



Universidad

Norbert Wiener

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**“IDENTIFICACIÓN DE REACCIONES
ADVERSAS MEDICAMENTOSAS POR
EