para la toma de decisiones por parte de las autoridades reguladoras, que permitan mantener en el mercado medicamentos con una relación beneficio-riesgo favorable y retirar aquellos para los que exista una relación beneficio-riesgo que no contribuya al bienestar del paciente. En definitiva intenta completar la inevitablemente incompleta evaluación de la seguridad del medicamento en el momento en que se inicia su uso en terapéutica(14).

De allí que el uso seguro de los medicamentos es uno de los elementos básicos para ofrecer una asistencia sanitaria de calidad(14).

En nuestro país, como en otros países de la región, las investigaciones y publicaciones en materia de FV son escasas, aunque se cuenta con algunos estudios retrospectivos, que aportan información relacionada con las RAM(15)

En Chile, el Centro Nacional de FV se encuentra inserto en la entidad regulatoria de medicamentos, el Instituto de Salud Pública y ha puesto a disposición de los notificadores herramientas que buscan extender y facilitar la participación en términos de reporte, cumplimiento de las obligaciones y acceso a la información de seguridad de medicamentos (16).

En Brasil, en el año 2010 se estableció la obligación de la implementación y funcionamiento de programas de FV en todos los establecimientos de salud, fundamentándose en el monitoreo y gerenciamiento de riesgo de las tecnologías

de la salud, con el objetivo de reducción y minimización de los eventos adversos. En donde, se recomienda reportar solo las sospechas de reacciones graves, raras o nuevas. El éxito del sistema depende fundamentalmente de la participación de los notificadores. En este sentido, los médicos reportan sospechas de reacciones graves con mayor frecuencia que las enfermeras. Por su parte, los farmacéuticos hospitalarios son los que más sospechas notifican al sistema (12).

En Cuba, se ha publicado en la Revista Cubana de Farmacia. 2016; el siguiente trabajo sobre FV: *Notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Instituto "Pedro Kourí"*, obteniéndose reportes de 77 reacciones adversas, relacionadas todas con medicamentos antifecciosos, de ellos los antirretrovirales, en pacientes con VIH/SIDA y se destacó la severidad de las mismas.(17)

En Colombia, se ha publicado en la Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., el sgte artículo de investigación clínica: *Prescripción de analgésicos y reacciones adversas en pacientes hospitalizados*, que corresponde a un estudio de utilización de medicamentos analgésicos en pacientes de un hospital de cuarto nivel, se revisó la historia clínica y se entrevistó al paciente, según la variable a medir. Se presentaron 28 casos de RAM. El adecuado tratamiento del dolor cobra vital importancia al evaluar la satisfacción del paciente(18).

En Argentina, un artículo titulado *Reacciones Adversas Medicamentosas y errores de prescripción: morbi-mortalidad* pretendía evaluar la morbimortalidad de las reacciones adversas medicamentosas de pacientes internados en la División B de Clínica Médica del Hospital Ramos Mejía. Las comorbilidades más frecuentemente detectadas fueron el tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes(19).

En el Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires se realizó la evaluación de la *Relevancia de la Farmacovigilancia Hospitalaria en la práctica médica actual*. El objetivo del trabajo fue revisar la incidencia de RAM en un hospital de alta complejidad. Para determinar la causabilidad de una droga en un evento médico se aplicó el índice de Naranjo de efectos indeseables

medicamentosos. Las drogas involucradas fueron similares a las comunicadas en la bibliografía internacional, salvo la alta incidencia de RAM relacionadas a inmunosupresores.(20)

Un *Sistema de farmacovigilancia: conocimiento y actitudes de los médicos del primer nivel de atención y tasa de notificación de efectos adversos para medicación antituberculosis*, en Argentina, realizó un estudio con el fin de describir y analizar la frecuencia de efectos adversos de la medicación antituberculosis del Hospital Parmenio Piñero, así como los conocimientos y actitudes de los médicos del primer nivel de atención sobre el sistema de FV (21).

En Paraguay existen algunos estudios sobre FV, entre ellos el artículo publicado que trata sobre *Reacciones adversas más frecuentes de los fármacos antirretrovirales* (22).

Un caso clínico publicado en 05/2014 en *Pediatr. (Asunción)*, *Síndrome DRESS y necrólisis epidérmica tóxica por el uso de lamotrigina: a propósito de dos casos*, del Servicio de Pediatría del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (23) L. Alberto et al., 2014

El artículo publicado en el 2014 en los *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)* cuyo objetivo fue la de determinar las características dermatopatológicas, clínicas y epidemiológicas de las farmacodermias en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, FCM-UNA (24).

Otra actividad de FV en el país publicado en el *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. lleva como título: *Perfil de automedicación en funcionarios de una industria farmacéutica*, que pretendía determinar el perfil de automedicación en funcionarios de una industria farmacéutica (25).

En *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. se ha publicado en junio del 2019 el siguiente artículo: *Evaluación diagnóstica y manejo terapéutico farmacológico en pacientes con fibrilación auricular*, donde se demostró la importancia de la FV para el tratamiento de los pacientes (26).

En lo referente a aspectos regulatorios, existen Resoluciones referentes a FV, como son:

- Resolución S.G. N° 095 de fecha 11/03/2010, por la cual se crea el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, se conforma la comisión Nacional de Farmacovigilancia y se designan las instituciones y organizaciones que la integran.(16)
- Resolución S.G. N° 045 de fecha 01/02/2016, por medio del cual la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria solicita la modificación del Artículo 2 de la Resolución S.G. N° 95.(27)
- Resolución S.G. N° 050 de fecha 05/02/2016, por la cual se dispone que los directores Técnicos y/o regentes de las empresas titulares de registros sanitarios de especialidades farmacéuticas, serán responsables del monitoreo de la seguridad pos comercialización de sus productos(28).
- Resolución S.G. N° 048 de fecha 05/02/2016, por la cual se establece la aplicación obligatoria del documento técnico N° 5 de la Red Panamericana de armonización de la reglamentación farmacéutica “Buenas prácticas de Farmacovigilancia para las Américas”, (29) de la Organización Panamericana de la Salud, como guía para la implementación de la Farmacovigilancia, se basó en la perspectiva de la OPS/OMS, que considera que la farmacovigilancia es un componente esencial de los programas de salud pública. Se trabajó con la intención de facilitar el desarrollo de sistemas de farmacovigilancia en las Américas, así como su mejoramiento y fortalecimiento, y promover la adopción de buenas prácticas para aumentar la seguridad del paciente y de la población, de acuerdo con las necesidades de la región.(1)

En algunos países están implementando la implicancia de los propios pacientes en la notificación de RAM, con el objetivo de empoderar a los pacientes, ya que éstos son los mejor posicionados para describir el efecto de un medicamento sobre su cuerpo o mente(9).

El reporte por pacientes puede promover información de primera mano sobre sus experiencias con un determinado fármaco u otro producto farmacéutico y sus

posibles reacciones adversas, constituyendo así una valiosa fuente de información.(7)

Todos los reportes deben ser evaluados para determinar su gravedad y causalidad. Dentro de estos programas se utilizan algoritmos que se aplican para evaluar las notificaciones y así determinar la causalidad de la RAMs.(30)

Uno de los más conocidos, el algoritmo de Naranjo, (Anexo 2), según el mismo, las sospechas de reacciones adversas quedarían clasificadas en las cuatro categorías siguientes:

- 1) reacción adversa probada o definida
- 2) probable
- 3) posible
- 4) no relacionada o dudosa (2)

1. Probada o definitiva (certain): corresponde a un acontecimiento clínico —incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio— se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por el efecto de otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada, a veces dechallenge, en inglés) debe ser clínicamente justificado. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de reexposición (rechallenge, en inglés) para concluir tal clasificación.

2. Probable (likely): un acontecimiento clínico —incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio— que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros medicamentos o sustancias, y que permite observar una respuesta clínicamente razonable cuando se retira el medicamento (dechallenge). No se requiere tener información sobre reexposición (rechallenge) para asignar esta definición.

3. Posible (possible): un acontecimiento clínico —incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio— que se manifiesta con una secuencia temporal razonable

en relación con la administración del medicamento, pero que puede explicarse también por la enfermedad concurrente, o por el efecto de otros medicamentos o sustancias. La información con respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

4. Dudosa o no relacionada (unlikely): un acontecimiento clínico —incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio— que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de modo más plausible por la enfermedad concurrente, o por el efecto de otros medicamentos o sustancias.(2)

El hospital es un buen observatorio de RAMs basados en medicamentos utilizados en atención primaria, y además, determinadas características de las reacciones adversas que precisan atención hospitalaria hacen que la identificación y notificación de reacciones adversas en los hospitales sea de especial interés, aunque la tradición de notificar reacciones adversas a medicamentos en los hospitales es escasa.(14)

A veces, el personal de salud no conoce ni se encuentra preparado para desarrollar actividades de FV y no parece dar mucha importancia a este aspecto, quizá porque asume que los medicamentos utilizados a nivel mundial son seguros y no se requiere una reevaluación de dicha seguridad.(31)

El Hospital de Clínicas, se inauguró en el año 1.877, denominado el Hospital de la Caridad con sede en los terrenos del viejo Hospital Militar con capacidad para 30 camas, que quedaría a cargo de las Hermanas Vicentinas, quienes junto a la Sociedad de Beneficencia, gestionaron la donación del terreno que ocupa actualmente nuestro HC, para la construcción de un nuevo hospital debido a la precariedad del asiento original. (32)

Corresponde a un Hospital Escuela (situado en el Campus de San Lorenzo sobre la Avenida Mariscal López esquina Cruzada de la Amistad) y como su nombre lo indica, es un centro de referencia en cuanto a la atención de la población paraguaya, debido a que cuenta con todos los servicios. Entre las cuales se pueden citar, aparte de los servicios de consulta a:

- Cardiología Adultos

- Nefrología Adultos
- 1ra Cátedra de Semiología
- 1da Cátedra de Clínica Medica
- 2da Cátedra de Clínica Medica
- Clínica Quirúrgica
- 3da Cátedra de Endocrinología
- Cátedra de Neumología
- Traumatología
- Urología
- Cardiología Pediátrica
- Otorrinolaringología
- Hematología Adulta
- Hematología Pediátrica

Dado que el presente trabajo fue realizado en el contexto de pandemia por el Covid-19, se pudo realizar en las siguientes salas del Hospital de Clínicas, donde los jefes de las respectivas salas han permitido, como ser:

- 2da Cátedra de Clínica Médica con una capacidad para 30 internados
- Clínica Quirúrgica con una capacidad para 30 internados
- 1ra Cátedra de Semiología con una capacidad para 27 internados
- Traumatología con una capacidad para 20 internados
- Urología con una capacidad para 27 internados
- Otorrinolaringología con una capacidad para 20 internados
- Hematología Adulto con una capacidad para 5 internados.

3. OBJETIVO GENERAL

- Evaluar las sospechas de Reacciones Adversas de medicamentos en pacientes internados en el Hospital de Clínicas entre los meses de marzo a mayo del 2021.

3.1. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Clasificar a los pacientes según edad, sexo y datos clínicos.
- Cuantificar los medicamentos que consumen los pacientes en el momento de la entrevista.
- Clasificar los principios activos según el código ATC.
- Identificar los principios activos que producen las RAMs.
- Evaluar la relación de causalidad de las notificaciones de RAMs según el Algoritmo de Naranjo.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Tipo de estudio:

- Estudio descriptivo, observacional, transversal.

4.2. Participantes del estudio:

4.2.1. Población enfocada: pacientes, mayores de edad, de ambos sexos, internados en las salas del Hospital de Clínicas, donde los jefes han permitido la realización del estudio.

4.2.2. Población Accesible: pacientes, mayores de edad, de ambos sexos, internados en las salas del Hospital de Clínicas, donde los jefes han permitido la realización del estudio, de la ciudad de San Lorenzo entre los meses marzo a mayo del 2021. Estas salas fueron:

- 2da Cátedra de Clínica Médica con una capacidad para 30 internados
- Clínica Quirúrgica con una capacidad para 30 internados
- 1ra Cátedra de Semiología con una capacidad para 27 internados
- Traumatología con una capacidad para 20 internados
- Urología con una capacidad para 27 internados
- Otorrinolaringología con una capacidad para 20 internados
- Hematología Adulto con una capacidad para 5 internados

4.2.3. Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que firman la hoja de consentimiento informado.
- Pacientes que se encuentren internados en las salas del Hospital de Clínicas, donde los jefes han permitido la realización del estudio., en los meses de estudio.

4.2.4. Criterios de exclusión:

- Pacientes internados con problemas mentales o con dificultad de comprensión o tengan barreras de lenguaje o estén desorientados.
- Pacientes menores de 18 años.
- Embarazadas

4.2.5. Tipo de muestreo: muestreo no probabilístico, por conveniencia.

La ficha de notificación de sospechas de reacciones adversas elaborado y aprobado por el Comité de Farmacovigilancia de la Facultad de Ciencias Médicas y que aún no ha sido implementado, fue implementado por el investigador, a los pacientes internados en las salas asignadas que cumplían con los criterios de inclusión.

4.2.6. Reclutamiento: Previa solicitud del permiso correspondiente a los directivos del Hospital, se revisaron las fichas de los pacientes internados. Se reclutó a todo paciente internado en las salas del Hospital de Clínicas, donde los jefes han permitido la realización del estudio. Se enfatizó que la participación es voluntaria, que los pacientes podían retirarse del mismo o no responder determinadas preguntas y que cualquier decisión que tomen no afectaría negativamente la atención sanitaria. Se les explicó verbalmente en qué consistía el estudio, según la hoja de información. No se nombraría a los participantes en ningún informe que surja del estudio y se registraría el consentimiento mediante una firma en la hoja correspondiente (Anexo 3).

4.3. Mediciones

Variable	Conceptualización	Tipo de variable	Categorización
-Edad	Tiempo que ha vivido una persona(33)	Numérica	≥18 año
-Sexo	Condición orgánica, masculina y femenina(33)	Nominal	Masculino Femenino
-Índice de Masa Corporal	Es un índice utilizado para clasificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.	Numérica	Bajo Peso Normal Sobrepeso Obesidad
-Peso	El peso corporal es la fuerza con que la tierra atrae a un cuerpo(33)	Numérica	Kilogramos
-Altura	Es la distancia vertical de un cuerpo a la superficie de la tierra o a cualquier otra superficie tomada como referencia.(33)	Numérica	Metros

-Principios activos	Medicamento usado para el tratamiento de la patología diagnosticada para el paciente.	Nominal	Medicamentos administrados
- Código ATC	Sistema de información sobre categorías farmacológicas definiendo las acciones farmacológicas y la clasificación anatómica- terapéutica y química.(34)	Nominal	Medicamentos administrados
-RAMs	Escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición del cuadro clínico.(1)	Nominal	Reacción adversa Probada o definida. Probable. Posible. No relacionada o dudosa.

4.4. Instrumento

4.4.1. Cuestionario de investigación

- Ficha clínica.
- Ficha de notificación de RAM, entrevistas personales.

En el Manual de Farmacovigilancia, elaborado por el Comité de Farmacovigilancia del HC en conjunto con la FCQ-UNA, además de incluir Reglamentos, Procedimientos y Buenas prácticas de Farmacovigilancia, contiene la Ficha de Notificación de RAMs.

Una de las ventajas es su sencillez y bajo coste, permitiendo la detección de las reacciones adversas que se presenten con algún medicamento y en todos los grupos de población, sin interferir en los hábitos de prescripción.

Como desventaja se debe mencionar la infranotificación de reacciones adversas, lo que disminuye la sensibilidad del método, esto puede retrasar la detección de nuevas señales y hacer que el sistema sea más sensible a la notificación selectiva, además de la omisión de cierta información de los pacientes.

4.4.2. Técnicas e instrumento de recolección de datos

La metodología de trabajo consistió en una difusión informativa del proyecto a los profesionales de salud del Hospital de Clínicas, específicamente en las salas del Hospital de Clínicas, donde los jefes han permitido la realización del estudio.

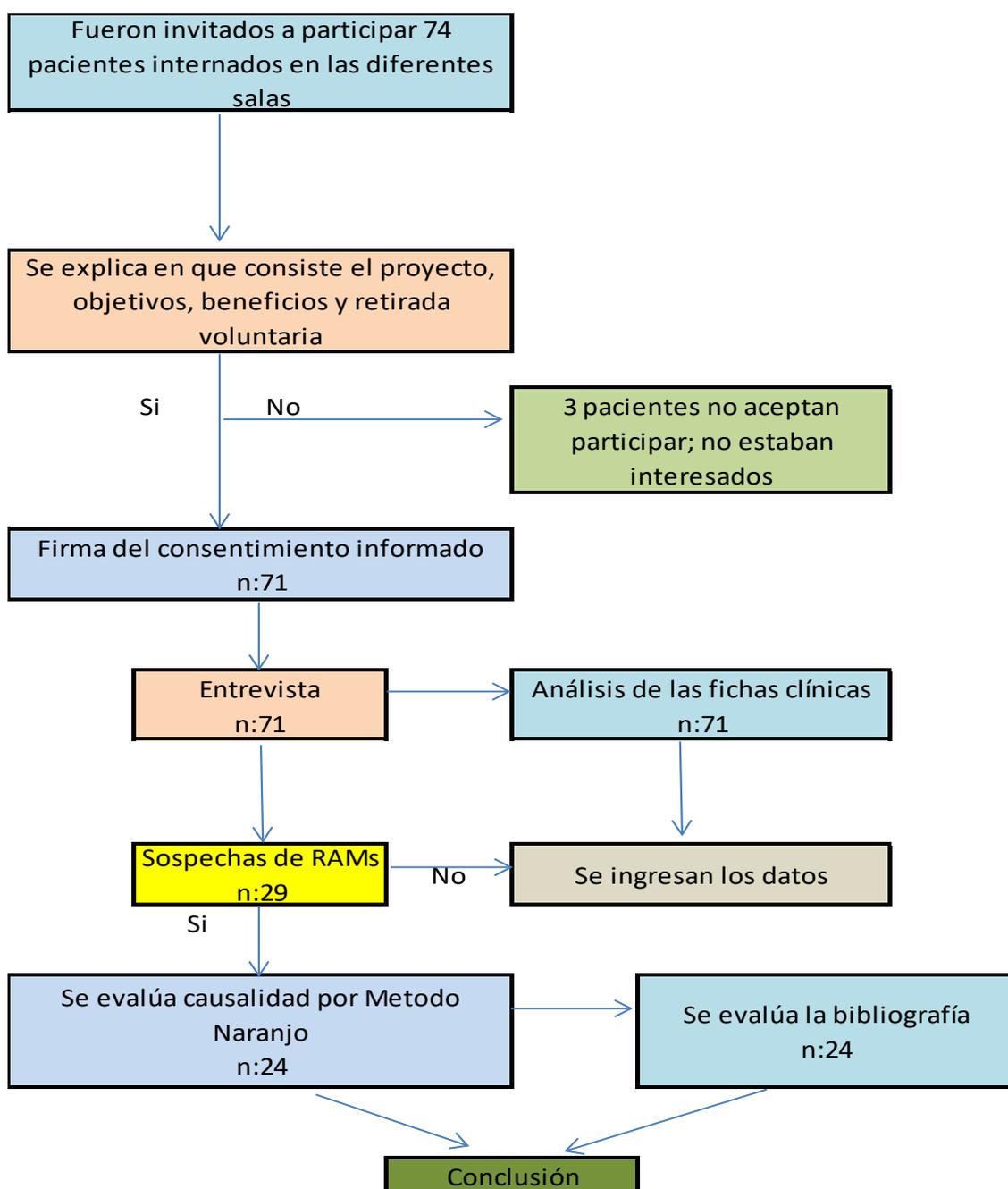
Posteriormente se realizó la aplicación de un plan piloto en el área correspondiente, a todo paciente que cumplía con los criterios de inclusión en el mes de mayo 2021 y luego una revisión de sus fichas clínicas.

Luego de las rondas médicas se realizó la captación de pacientes que se encontraban internados y cumplían con los criterios de inclusión, con la lectura del consentimiento informado, con contacto directo con el paciente, llenando la ficha amarilla, elaborado y aprobado por el comité de FV del Hospital de Clínicas, que aún no ha sido implementado. Se registraron todos aquellos efectos adversos que pueden ser interpretados como inducidos por medicamentos durante los meses de marzo y mayo 2021.

Seguidamente se corroboró los datos verificando con las fichas clínicas de los pacientes hospitalizados.

Con los datos obtenidos se realizó una clasificación de las sospechas de RAMs utilizando el Algoritmo de Naranjo (35), con el correspondiente análisis estadístico de los datos utilizando el programa Microsoft Excel.

Gráfico 1: Flujograma de implementación de la metodología



5. ASUNTOS ESTADÍSTICOS

5.1. Cálculo del tamaño de la muestra

Considerando estudios previos en pacientes internados se estimó para el cálculo de tamaño de muestra 83,1%(11) (la proporción esperada de RAMs) con un valor de 0,15 basado en datos de estudios previos en pacientes internados entre el 88,1% al 82,6%.

Se seleccionó un intervalo de confianza de 95%, y una precisión de 0,10. El tamaño de muestra requerido fue de 54 pacientes.

5.2. Gestión y análisis de los datos

Se revisaron las fichas de notificación de sospechas de reacciones adversas individuales completas de los pacientes, una vez recogido todos los datos necesarios para el estudio se confeccionó una base de datos empleando Microsoft Excel. Se realizó la consistencia de los datos, y luego un análisis exploratorio, identificando su distribución y valores atípicos, y posteriormente, un análisis univariado. Además, se calcularon las frecuencias, porcentajes y promedio-

5.3. Control de calidad y pretest

La evaluación de la recolección de datos se realizó con un estudio previo en el mes de marzo del año 2021 en un plan piloto para pacientes que accedían de manera voluntaria y que no participarían en el estudio final. Se evaluaron los siguientes puntos, realizado en el Área de 2da Cátedra de Clínica Médica del HC de la FCM, durante una semana.

Puntos evaluados

En la Tabla 1 se pueden observar el objetivo y su cumplimiento se evidencia en la siguiente tabla:

Tabla 1: Control de calidad y pre-test

Ítem	Aceptable	No aceptable	Sugerencia
Disponibilidad de la muestra necesaria		x	Sumar otras áreas del HC
Horario de entrevista que pudiera afectar otras actividades		X	Realizar las entrevistas una vez concluida la ronda médica.
Deseo de participación	X		
Aceptación de las preguntas	X		
Claridad del lenguaje empleado	X		
Tiempo necesario para administrar cada una de las herramientas de la ficha	X		
Uso de las fichas clínicas de los pacientes	X		

6. ASUNTOS ÉTICOS

Se tuvo en cuenta las Pautas Internacionales para la Evaluación Ética de los Estudios Epidemiológicos, publicado por el CIOMS en 2016,(36) y cuyo objetivo es ayudar a los investigadores, instituciones y autoridades regionales y nacionales a establecer y mantener normas para evaluación ética de los estudios epidemiológicos. Se respetaron los principios de la bioética detallados a continuación:

- **El principio de respeto a las personas:** Que garantizó que cada paciente es considerado un individuo autónomo, que se les brindó información adecuada que aseguró el conocimiento de los objetivos y naturaleza de la investigación, los procedimientos del estudio, beneficios, la garantía de que la participación del estudio es en forma voluntaria y que podía retirarse del mismo en cualquier momento, se protegió la privacidad y confidencialidad de los datos obtenidos así como la respuesta de cualquier duda o consulta.
- **El principio de la beneficencia:** Que asegura que los resultados obtenidos contribuirán al conocimiento científico.
- **El principio de la no maleficencia:** Que certifica que no se realizó acciones que pudieran causar daño o perjudicar al paciente.
- **El principio de la justicia:** Que avala el uso de procedimientos razonables, no explotadores y bien considerados para asegurar que se administran correctamente igualitaria para todos.
- **Confidencialidad:** Se tuvo en cuenta la confidencialidad de los pacientes y el anonimato de los mismos objetos del estudio.
- **Mantener la confidencialidad:** De todos los resultados de los estudios laboratoriales, diagnósticos de las enfermedades y el tratamiento de las mismas, y tuvo su base en el respeto a los derechos Humanos, establecidos en la Constitución Nacional.

La Dirección de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, evaluó la propuesta del presente trabajo y considero que no se detectaron incompatibilidades éticas según Resolución UNA_FCM_DI N 378/2020: Por la cual se da el visto bueno de la Dirección de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Médicas UNA, autorizando la realización

del trabajo de Investigación de Tesis. Así mismo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en la Investigación de la FCQ con el código 7010/2021.

7. RESULTADOS

Formaron parte del estudio 71 pacientes internados en las áreas del HC, tales como 2da Cátedra de Clínica Médica, Clínica Quirúrgica, 1ra Cátedra de Semiología, Traumatología, Urología, Otorrinolaringología y Hematología Adulto.

7.1. Características demográficas y clínicas:

Respecto al sexo de los pacientes participantes del estudio, se observaron proporciones similares. La relación Hombre/ Mujer fue de 1,08:1. El rango de edad fue de 18- 80 años, el promedio de edad fue $44,51 \pm 18,49$. El rango de edad más frecuente fue el de 18-30 años en un 32%. (Tabla 2)

Tabla 2: Género y rango de edad de los pacientes

Variables	Total
	n = 71 (100)
Género	n (%)
Hombres	37(52)
Mujeres	34(48)
Edad	n (%)
18-30	23(32)
31-40	13(18)
41-50	7(10)
51-60	11(15)
61-70	8(11)
71-80	9(13)

Según el IMC de los pacientes, el 44% estaban dentro del rango normal y más de la mitad (51%) por encima (37% sobrepeso, 14% Obesidad). (Tabla 3)

Tabla 3: Índice de Masa Corporal de los pacientes

Variables	Total
	n = 71 (100)*
Valor IMC	n (%)
Bajo Peso <18,5	2(3)
Normal 18,5-24,9	31(44)
Sobrepeso 25,0-29,9	26(37)
Obesidad >30,0	10(14)

*Datos antropométricos de dos pacientes no pudo ser medido por estar encamado.

Respecto a los diagnósticos, los más frecuentes fueron, la Diabetes mellitus tipo II (7,2%), Hipertensión arterial (5,6%) e Hiperplasia prostática benigna (4,0%). (Tabla 4)

Tabla 4: Diagnóstico de los pacientes

Variables	Total
	n = 125 (100)
Diagnóstico	n (%)
Diabetes mellitus tipo II	9(7.2)
Hipertensión arterial (HTA)	7(5.6)
Hiperplasia prostática benigna	5(4)
Ictericia Obstructiva	4(3.2)
Leucemia Linfoblastica aguda Tipo B	4(3.2)
Infección	3(2.4)
Accidente	2(1.6)
Artritis reumatoide	2(1.6)
Exclusión renal del lado izquierdo por litiasis renal	2(1.6)
Piedra en la vesícula	2(1.6)
Retención aguda de orina.	2(1.6)
Hipotiroidismo	2(1.6)
Leucemia promielocitica aguda	2(1.6)
Litiasis vesicular múltiple	2(1.6)
Absceso hepático	1(0.8)
Absceso pero amigdalino izquierdo	1(0.8)
Acidosis metabólica	1(0.8)
Agua en los pulmones	1(0.8)
Alucinaciones visuales	1(0.8)
Amputación del segundo dedo	1(0.8)
Anemia	1(0.8)
Arritmia	1(0.8)
Artrosis en la vertebra	1(0.8)
Bocio	1(0.8)
Cáncer de laringe	1(0.8)
Cáncer de próstata	1(0.8)
Cáncer estenosorte de colon sigmoides	1(0.8)
Cirugía, amputación de dedo	1(0.8)
Colangitis	1(0.8)
Colecciones abdominales	1(0.8)
Colecistitis crónica calculosa	1(0.8)
Colecistitis crónica sintomática	1(0.8)
Colecistolitis	1(0.8)
Coledocolitiasis	1(0.8)
Colesterol	1(0.8)
Comportamiento agresivo	1(0.8)
Dacriocistitis a repetición	1(0.8)

Diagnóstico	n (%)
Dolor en epigástrico	1(0.8)
Enfermedad arterial obstr. crónica	1(0.8)
Enfermedad de Fournier	1(0.8)
Enfermedad de la pielouretal	1(0.8)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	1(0.8)
Enfermedad renal crónica	1(0.8)
Epistaxis por fosa nasal derecha	1(0.8)
Esclerosis Múltiple	1(0.8)
Fistula esófago cutáneo	1(0.8)
Fractura de tobillo izquierdo	1(0.8)
Hematoma subcapsular infectado	1(0.8)
Hematomas	1(0.8)
Hemodiálisis con vena yugular interna	1(0.8)
Hemoperitoneo superado + shock hipovolémico	1(0.8)
Hepatomegalia	1(0.8)
Hernia incisional sobre cicatriz	1(0.8)
Hernia inguinal izquierda directa Gilbert 4	1(0.8)
Hipertrofia prostática	1(0.8)
Insuficiencia Renal Aguda	1(0.8)
Laringofisura anterior	1(0.8)
Linfoma Linfoblastico T EIVB Bulky con infiltración SNC	1(0.8)
Litiasis renal derecha	1(0.8)
Mediastinitis	1(0.8)
Metástasis hepática	1(0.8)
Nasoangiofibroma juvenil Probable tumor nasal	1(0.8)
Neumonía con derrame bilateral y abdominal	1(0.8)
Neumonía- Infección	1(0.8)
Obstrucción micro vascular	1(0.8)
Oclusión intestinal completa	1(0.8)
Operación, golpe en la cabeza	1(0.8)
Osteomielitis crónica	1(0.8)
Otitis probable oído derecho	1(0.8)
Papilas de tiroides	1(0.8)
Paro cardiaco	1(0.8)
Paroxística	1(0.8)
Perforación esofágica cervical	1(0.8)
Peritonitis aguda de origen apendicular	1(0.8)
Peritonitis gangrenosa	1(0.8)
Piedra en el riñón	1(0.8)
Pólipo nasal	1(0.8)

Diagnóstico	n (%)
Portador de talla vesical	1(0.8)
Pulmones y estomago	1(0.8)
Quiste hepático infectado	1(0.8)
Rinosinusopatía crónica	1(0.8)
Sangrado abdominal	1(0.8)
Shock séptico	1(0.8)
Síndrome neoplásico	1(0.8)
Síndrome urémico	1(0.8)
Trombosis de la vena aorta porta	1(0.8)
Tumor de cabeza de páncreas	1(0.8)
Tumor de colon ascendente	1(0.8)
Tumor en pierna izquierda	1(0.8)
Tumor renal derecho	1(0.8)
VIH	1(0.8)

7.2. Medicamentos que consumen los pacientes al momento de la entrevista y su clasificación ATC.

El total de medicamentos prescritos a los pacientes fueron 477, que comprendían 116 tipos de principios activos. Al codificar a los principios activos según la clasificación internacional Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) se observan que corresponden a 13 grupos anatómicos (Primer nivel). De los 116 tipos de principios activos los más frecuentes fueron los correspondientes al grupo A (19,8%), seguido de Grupo J (14,7%), Grupo C y L (11,2% cada uno). Del total de principios activos prescritos (n: 477), los más frecuentes fueron los correspondientes al grupo A (31,7%), seguido de Grupo N (15,5%) y Grupo J (14,3%). (Tabla 5)

Tabla 5: Medicamentos utilizados por los pacientes, según clasificación ATC

1º Nivel: Órgano o Sistema en el cual actúa el fármaco		N:116 (100) Tipos de Principios activos según ATC	N: 477 (100) Principios activos prescriptos
A	Tracto Alimentario y Metabolismo	23(19,8)	151(31,7)
B	Sangre y Organos formadores de sangre	9(7,8)	16(3,4)
C	Sistema Cardiovascular	13(11,2)	40(8,4)
D	Dermatológicos	0(0)	0(0)
G	Sistema Genitourinario y hormonas sexuales	2(1,7)	3(0,6)
H	Preparados hormonales sistémicos, excluidos hormonas sexuales e insulinas	1(0,9)	1(0,2)
J	Antiinfeccioso para uso sistémico	17(14,7)	68(14,3)
L	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	13(11,2)	20(4,2)
M	Sistema Musculoesquelético	5(4,3)	13(2,7)
N	Sistema Nervioso	12(10,3)	74(15,5)
P	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	3(2,6)	6(1,3)
R	Sistema Respiratorio	10(8,6)	22(4,6)
S	Órganos de los sentidos	6(5,2)	61(12,8)
V	Varios	2(1,7)	2(0,4)
TOTAL		116	477

En la tabla 6 se presentan la identificación de los principios activos según el quinto nivel de ATC.

Tabla 6: Principios activos según quinto nivel de la clasificación ATC

Variables	Total n = 477 (100)
Código ATC/ Principio Activo	n (%)
Tracto Alimentario y Metabolismo	
A01AB17: Metronidazol 500mg	6(1,3)
A01AC02: Citol NPD; Dexametasona y antiinfecciosos oftálmicos	2(0,4)
A01AC03	5(1,0)
Hidrocortisona 100mg	3
Hidrocortisona 20mg	1
Hidrocortisona 300mg	1
A02BC01	43(9,0)
Omeprazol 10mg	2
Omeprazol 20mg	21
Omeprazol 40mg	19
Omeprazol 80mg	1
A03AX01: Simeticona	1(0,2)
A03FA01: Metoclopramida 10mg	36(7,5)
A04AA01: Ondansetron 8mg	16(3,4)
A06AD11	6(1,3)
Lactulosa 10ml	5
Laxosan	1
A07AA10: Colistina	1(0,2)
A07EA03	4(0,8)
Prednisona 10mg	1
Prednisona 20mg	2
Prednisona 50mg	1
A07EA06: Neumocort 2 puff	2(0,4)
A07FA02: Enterogermina	1(0,2)
A10AB01	4(0,8)
Insulina	3
Insulina cristalina	1
A10AB04: Insulina Glargina	1(0,2)

Código ATC/ Principio Activo	n (%)
A10AC01: Insulina NPH 36UI	1(0,2)
A10AE04: Insulina Glargina	1(0,2)
A10BA02: Metformina 850mg	6(1,3)
A10BB12: Glimepirida	1(0,2)
A11DBP1: LASCAVIT 5000; Vitamina B1 en asociación con vitamina B6 y/o B12	1(0,2)
Tracto Alimentario y Metabolismo	
A11HA03: ETEC 1000MG; Tocoferol (vitamina E)	1(0,2)
A12AA03	5(1,0)
Gluconato de Calcio	1
Caprimida D 500mg, Carbonato de calcio 500mg	4
A12BA01: Cloruro de potasio 600mg	6(1,3)
A12CC30: Magnesio	1(0,2)
Sangre y Órganos Formadores de Sangre	
B01AB01	4(0,8)
HBPM (heparina de bajo peso molecular)40mg	2
HBPM 20mg (heparina de bajo peso molecular)	1
HBPN 60mg (heparina de bajo peso molecular)	1
B01AB05: Clexane 40mg enoxaparina	1(0,2)
B01AC04: Clopidogrel	1(0,2)
B01AC30: AAS 125mg	2(0,4)
B01AF01: Rivaroxaban 20mg	1(0,2)
B02BA01: Vitamina K 20mg	2(0,4)
B02BC05	3(0,6)
Adrenalina 1%	2
Adrenalina diluida	1
B03BB01: Ácido Fólico 10mg	2(0,4)
B05XB02: Abintra-alimento	1(0,2)
Sistema Cardiovascular	
C01BD01: Amiodarona 200mg	1(0,2)
C03AA03: Hidroclorotiazida 200mg	2(0,4)
C03CA01: Furosemida 20mg	4(0,8)
C04AD03: Pentoxifilina	1(0,2)
C05CA51: Ruta C K	1(0,2)

Código ATC/ Principio Activo	n (%)
C07AB03	4(0,8)
Atenolol 25mg	1
Atenolol 50mg	3
C07AG02: Carvedilol 6,25mg	1(0,2)
C07FB07: Amlodipina 10mg	6(1,3)
C09AA02	8(1,7)
Enalapril 10mg	4
Enalapril 20mg	3
Enalaprilato 2,5g	1
C09CA01	8(1,7)
Losartam 25mg	1
Losartan 50mg	7
C10AA01: Nimicort 20mg, Simvastatina	1(0,2)
C10AA05	2(0,4)
Atorvastatina 20mg	1
Atorvastatina 40mg	1
Sistema Genitourinario y Hormonas Sexuales	
G01AA10: Clindamicina 600mg	2(0,4)
G04CA02: Tamsulosina	1(0,2)
Preparados Hormonales Sistémicos, excluidos hormonas sexuales e insulinas	
H03AA01: T4 150mg Tiroxina	1(0,2)
Anti-infecciosos para uso sistémico	
J01CA01: Ampicilina IBL 1,5g	6(1,3)
J01CA04: Amoxicilina 100mg	1(0,2)
J01CR02: Amoxicilina IBL 1,5g	8(1,7)
J01CR05	9(1,9)
Piperacilina + Trazobactam	1
Piperacilina- Tazobactam- Moltrazem 4,5mg	1
Piperatazo 4,5g	1
Tazonam 4,5mg	6
J01DB04	7(1,5)
Cefazolina 1g	6
Cefazolina 2g	1
J01DD04: Ceftriaxona 1g	4(0,8)
J01DD08: Cefixima 400mg	3(0,6)
J01DH02	7(1,5)
Meropenem 1g	5

Código ATC/ Principio Activo	n (%)
Meropenem 500mg	1
Vancomicina D13 1g + Meropenem	1
J01EA01: Trimetoprim sulfa	1(0,2)
J01FA10: Azitromicina 500mg	2(0,4)
J01GB06: Amicacina 500mg	1(0,2)
J01MA02	7(1,5)
Ciprofloxacina 200mg	6
Ciprofloxacina 400mg	1
J01MA12: Levofloxacino 750mg	1(0,2)
J01XA01: Vancomicina 1g	9(1,9)
J02AC01: Fluconazol 200mg	1(0,2)
J05AX12	1(0,2)
Doltegravir sodico 50mg Lamivudina 300mg Tenofovir 300mg	1
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	
L01BA01	2(0,4)
Metotrexato 500mg	1
Metrex 2,5mg	1
L01BB05: Fludarabina 50mg	1(0,2)
L01BB05; L01BC01; L01DB06	1(0,2)
FLAG IDA D3; fludarabina, citarabina, idarubicina	1
L01BC01	3(0,6)
ARA C 30mg; citarabina	1
Citarabina 500mg	2
L01BC05: Gentamicina 400mg	2(0,4)
L01BC07: Azacitidina 100mg	1(0,2)
L01CA02: Vincristina 1mg	1(0,2)
L01DB01: Doxorrubicina 50mg	1(0,2)
L01DB06: Idarrubicin 10mg	1(0,2)
L01XC02: Rituximab	3(0,6)
L01XX02	2(0,4)
ASA; L-Asparaginasa 10 0000UI	1
L-Asparaginasa 10 0000UI	1
L01XX22: ATRA; alitretinoína	1(0,2)
L03AA02: Filgrastim 300ug	1(0,2)

Código ATC/ Principio Activo	n (%)
Sistema Musculoesquelético	
M01AB05: Prodifenac 140mg	1(0,2)
M01AE03: Ketoprofeno 100mg	1(0,2)
M01AE53	2(0,4)
Prodent biotic	1
Prodent plac 100cc	1
M01AH05	2(0,4)
Etirocoxib 10mg	1
Etoricoxib 60mg	1
M04AA01: Allopurinol 300mg	7(1,5)
Sistema Nervioso	
N01BB52: Lidocaina + epinefrina	1(0,2)
N02AA01: Morfina 1mg	1(0,2)
N02AX52	14(2,9)
Cesalgin Tramadol 100mg	1
Cesalgin 100mg Tramadol 100mg	1
Tramadol 100mg	11
Tramadol 2mg	1
N02BB02	44(9,2)
Dipirona 1g	39
Dipirona 2g	5
N02BE01	6(1,3)
Paracetamol 1g	5
Paracetamol 325mg	1
N03AG01: Acido valproico 500mg	1(0,2)
N03AX14: Levetiracetam 500mg	1(0,2)
N05AH04: Quetiapina	1(0,2)
N05AL07	2(0,4)
Dislep 25mg, Levosulpiride	1
Levosulpiride 25mg	1
N05AX08: Risperidona	1(0,2)
N05BA12: Alprazolán 0,5g	1(0,2)
N05BB01: Hidroxicina	1(0,2)
Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	
P01BA02: Hidroxicloroquina 1 cap	1(0,2)
P02CB01: Piperacilina	1(0,2)
P02CF01: Ivermectina 6mg	4(0,8)

Código ATC/ Principio Activo	n (%)
Sistema Respiratorio	
R01AA08	2(0,4)
Nafazolina 5g	1
Rinasin spray; Nafazolina 5g	1
R01AX06: Mupirocina	1(0,2)
R03AC02: Salbutamol 100mg	3(0,6)
R05CB01	2(0,4)
Acetilcisteína	1
Acetilcisteína 600mg	1
R05DA20: Diocodina Gotas	2(0,4)
R05DB04: Daxipen 3000UI; ALFA AMILASA	1(0,2)
R05FA01: Pectofar 10cc	1(0,2)
R05FA02: Flemex 10ml	3(0,6)
R06AB02	6(1,3)
Analer 10mg	4
Clorfeniramina 10mg	2
R06AE09: Levocetirizina 5mg	1(0,2)
Órganos de los sentidos	
S01BC03: Lertus, Diclofenac Sodico	1(0,2)
S01BC05	47(9,9)
Dolomedin 60mg, Ketorolac trometamina	2
Ketorolac 30mg	4
Ketorolac 60mg	41
S01XA03: Cloruro de Sodio 0,9%	1(0,2)
S01XA18: Ciclosporina 200mg	1(0,2)
S02AA15: Ciprodex otico 5 gotas	1(0,2)
S02CA06	10(2,1)
Dexametasona 4mg	2
Dexametasona 8mg	8
Varios	
V03AF03: Leucovorina calcica 50mg	1(0,2)
V08AB04: Lopamiron 300mg	1(0,2)

7.3. Sospechas de RAMs manifestadas por los pacientes.

En el total de pacientes del estudio, (n: 71), el 40,8% (n: 29) presentaron al menos 1 RAM. El total de RAM fue de 49, en un rango de 1-4 y la media $1,8 \pm 0,89$.

Respecto a las 31 sospechas de RAMs manifestadas por los pacientes, los tres más predominantes fueron el Vómito (16,3%), Nauseas (14,3%) y Diarrea (8,2%). La Fiebre y el Malestar estomacal se observó en 4,1% cada uno y el resto de las RAMs, 2% cada uno. (Tabla 7)

Tabla 7: Sospecha de Reacciones adversas a medicamentos

Ítem	Variables	Total n = 49 (100)
	Reacción adversa manifestada	n (%)
1	Vómitos	8(16,3)
2	Nauseas	7(14,3)
3	Diarrea	4(8,2)
4	Fiebre	2(4 ,1)
5	Malestar estomacal	2(4 ,1)
6	Edema	1(2 ,0)
7	Anorexia	1(2 ,0)
8	Astenia	1(2 ,0)
9	Cambio de color de ojos	1(2 ,0)
10	Cefalea persistente	1(2 ,0)
11	Cefalea	1(2 ,0)
12	Debilidad	1(2 ,0)
13	Desesperación	1(2 ,0)
14	Discreta palidez de piel y mucosas	1(2 ,0)
15	Disfagia	1(2 ,0)
16	Dolor corporal	1(2 ,0)
17	Dolor en el lugar de aplicación	1(2 ,0)
18	Enrojecimiento	1(2 ,0)
19	Falla renal aguda	1(2 ,0)
20	Fiebre, Piuria	1(2 ,0)
21	Heces caprinas, diarrea	1(2 ,0)
22	Heces con dolor	1(2 ,0)
23	Hinchazón	1(2 ,0)
24	Mareo	1(2 ,0)
25	Palidez	1(2 ,0)

Ítem	Reacción adversa manifestada	n (%)
26	Picazón	1(2 ,0)
27	Ronchas	1(2 ,0)
28	Salpullido	1(2 ,0)
29	Taquicardia	1(2 ,0)
30	Temblores	1(2 ,0)
31	Hipocalemia severa	1(2 ,0)

7.4. Principios activos con sospechas de RAMs

Los principios activos con sospechas de RAMs fueron 24 tipos, de los cuales los más frecuentes fueron la Vancomicina 1g (10%), seguido en proporciones iguales de Omeprazol 40mg, Rituximab y Tazonam 4,5mg (7%). El resto de los principios activos 3% cada uno. (Tabla 8)

Tabla 8: Principios activos sospechosos

Ítem	Variables	Total n = 29 (100)
	Principio activo sospechoso	n (%)
1	Vancomicina 1g	3(10)
2	Omeprazol 40mg	2(7)
3	Rituximab	2(7)
4	Tazonam 4,5mg	2(7)
5	Allopurinol 300mg	1(3)
6	Ampicilina IBL 1.5g	1(3)
7	Atorvastatina 20mg	1(3)
8	Carvedilol 6.25mg	1(3)
9	Cefixima 400mg	1(3)
10	Ceftriazona 1g	1(3)
11	Ciclosporina 200mg	1(3)
12	Ciprofloxacina 400mg	1(3)
13	Cloruro de potasio 10%	1(3)
14	Dipirona 1g	1(3)
15	Doltegravir sodico 50mg Lamivudina 300mg Tenofovir 300mg	1(3)
16	Fludarabina 50mg	1(3)
17	Gentamicina 200mg	1(3)

Ítem	Principio activo sospechoso	n (%)
18	Idarrubicin 10mg	1(3)
19	Ketorolac 60mg	1(3)
20	Losartan 50mg	1(3)
21	Plasil 10mg, Metoclopramida	1(3)
22	Quetiapina 25mg	1(3)
23	Tramadol 100mg	1(3)
24	Vancomicina D13 + Meropenem	1(3)

7.5. Principio activo sospechoso y RAMs

En la tabla 9 se presentan los 24 principios activos sospechosos de causar RAMs manifestadas por los pacientes en las entrevistas, siendo el Omeprazol 40mg el principio activo con sospecha de RAMs más frecuentes (náuseas y los vómitos, 4,1% cada una), seguido de Tazonam 4,5mg (vómitos, 4,1%). (Tabla 9)

Tabla 9: Principio activo sospechoso y RAMs

Nro. de Principios activos	Variables	Total de RAMs n = 49 (100)
	Principio activo sospechoso y RAMs	n (%)
1	Allopurinol 300mg	
	Discreta palidez de piel y mucosas	1(2)
2	Ampicilina IBL 1.5g	
	Nauseas	1(2)
	Vómitos	1(2)
3	Atorvastatina 20mg	
	Heces caprinas, diarrea	1(2)
4	Carvedilol 6.25mg	
	Heces con dolor	1(2)
	Nauseas	1(2)
	Vómitos	1(2)
5	Cefixima 400mg	
	Malestar estomacal	1(2)
6	Ceftriazona 1g	
	Diarrea	1(2)
7	Ciclosporina 200mg	
	Cambio de color de ojos	1(2)
8	Ciprofloxacina 400mg	
	Nauseas	1(2)
	Vómitos	1(2)
9	Cloruro de potasio 10%	
	Dolor en el lugar de aplicación	1(2)
	Hinchazón	1(2)
	Palidez	1(2)
10	Dipirona 1g	
	Picazón	1(2)
11	Doltegravir sodico 50mg-Lamivudina 300mg- Tenofovir 300mg	
	Temblores	1(2)
12	Fludarabina 50mg	
	Diarrea	1(2)
	Dolor corporal	1(2)
	Fiebre	1(2)

Nro.	Principio activo sospechoso y RAMs	n (%)
13	Gentamicina 200mg	
	Mareo	1(2)
14	Idarrubicin 10mg	
	Nauseas	1(2)
15	Ketorolac 60mg	
	Disfagia	1(2)
16	Losartan 50mg	
	Malestar estomacal	1(2)
17	Omeprazol 40mg	
	Nauseas	2(4,1)
	Vómitos	2(4,1)
18	Plasil 10mg, Metoclopramida	
	Anorexia	1(2)
	Astenia	1(2)
19	Quetiapina 25mg	
	Desesperación	1(2)
	Ronchas	1(2)
20	Rituximab	
	Cefalea persistente	1(2)
	Taquicardia	1(2)
	Hipocalemia severa	1(2)
21	Tazonam 4,5mg	
	Diarrea	1(2)
	Fiebre	1(2)
	Vómitos	2(4.1)
22	Tramadol 100mg	
	Cefalea	1(2)
23	Vancomicina 1g	
	Edema	1(2)
	Debilidad	1(2)
	Diarrea	1(2)
	Fiebre, Piuria	1(2)
	Nauseas	1(2)
	Vómitos	1(2)
24	Vancomicina D13+ Meropenem	
	Enrojecimiento	1(2)
	Falla renal aguda	1(2)
	Salpullido	1(2)

7.6. Análisis de Causalidad por medio del Algoritmo de Naranjo.

Al realizar el análisis de Causalidad por medio del Algoritmo de Naranjo de los 24 principios activos sospechosos de causar RAMs, la clasificación de RAMs Posibles fue la predominante (54%), seguido de las RAMs Probables (33%) y RAMs Dudosas (13%). (Tabla 10)

Tabla 10: Algoritmo de Naranjo

Total de Principios activos sospechosos	Total n= 24 (100)
Causalidad. Algoritmo de Naranjo	n (%)
RAM Definitiva: PUNTUACIÓN >9	0(0)
RAM Probable: PUNTUACIÓN 5-8	8(33)
RAM Posible: PUNTUACIÓN 1-4	13(54)
RAM Dudosa: PUNTUACIÓN < 0	3(13)

7.7. Análisis de Causalidad por Principio activo

La vancomicina 1g fue el principio activo con mayor frecuencia (12,5%), seguido del Tazonam 4,5mg (8,3%) clasificadas como RAM Posible. El Omeprazol 40mg y Rituximab fueron los principios activos sospechosos con mayor frecuencia dentro de los clasificados como RAM Probable (8.3% cada uno). (Tabla 11)

Tabla 11: Análisis de Causalidad. Algoritmo de Naranjo

Item	Causalidad, Algoritmo de Naranjo	Principio activo	Total n = 24 (100) n (%)
1	Probable	Omeprazol 40mg	2(8,3)
2		Rituximab	2(8,3)
3		Cloruro de potasio 10%	1(4,2)
4		Dipirona 1g	1(4,2)
5		Fludarabina 50mg	1(4,2)
6		Gentamicina 200mg	1(4,2)
7		Idarrubicin 10mg	1(4,2)
8		Quetiapina 25mg	1(4,2)
1	Posible	Vancomicina 1g	3(12,5)
2		Tazonam 4,5mg	2(8,3)
3		Allopurinol 300mg	1(4,2)
4		Ampicilina IBL 1,5g	1(4,2)
5		Carvedilol 6,25mg	1(4,2)
6		Cefixima 400mg	1(4,2)
7		Ceftriazona 1g	1(4,2)
8		Ciclosporina 200mg	1(4,2)
9		Doltegravir sodico 50mg Lamivudina 300mg Tenofovir 300mg	1(4,2)
10		Ketorolac 60mg	1(4,2)
11		Losartan 50mg	1(4,2)
12		Plasil 10mg, Metoclopramida	1(4,2)
13		Tramadol 100mg	1(4,2)
1	Dudosa	Atorvastatina 20mg	1(4,2)
2		Ciprofloxacina 400mg	1(4,2)
3		Vancomicina D13 + Meropenem	1(4,2)

7.8. Reacciones Adversas descritas.

Los principios activos sospechosos de causar RAMs en este estudio fueron clasificados en RAMs graves y comunes mediante dos programas disponibles en línea Medscape y Epocrates. (Tabla 12)

Tabla 12: RAMs según Medscape y Epocrates

Ítem	Fármaco objeto	Reacciones adversas graves	Reacciones adversas comunes
1	Allopurinol 300mg	Hipersensibilidad, piel reacción severa, reacción con eosinofilia y síndrome sistémica, dermatitis exfoliativa. Necrólisis epidérmica tóxica. Síndrome de Stevens-Johnson, mielosupresión, agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, anemia aplásica, trombocitopenia, vasculitis, hepatotoxicidad, insuficiencia renal, nefrolitiasis convulsiones, neuropatía periférica.	Erupción, reacción en el lugar de la inyección (uso intravenoso). Diarrea, náusea, exacerbación de la gota, prurito, urticaria, somnolencia, fosfatasa alcalina elevada, eosinofilia.
2	Ampicilina IBL 1.5g	Anafilaxia, hipersensibilidad reacción inmediata o retardada, reacción similar a la enfermedad del suero, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa. Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, pustulosas exantemática generalizada aguda, infección. Diarrea, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis, hepatitis, ictericia colestásica, convulsiones.	Náusea, vómito. Diarrea, urticaria, erupción, eosinofilia, tromboflebitis dolor en el lugar de la inyección, glositis, estomatitis, candidiasis, oral o vulvovaginal
3	Atorvastatina 20mg	Miopatía, miopatía necrotizante inmunomediada ruptura de tendón, rabdomiólisis, fallo renal agudo, hepatotoxicidad, pancreatitis, hipersensibilidad reacción, anafilaxia, fotosensibilidad. Necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme. Síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, diabetes mellitus pulmón intersticial.	Dolor de cabeza, artralgia. Diarrea, dolor en las extremidades, dispepsia, náusea, dolor musculoesquelético, espasmos musculares mialgia, insomnio, dolor faringolaríngeo, diabetes mellitus, deterioro cognitivo, ginecomastia.

m	Fármaco objeto	Reacciones adversas graves	Reacciones adversas comunes
4	Carvedilol 6.25mg	<p>Bradicardia, grave bloqueo cardíaco, exacerbación de angina, arritmia ventricular, asma, broncoespasmo, hipersensibilidad reacción anafilactoide reacción.</p> <p>Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, lupus eritematoso, neumonitis intersticial, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome de iris flácido intraoperatorio.</p>	<p>Mareo, fatiga, diarrea, hiperglucemia, aumento de peso, hipotensión, bradicardia, disnea, náusea, dolor de cabeza, astenia, vómitos, artralgia, disturbio visual, edema, hipercolesterolemia</p> <p>estertores, síncope, angina de pecho, anemia, edema pulmonar.</p>
5	Cefixima 400mg	<p>Anafilaxia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, fallo renal agudo, anemia hemolítica, discrasias sanguíneas, infección, diarrea, convulsiones.</p>	<p>Diarrea, dolor abdominal, náusea, dispepsia, flatulencia, erupción, dolor de cabeza, mareo, urticaria, prurito, eosinofilia.</p>
6	Ceftriazona 1g	<p>Anafilaxia, broncoespasmo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis, epidérmica tóxica, eritema multiforme, enfermedad del suero, neumonitis, hipersensibilidad, neutropenia, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, hipoprotrombinemia, agranulocitosis, infección.</p> <p>Diarrea, colitis, arenilla biliar, arenilla en la vesícula biliar, ictericia, pancreatitis, convulsiones, nefrolitiasis Precipitado de Calcio.</p>	<p>Reacción en sitio de inyección local, eosinofilia, trombocitosis, diarrea, leucopenia.</p>
7	Ciclosporina 200mg	<p>HTA, grave inmunosupresión, infección grave, infección oportunista, nefropatía, hiperpotasemia, grave nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, trombosis capilar glomerular, diabetes mellitus, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, malignidad, convulsiones, encefalopatía, síndrome de encefalopatía posterior reversible, neurotoxicidad, HTA intracraneal, edema del disco óptico, hipersensibilidad reacción, depresión, pancreatitis, sangrado gastrointestinal.</p>	<p>Hirsutismo, infección, temblor, sobrecrecimiento gingival, dolor de cabeza, hipertrigliceridemia (uso de psoriasis), náusea, vómitos, diarrea, calambres en las piernas parestesia, síndrome similar a la influenza, edema, mareo, erupción, acné, dolor de pecho, estomatitis, hipomagnesemia, artralgia, rubor, broncoespasmo, hiperpotasemia, hiperglucemia, hiperuricemia.</p>

Ítem	Fármaco objeto	Reacciones adversas graves	Reacciones adversas comunes
8	Ciprofloxacina 400mg	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, piel reacción severa, vasculitis, neumonitis, hipersensibilidad, enfermedad del suero, fototoxicidad, diarrea, superinfección, convulsiones, psicosis tóxica, depresión, suicidio, nefrotoxicidad, cristaluria, hepatotoxicidad, mielosupresión, discrasias sanguíneas, neuropatía, periférica, ruptura de tendón, artropatía (estudios en animales), exacerbación de la miastenia gravis, hipoglucemia grave, aneurisma aórtico, disección aórtica.	Náusea, diarrea, vómitos, dolor abdominal, dolor de cabeza, dispepsia, mareo, inquietud, aturdimiento, vaginitis, insomnio, fotosensibilidad, prurito, erupción, ansiedad, agitación, confusión, tendinitis, artralgia, mialgia, desorientación, alteración de la atención, nerviosismo, deterioro de la memoria, delirio, paranoia, alucinaciones, pesadillas, temblor, hiperglucemia
9	Cloruro de potasio 10%	Hiperpotasemia, desequilibrio electrolítico (uso intravenoso), sobrecarga de líquidos (uso intravenoso), arritmia, obstrucción gastrointestinal (forma de dosis sólida), sangrado gastrointestinal (forma de dosis sólida), perforación GI (forma de dosis sólida), úlcera GI (forma de dosis sólida), infusión reacción grave (uso intravenoso), síndrome de realimentación (uso intravenoso).	Náuseas, vómitos, flatulencia, malestar abdominal, dolor abdominal, diarrea, hiperpotasemia.
10	Dipirona 1g	Urticaria, angioedema, broncoespasmo, arritmias cardíacas, hipotensión, shock circulatorio, leucopenia, agranulocitosis o trombocitopenia, color rojo en orina.	Síntomas cutáneos y mucosos, disnea, síntomas gastrointestinales
11	Doltegravir sodico 50mg Lamivudina 300mg Tenofovir 300mg	Hipersensibilidad, reacción multiorgánico, anafilaxia, síndrome de reconstitución inmune, trastornos autoinmunes, neutropenia, insuficiencia hepática, hepatotoxicidad, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, pancreatitis, neuropatía periférica, rabdomiólisis, anemia severa, suicidio, miopatía.	Dolor de cabeza, diarrea, náusea, insomnio, fatiga, hiperglucemia, hiperlipidemia, ansiedad, vómitos, depresión, erupción sueños anormales, artralgia, mialgia, síndrome nasal, tos, neuropatía, anorexia, mareo, dolor musculoesquelético, neutropenia, hipercolesterolemia, aumento de peso.

Ítem	Fármaco objeto	Reacciones adversas graves	Reacciones adversas comunes
12	Fludarabina 50mg	Neurotoxicidad grave, mielosupresión, pancitopenia, anemia hemolítica autoinmune, relacionada con transfusiones, síndrome de lisis tumoral, toxicidad pulmonar grave, neumonía, infección oportunista, hipersensibilidad reacción, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, estomatitis, sangrado gastrointestinal, cistitis hemorrágica.	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, fiebre, infección, náusea, vómitos, debilidad, dolor, tos, neumonía, fatiga, erupción, diarrea, anorexia, disnea, edema, malestar, mialgia, estomatitis, parestesia, disturbio visual, sangrado gastrointestinal, diaforesis, disuria, pérdida de la audición, dolor de cabeza, esofagitis, hematuria, hiperglucemia, hemoptisis.
13	Gentamicina 200mg	Nefrotoxicidad, síndrome de Fanconi, ototoxicidad vestibular, ototoxicidad auditiva, neurotoxicidad, bloqueo neuromuscular, convulsiones, pseudotumor cerebral, hipersensibilidad, reacción similar a endotoxina, reacción anafiláctica, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, infección, agranulocitosis, diarrea.	Mareo, vértigo, tinnitus, pérdida de la audición, reacción en el sitio de inyección.
14	Idarrubicin 10mg	Mielo supresión grave, infección, hemorragia, arritmia, convulsiones, enterocolitis grave, perforación, gastrointestinal, síndrome mano-pie, necrosis por extravasación, síndrome de lisis tumoral.	Infección, náusea, vómitos, alopecia, dolor abdominal, diarrea, hemorragia, mucositis, erupción, urticaria, reacción en el sitio de inyección, cambios de estado mental, desórdenes respiratorios, fiebre, dolor de cabeza, neuritis periférica, convulsiones.

Ítem	Fármaco objeto	Reacciones adversas graves	Reacciones adversas comunes
15	Ketorolac 60mg	Sangrado gastrointestinal, perforación gastrointestinal, Úlcera GI, estomatitis ulcerosa, sangrado severo, tromboembolismo, necrosis, papilar renal, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, broncoespasmo, reacción anafiláctica, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, fármaco reacción con eosinofilia y síndrome sistémica, anemia, discrasias sanguíneas, exacerbación intestinal inflamatoria, hiperpotasemia.	Dolor de cabeza, náusea, dolor abdominal, dispepsia, mareo, somnolencia, estreñimiento, diarrea, edema, erupción, retención de líquidos, tinnitus, dolor en el lugar de la inyección, prurito, flatulencia, diaforesis, equimosis, fotosensibilidad, ovulación retrasada.
16	Losartan 50mg	Angioedema, anafilaxia, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, piel no melanoma, hipotensión grave, desequilibrio electrolítico, insuficiencia renal, insuficiencia renal, hepatitis, pancreatitis, discrasias sanguíneas, trombocitopenia, exacerbación, rabdomiólisis, glaucoma, ángulo cerrado agudo.	Mareo, tos, dolor de espalda, náusea, vómitos, dispepsia, dolor de pecho, hiperuricemia, fotosensibilidad.
17	Omeprazol 40mg	hipersensibilidad reacción, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica toxica, eritema multiforme, nefritis tubulointerstitial, insuficiencia renal, pancreatitis, fracturas hipomagnesemia (uso prolongado), lupus eritematoso, diarrea, discrasias sanguíneas, deterioro hepático.	Dolor de cabeza, dolor abdominal, náusea, diarrea, vómitos, flatulencia fiebre, deficiencia de vitamina B12 (uso prolongado), pólipos de las glándulas fúndicas (uso prolongado).
18	Plasil 10mg, Metoclopramida	Extrapyramidal síndrome, distonía aguda, parkinsonismo, discinesia tardía, síndrome, neuroléptico maligno, convulsiones, depresión, suicidio, alucinaciones, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, metahemoglobinemia, HTA grave, angioedema, hepatotoxicidad.	Somnolencia, inquietud, fatiga, ansiedad, insomnio, dolor de cabeza, confusión, mareo, depresión, extrapyramidal síndrome galactorrea, amenorrea, ginecomastia, hiperprolactinemia, impotencia, hiperaldosteronismo, retención de líquidos, hipotensión, bradicardia, náusea, diarrea, frecuencia urinaria, incontinencia, erupción, urticaria, disturbio visual.

Ítem	Fármaco objeto	Reacciones adversas graves	Reacciones adversas comunes
19	Quetiapina 25mg	Suicidio, exacerbación de la depresión extrapiramidal, síndrome, discinesia tardía, distonía, síndrome neuroléptico maligno, hipertermia, hipotermia, anafilaxia, pustulosis, exantemática generalizada aguda, síndrome de Stevens-Johnson, fármaco reacción con eosinofilia y síndrome sistémica, hipotensión grave, convulsiones, síncope, diabetes mellitus, hiperglucemia, hipotiroidismo, pancreatitis, rabdomiólisis, agranulocitosis, leucopeniam, neutropenia, cataratas, cambios de lentes, disfagia grave, priapismo, obstrucción intestinal.	Somnolencia, xerostomía, mareo, hipotensión, ortostática, taquicardia, hipotensión, estreñimiento, aumento de peso, diarrea, apetito, dispepsia, temblor, disartria, disfagia extrapiramidal, síndrome, visión borrosa, anemia, erupción, dolor abdominal, dolor de espalda, hiperprolactinemia, colesterol, hipertrigliceridemia, astenia, dolor de cabeza, fatiga, insomnio, irritabilidad, náusea, vómitos, edema periférico, fiebre, regulación de la temperatura corporal alterada, efectos anticolinérgicos.
20	Rituximab	Reacción mucocutáneo grave, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pioderma gangrenoso, hipersensibilidad grave, anafilaxia, reactivación del VHB, hepatitis fulminante, falla hepática, infección grave, hipogammaglobulinemia, mielosupresión, síndrome de lisis tumoral, nefrotoxicidad, cardiotoxicidad, obstrucción gastrointestinal, perforación gastrointestinal, toxicidad pulmonar.	Neutropenia, náusea, anemia, fatiga, alopecia, estreñimiento, fiebre, diarrea, tos, vómitos, neutropenia febril, neuropatía periférica, dolor abdominal, leucopenia, dolor de cabeza, neumonía, reacción en el sitio de inyección, disnea, insomnio, edema periférico, dispepsia, estomatitis, artralgia, erupción, pérdida de apetito, pérdida de peso, prurito, dolor, bronquitis, trombocitopenia, linfopenia, espasmos musculares, mialgia, mareo.

Ítem	Fármaco objeto	Reacciones adversas graves	Reacciones adversas comunes
21	Tazonam 4,5mg	Anafilaxia, hipersensibilidad inmediata o retardada, reacción similar a la enfermedad del suero, fármaco reacción con eosinofilia y síndrome sistémica, pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, nefritis intersticial, infección, diarrea, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, sangrado, hipopotasemia, convulsiones.	Diarrea, dolor de cabeza, estreñimiento, náusea, insomnio, erupción, vómito, dispepsia, prurito, fiebre, agitación, anomalías electrolíticas.
22	Tramadol 100mg	Convulsiones, síndrome de serotonina, depresión respiratoria, apnea central del sueño, anafilaxia, hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, hipotensión ortostática, síncope, insuficiencia suprarrenal, espasmo biliar, íleo paralítico, ideas suicidas, dependencia, abuso, deficiencia de andrógenos inducida por opioides (uso prolongado) abstinencia.	Mareo, náusea, estreñimiento, dolor de cabeza, somnolencia, vómitos, prurito, estimulación del SNC, astenia, diaforesis, dispepsia, xerostomía, diarrea, rubor, anorexia, insomnio.
23	Vancomicina 1g	Anafilaxia, infusión reacción grave (uso intravenoso rápido), tromboflebitis, necrosis tisular (si se extravasa), vasculitis, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, fármaco reacción con eosinofilia y síndrome sistémica, pustulosos exantemática generalizada aguda, dermatosis ampollosa por IgA lineal, nefritis intersticial, nefrotoxicidad, ototoxicidad, neutropenia, trombocitopenia, diarrea, infección vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica (uso intravítreo).	Síndrome de sofocos por vancomicina (uso intravenoso rápido), hipotensión (uso intravenoso rápido), fiebre, náusea, eosinofilia, erupción, urticaria, flebitis, tinnitus, mareo, vértigo, vómitos, flatulencia.
24	Vancomicina D13 + Meropenem	Anafilaxia, infusión reacción grave (intravenoso rápido), tromboflebitis, necrosis tisular (si se extravasa), vasculitis, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, fármaco reacción con eosinofilia y síndrome sistémica, pustulosos exantemática generalizada aguda, dermatosis ampollosa por IgA lineal, nefritis intersticial, nefrotoxicidad, ototoxicidad, neutropenia, trombocitopenia, diarrea, infección vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica (uso intravítreo).	Síndrome de sofocos por vancomicina (uso intravenoso rápido), hipotensión (uso intravenoso rápido), fiebre, náusea, eosinofilia, erupción, urticaria, flebitis, tinnitus, mareo, vértigo, vómitos, flatulencia.

8. DISCUSIÓN

En el estudio de las RAMs se observaron cantidades similares de pacientes, considerando el sexo de los mismos, 52% corresponde al sexo masculino y 48% al sexo femenino, a diferencia de lo encontrado por el trabajo de Leidy Santos Muñoz, en la Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición, en donde predominó el sexo femenino que representó el 65,2 %. (37), que también coincide con lo manifestado por E. Puche Cañas y J. D. Luna Del Castillo, donde la estimación de RAM fue superior en mujeres frente a hombres, 14,4% vs. 12,1%. (38)

Respecto al rango de edades predomina el rango de 18- 30 años que corresponde a un 32%, seguido del rango 31-40 años en un 18%, esto a diferencia de lo mencionado por Amado-Tineo J et al., donde 7,6 % tenían una edad promedio de 77 años (rango 65-96) y edad mayor o igual de 85 años en 22,2%. (39)

Esto pudo deberse a las características de las salas donde se obtuvo el permiso para la realización del trabajo de investigación, en donde las patologías eran de predominio del sexo masculino y con características en edad más joven.

Los diagnósticos mayormente asociados a las patologías de los pacientes fue la Diabetes mellitus tipo II observada en el 7,2% de los 71 pacientes, seguido de Hipertensión arterial 5,6%, esto en concordancia con el trabajo realizado por Salas Rojas et al (10), también concuerda con lo obtenido por Amado-Tineo J et al., donde los diagnósticos más frecuentes fueron Hipertensión arterial (56%), Diabetes mellitus tipo 2 (25%). (39)

Según el código ATC, en mayor proporción (19,8%) corresponde al grupo del Tracto Alimentario y Metabolismo, 14,7% pertenece al Grupo de Antiinfeccioso para uso sistémico y para el grupo de Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores y Sistema Cardiovascular 11,2% cada uno, a diferencia de lo mencionado por Osicka R. et al, donde el grupo más notificado correspondió a Antiinfecciosos de uso sistémico con 24 %, seguido por el Sistema cardiovascular 21 %, Sistema nervioso 15%. (40)

En el estudio la RAM manifestada por los pacientes fue la picazón (2%) que tuvo como principio activo sospechoso a la Dipirona 1g, coincide con lo mencionado por

Machado Jorge et al. donde las reacciones adversas medicamentosas presentadas con mayor frecuencia fueron rash, disnea y reacción anafiláctica grave, en la se observan que fue la picazón, la reacción adversa observada para el principio activo Dipirona 1g. (41). Para el caso del principio activo Rituximab, las sospechas de RAMs más frecuentes son la Cefalea persistente, taquicardia e hipocalcemia severa que también concuerda con lo expresado por Moreno K. y Vergara P., que indica RAMs prurito en un 6,48%; Rash 5,15% y Cefalea en un 4,42% para el mismo principio activo, Rituximab. (42)

En el análisis de la imputabilidad, existió un predominio de las reacciones adversas posibles (54%) y probables (33%), a diferencia del estudio efectuado por Ortal A. et al, donde existió un predominio de las reacciones adversas probables (73,5 %) y posibles (17,3 %) (43).

Se aprecia como principio activo con sospecha de RAMs en mayor % a la Vancomicina 1g que representa el 12,5%, al igual que el trabajo de Janina Bach, donde, en mayoría los grupos terapéuticos Antiinfecciosos representan el 24,4%. (30).

Un mismo principio activo puede producir varias reacciones adversas, por eso la diferencia de cantidad de principio activo sospechosos y la cantidad de RAMS.

Este tipo de notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos debería sobre todo servir para posibilitar la participación activa de los pacientes y para acercar la farmacovigilancia a la realidad a la que se enfrenta la población en el uso de los medicamentos, sobre todo pacientes internados que en la mayoría de los casos son polimedicados.

En ese sentido el Farmacéutico es el profesional experto en medicamentos que puede contribuir a una buena utilización terapéutica de los medicamentos y de las herramientas para conseguir los mejores resultados en salud.

Limitaciones:

Por ser una muestra de conveniencia el estudio describe el comportamiento en ese grupo de pacientes, por lo que no se puede hacer inferencia a toda la población de internados del hospital.

Durante el período de investigación se pudo abordar el análisis de un número acotado de diagnósticos clínicos y esquemas de medicamentos.

No fue posible detectar interacciones entre medicamentos y el uso concomitante de plantas medicinales debido a que los pacientes, al corresponder a grupo de internados no tienen acceso a otro tipo de tratamiento que no sea el aplicado en el HC.

Fortalezas:

Base de datos inicial a nivel país en lo referente a FV en el HC.

Proyecciones:

Como proyección para el estudio, es necesario implementar un programa de FV intensiva, realizando muestreos en otros períodos del año, y en forma continua, perfeccionando y adiestrando a todo el personal de salud para el uso racional de medicamentos y la prevención de las RAM

Algunas recomendaciones para mejorar y promover la notificación entre los profesionales de la salud y pacientes mismos podrían ser:

- Facilitar el acceso a las fichas de notificación, tales como el correo electrónico o una página de Internet.
- Acusar recibo de cada notificación de sospecha de reacción adversa mediante mail en respuesta al notificador.
- Realizar publicaciones de las notificaciones en forma de artículos en revistas, boletines de reacciones adversas, etc.
- Estimular la participación del personal de salud.
- Realzar la FV para el desarrollo de la Farmacia clínica en el país, siendo el profesional Farmacéutico un colaborador más dentro del equipo de salud.

Como aporte para el fortalecimiento del sistema de Farmacovigilancia en el HC, el resumen y los resultados del presente trabajo de Investigación, serán presentados a la Dirección de Investigaciones y al Comité de Farmacovigilancia del HC.

Además, se recomendará incluir un ítem para asentar marcas comerciales de los medicamentos en las fichas clínicas de los pacientes de manera a posibilitar análisis de RAMs posibles por la variabilidad en las formulaciones de las diversas marcas comerciales.

9. CONCLUSIÓN

Se han evaluado las sospechas de Reacciones Adversas de medicamentos que han manifestado pacientes internados en el Hospital de Clínicas entre los meses de estudio.

Respecto al sexo de los pacientes participantes del estudio, se observaron proporciones similares. La relación Hombre/ Mujer fue de 1,08:1. El rango de edad fue de 18- 80 años, el promedio de edad fue $44,51 \pm 18,49$ años. El rango de edad más frecuente fue el de 18-30 años en un 32%. Según el IMC de los pacientes, el 44% estaban dentro del rango normal y más de la mitad (51%) por encima (37% sobrepeso, 14% Obesidad).

Respecto a los diagnósticos, los más frecuentes fueron, la Diabetes mellitus tipo II (7,2%), Hipertensión arterial (5,6%) e Hiperplasia prostática benigna (4,0%).

Al codificar a los principios activos según la clasificación internacional Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) se observan que corresponden a 13 grupos anatómicos (Primer nivel). De los 116 tipos de principios activos los más frecuentes fueron los correspondientes al grupo A (19,8%), seguido de Grupo J (14,7%), Grupo C y L (11,2% cada uno).

Del total de principios activos prescriptos (n: 477), los más frecuentes fueron los correspondientes al grupo A (31,7%), seguido de Grupo N (15,5%) y Grupo J (14,3%).

En el total de pacientes del estudio, (n: 71), el 40,8% (n: 29) presentaron al menos 1 RAM. El total de RAM fue de 49, en un rango de 1-4 y la media $1,8 \pm 0,89$.

Respecto a las 31 sospechas de RAMs manifestadas por los pacientes, los tres más predominantes fueron el Vómito (16,3%), Náuseas (14,3%) y Diarrea (8,2%). La Fiebre y el Malestar estomacal se observó en 4,1% cada uno y el resto de las RAMs, 2% cada una.

Los principios activos con sospechas de RAMs fueron 24 tipos, de los cuales los más frecuentes fueron la Vancomicina 1g (10%), seguido en proporciones iguales de Omeprazol 40mg, Rituximab y Tazonam 4,5mg (7%). El resto de los principios activos 3% cada uno.

Para el Omeprazol 40mg el principio activo con sospecha de RAMs mas frecuentes fueron las náuseas y los vómitos (4,1% cada una), seguido de Tazonam 4,5mg (vómitos, 4,1%). Al realizar el análisis de Causalidad por medio del Algoritmo de Naranjo, de los 24 principios activos sospechosos de causar RAMs, la clasificación de RAMs Posibles fue la predominante (54%), seguido de las RAMs Probables (33%) y RAMs Dudosas (13%).

La Vancomicina 1g fue el principio activo con mayor frecuencia (12,5%), seguido del Tazonam 4,5mg (8,3%) clasificadas como RAM Posible. El Omeprazol 40mg y Rituximab fueron los principios activos sospechosos con mayor frecuencia dentro de los clasificados como RAM Probable (8,3% cada uno).

Si bien los resultados del estudio presentan limitaciones en cuanto a cantidad y tiempo de recolección de datos corresponde un importante inicio para el fortalecimiento de los sistemas de Farmacovigilancia, que es muy importante en cada país y por medio de la notificación espontanea es posible obtener información relevante.

La participación de los profesionales sanitarios para mejorar la implementación de un buen sistema de FV es de suma importancia, en donde el Químico Farmacéutico podría colaborar con importantes aportes como parte del equipo de salud.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. Washington, DC. Organización Panamericana de la Salud 2010 [12/12/2020]. Disponible: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51553>
2. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos [Internet]. Ginebra. 2004;1-6. [7/08/2019]. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68862>
3. Morales DM, Ruiz AI, Morgado CC, González FX. Farmacovigilancia en Chile y el mundo. Rev Chil infectología [Internet]. 2002. 19:S42-5. [19/09/2019]. Disponible: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019100008&lng=en&nrm=iso&tlng=en
4. Montpart Costa E, Martín Barea P. El Sistema Español de farmacovigilancia. Ventana Jurídica. VOL 22 NÚM 2 [Internet]. FEBRERO 2003. [19/07/2021]. Disponible: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=13043205&r=4>
5. Castro Beltrán A. Generalidades de la Farmacovigilancia en Colombia [Tesis de Grado]. Universidad Nacional Abierta y a Distancia. Pasto- Nariño. [Internet]. 2020. [19/07/2021]. Disponible: https://repository.unad.edu.co/bitstream/handle/10596/34862/ommatatabanc_hoyd.pdf?sequence=3&isAllowed=y#:~:text=Colombia%20cuenta%20con%20un%20programa,Medicamentos%20y%20Alimentos%20%AC%20INVIMA
6. Alberto C, Ospina C, Urbina P. La Farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia. Rev Médicas UIS. 2012;24(1).
7. Trabanca YA, Jiménez G, Alfonso I, Pavón K, Albear F. Implementación del Programa de Notificación de Efectos Adversos por Pacientes en Guantánamo. Revista de Información Científica. [Internet]. 2018; 97(2):281-298.

[19/09/2019]. Disponible: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=81187>

8. Esther Salgueiro M, Jimeno FJ, Aguirre C, García M, Ordóñez L, Manso G. La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España. *Farm Hosp.* 2013;37(1):65–71.
9. Rodríguez EG, Máñez EG, Montañana AR, Martínez OP. Implicación del farmacéutico de hospital en la farmacovigilancia. 2017;10–4.
10. Roldán J. Farmacovigilancia : datos sobre el estado actual de esta disciplina en Chile. *Rev Clínica Las Condes* [Internet]. 2016;27(5):585–93. [7/08/2019]. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.09.003>
11. Caro C. Influencia del químico farmacéutico en la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, a través de su estadía en tres servicios del Hospital Clínico Regional de Valdivia. Tesis de Grado. Universidad Austral de Chile. Facultad de Ciencias Escuela de Química y Farmacia 2007; [Internet]. [19/08/2019]. Disponible: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2007/fcc292i/doc/fcc292i.pdf>
12. Silveira M, Heineck I. Farmacovigilancia en Brasil : la integración necesaria a los servicios farmacéuticos. [Internet]. 2015;22:24–26. [29/09/2019]. Disponible: ezproxy.umng.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=112375409&lang=es&site=eds-live
13. Barrios L, Machain G, Vera de Molinas Z, Armoa Garcia LF, Zacarias MD, Torales J, Maidana GM, Acosta Recalde P. Manual de Farmacovigilancia. Reglamentos, Procedimientos y Buenas Practicas. 1ra edicion. Asuncion: EFACIM; 2019. 67 p
14. Cereza MG. Reacciones adversas a medicamentos en el hospital : identificación de obstáculos y análisis de una intervencion de mejora. Tesis Doctoral. Barcelona. 2015;
15. Salas Rojas SG, Pérez Morales ME, Meléndez López SG. Farmacovigilancia intensiva en el servicio de medicina interna del Hospital Regional No.1 del

- Instituto Mexicano del Seguro Social en Tijuana, B.C. Rev Mex Ciencias Farm. [Internet]. 2012;43(4):55–68. [01/06/2021]. Disponible: <https://www.redalyc.org/pdf/579/57928311008.pdf>
16. Resolucion S.G.N095. Por la cual se crea el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, se conforma la comision Nacional de Farmacovigilancia y se designan las instituciones y organizaciones que la integran. Asuncion Poder Ejecutivo.2010.pdf.
 17. Rodríguez AM, Vizcaíno IMD, Castro IIO, Ismary II, Orta A, Giset III, et al. Notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos . Instituto " Pedro Kourí ". 2016;50(1):53–68. [13/09/2019]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
 18. Narváez ÁV, Calvache JC, Ávila MP, Latorre SI, Ruano CA, Delgadillo J, et al. Prescripción de analgésicos y reacciones adversas en pacientes hospitalizados Resumen Introducción. [Internet]. 2018;47(1):86–104. [19/11/2019]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v47n1.70659>
 19. Chaio S, Toibaro J, Valicenti P, Saidón P. Reacciones adversas medicamentosas y errores de prescripcion: morbi-mortalidad. [Internet]. 2013;111–118. [19/11/2019]. Disponible en: <https://medicinabuenosaires.com/revistas/vol73-13/2/111-118-med1-4'.pdf>
 20. Ponte ML., Ragusa M, Armenteros C, Wachs A. Relevancia de la farmacovigilancia hospitalaria en la práctica médica actual. [Internet]. 2013; 73: 35–38. [19/11/2019]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/262591536_Relevancia_de_la_farmacovigilancia_hospitalaria_en_la_practica_medica_actual
 21. Julieta AC, M MA, Laura PM, Sebastián W. Sistema de farmacovigilancia : conocimiento y actitudes de los médicos del primer nivel de atención y tasa de notificación de efectos adversos para medicación antituberculosis. 2017;156–161. [Internet]. [19/11/2019]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3821/382152183007.pdf>

22. Leguizamón J, Reacciones adversas más frecuentes de los fármacos antirretrovirales. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. setiembre. [Internet]. 2014; 1 (2):13-27. [19/11/2019]. Disponible: [http://dx.doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2014.01\(02\)13-027](http://dx.doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2014.01(02)13-027)
23. Chamorro A, Morínigo EA, Vega LM, Recalde LR, Morel Z, Palacios M. Síndrome DRESS y necrólisis epidérmica tóxica por el uso de lamotrigina : a propósito de dos casos. Pediatr. (Asunción), Vol. 41; N° 2; Agosto 2014; pág. 131 - 138. [Internet]. [19/11/2019]. Disponible: <https://www.revistaspp.org/index.php/pediatria/article/view/131>
24. Di Martino B. Características dermatopatológicas de las farmacodermias en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas. FCM-UNA. An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción) / Vol. 47 - N° 1, [Internet]. 2014;47:19–31. [19/11/2019]. Disponible: <http://archivo.bc.una.py/index.php/RP/article/view/130>
25. Cuevas R, Samaniego L, Acosta P, Domenech MG, Lugo G. Perfil de automedicación en funcionarios de una industria farmacéutica. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. [Internet]. 2019; 17(1): 99-112. [19/11/2019]. Disponible: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v17n1/1812-9528-iics-17-01-99.pdf>
26. Sequeira OR, Torales JM, García LB, Centurión OA. Evaluación diagnóstica y manejo terapéutico farmacológico en pacientes con fibrilación auricular. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. [Internet]. 2019; 17(2): 86-101. [19/11/2019]. Disponible: 10.18004/mem.iics/1812-9528/2019.017.02.86-101
27. Resolución S.G.N045. Por la cual se modifica el Artículo 2 de la Resolución SG N 95/10 de fecha 11 de marzo de 2010. Asunción. Poder Ejecutivo.2016.pdf
28. Resolución S.G.N050. Por la cual se dispone que los directores técnicos y/o regentes de las empresas titulares de registros sanitarios de especialidades farmacéuticas, serán responsables del monitoreo de la seguridad post comercialización de sus productos (Farmacovigilancia). Asunción Poder Ejecutivo.2016.pdf.

29. Resolución S.G.N048. Por la cual se establece la aplicación del Documento Técnico número 5 de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas, de la Organización Panamericana de la Salud, como guía para la implementación de la Farmacovigilancia. Asunción. Poder Ejecutivo.2016.pdf.
30. Alcántara LG. Aplicación de Algoritmos Estandarizados internacionalmente para evaluar Notificaciones Espontáneas de Sospecha de Reacción Adversa en el CNFV del año 2010. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. [Internet]. 2010; Disponible: <http://132.248.9.195/ptd2013/abril/0691795/Index.html>
31. Maza Larrea JA, Aguilar Anguiano LM, Mendoza Betancourt JA. Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. Rev Sanid Milit. [Internet]. 2018;72(1):47–53. [14/09/2019]. Disponible: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=81212>
32. Hospital de Clínicas. [14/09/2019]. Disponible: <https://www.med.una.py/index.php/hospital-hc>
33. Real Academia Española. 2021. Disponible: <https://www.rae.es/>.
34. Velasco D, Castro C, Villegas A, Jiménez K. Sistema de información sobre categorías farmacológicas. Rev Cubana Farm v.35 n.2 Ciudad de la Habana Mayo-ago. 2001. [14/09/2019]. Disponible: [Http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152001000200011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152001000200011).
35. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1981: p. 239–245.
36. Organización Mundial de la Salud. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. [Internet]. [14/09/2019]. Disponible:

<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34457/9789290360902-spa.pdf?sequence=5&ua=1>.

37. Santos L. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. *Rev Cuba en salud pública*. [Internet]. 2018;1(1):85. [13/06/2021]. Disponible: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662018000100071
38. Puche Cañas E, Luna Del Castillo JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: Un meta-análisis de resultados. *An Med Interna*. 2007;24(12):574–8.
39. 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 Medica Peru*. 2014;31(4):228.
40. Osicka Marinich RM, Gruszycki Kisiel MR, Tauguinás Pérez AL, Soro Mancilla AS, Alba Díaz DA, Gruszycki Kisiel AE. Perfil de reacciones adversas a medicamentos notificadas en chaco, Argentina. *Rev Cuba Farm*. 2014;48(1):89–95.
41. Machado Alba JE, Cardona Trejos EA, Sánchez Morales LV, Rodríguez Ramírez LF. Identificación de reacciones adversas por dipirona en pacientes de un hospital de tercer nivel. *Ces Med*. [Internet]. 2019;XXXIII(1):13–20. [15/06/2021]. Disponible:http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052019000100013
42. Moreno K., Vergara A.. Eventos adversos y problemas relacionados con rituximab reportados en Bogotá d.c. 2008 - 2017. Tesis de Trabajo de Grado. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales - U.D.C.A.. [Internet]. 2018. Disponible:<https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/1111/EVENTOS%20ADVERSOS%20Y%20PROBLEMAS%20RELACIONADOS%20CON%20RITUXIMAB%20REPORTADOS%20EN%20BOGOT%C1%20D.C.%202008%20-%202017.pdf?sequence=1>

43. Alfonso Orta I, Jiménez López G, Broche Villarreal L, Lara Bastanzuri C, García Fariñas CA. Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia. [Internet]. 2003-2012. Rev Cuba Med Gen Integr. 2013;29(4):312–27. [19/06/2021]. Disponible: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=51281>

Anexo 1: Ficha de notificación de reacciones adversas



Facultad de Ciencias médicas
Hospital de Clínicas
Departamento de Farmacovigilancia

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)
 Ficha de Comunicación

Datos del paciente: Fecha Inicio: Fecha Final:
 C.I. /Nº de Ficha médica: Efecto adverso: Efecto adverso:

Nombre: Edad: Sexo: F M Ambulatorio: Hospitalizado: Embarazada:
(Iniciales) (Si - No) (Si - No) (Si - No)

Descripción de la reacción adversa (RAM):

Medicamentos: Marque con una X el/los agente(s) sospechoso(s). Incluya los no prescritos (automedicación y productos naturales)

Nº	N. Comercial / Genérico	LOTE	V.A.	Dosis (Mg/día)	Fecha Inicio	Fecha Final	Motivo de la medicación	Nº Dosis Diaria
1								
2								
3								
4								

Nombre Profesional: _____
 Lugar de trabajo: _____
 Profesión: _____
 Dirección: _____
 Teléfono: _____
 e-mail: _____

Puede notificar las reacciones adversas al:
(021) 683-930/2 - 0961 662 851/2
 e-mail:
farmacovigilancia@med.una.py
www.med.una.py

Fecha de reporte: Todos los datos del paciente como del notificador son confidenciales
No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos

Anexo 2: Algoritmo de naranjo

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

Fuente: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45.

Puntuación: *Definida*: 9 ó más puntos. *Probable*: 5 a 8 puntos. *Posible*: 1 a 4 puntos. *Dudosa*: 0 ó inferior.

Anexo 3: Hoja de información al paciente y Consentimiento informado



Título del estudio:
"SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS
EN PACIENTES INTERNADOS EN UN HOSPITAL PÚBLICO".



Hoja de información al paciente y Consentimiento informado

Promotor del estudio

Nombre: Irma Concepción Ramírez Domínguez.

Servicio:

Centro: Hospital de Clínicas- Facultad de Ciencias Médicas- Universidad Nacional de Asunción.

Le invitamos a participar de una investigación sobre las posibles reacciones adversas que pudieran causarle los medicamentos que Ud. está recibiendo para sus dolencias.

El estudio ha sido aprobado por la Dirección de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción.

Antes de decidir si desea participar en este estudio, es necesario que entienda porque es importante esta investigación, lo que va a implicar su participación, como se va a utilizar la información y sus posibles beneficios, riesgos y molestias. Por favor, tómese el tiempo necesario para leer atentamente la información proporcionada a continuación.

Cuál es el motivo del estudio ?

En este estudio se pretende evaluar las posibles sospechas de Reacciones Adversas de medicamentos (RAMs) más frecuentes en pacientes internados en un Hospital Público de referencia en relación a las reacciones adversas expresadas en la bibliografía.

RESUMEN DEL ESTUDIO

Se propone desarrollar un estudio descriptivo, realizado por medio de la implementación de la ficha de notificación de sospechas de reacciones adversas, donde se solicitan datos personales como ser su CI para posterior revisión de ficha clínica, nombre, edad, sexo. Así como también datos acerca de los medicamentos administrados y si existe alguna sospecha de reacción adversa a dicho medicamento.

PARTICIPACION VOLUNTARIA Y RETIRADA DEL ESTUDIO

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

En caso de que Ud. decidiera abandonar el estudio puede hacerlo permitiendo el uso de los datos obtenidos hasta el momento o, si fuera su voluntad, sus datos serán borrados de los ficheros informáticos.

Firma: _____ Aclaración: _____ Fecha: _____

Anexo 4: Resolución de la Dirección de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Médicas

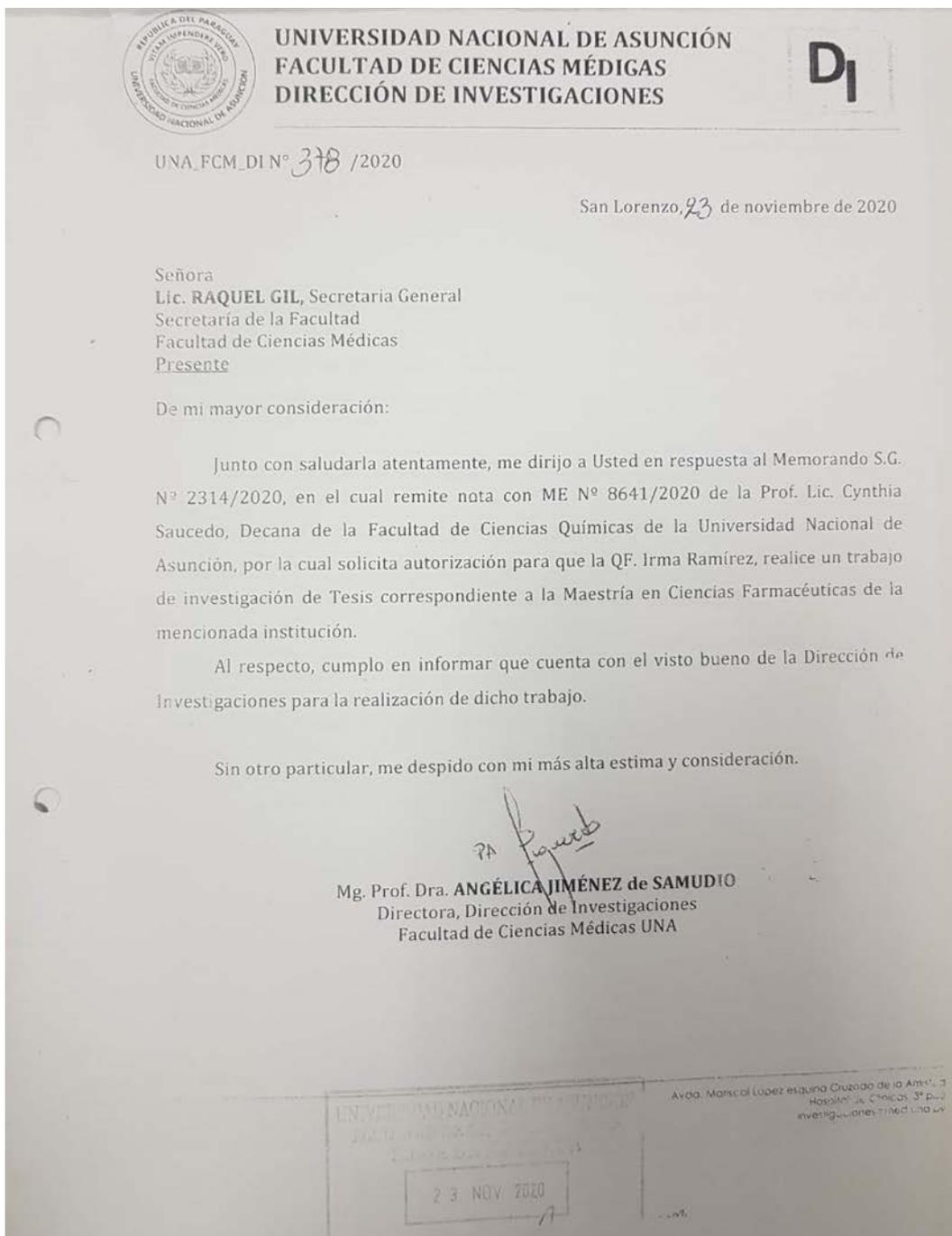


Imagen 1: Fachada y mural del nuevo edificio del Hospital de Clínicas



Imagen 2: Pasillo del Hospital de Clínicas y escultura en la entrada principal



Imagen 3: Área de ingreso a Hematología Adulto



Imagen 4: Área de ingreso a Ortopedia y traumatología



Imagen 5: Área de ingreso a Otorrinolaringología

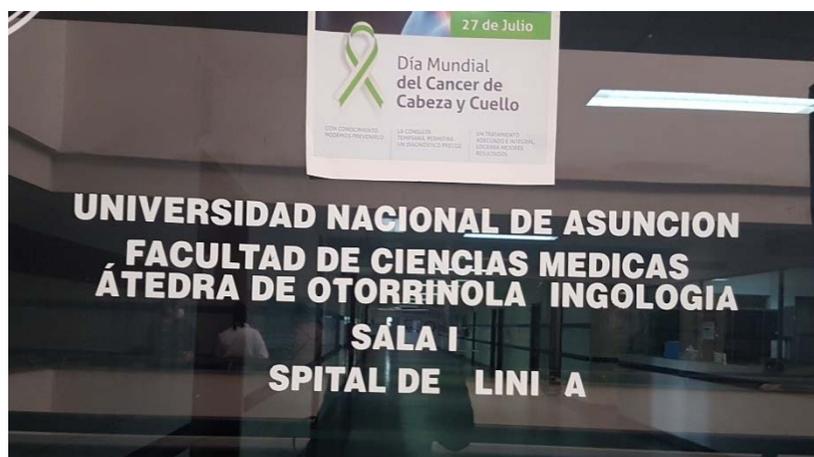


Imagen 6: Área de ingreso a Urología



Imagen 7: Áreas de ingreso a las diferentes Cátedras de Clínica Medica



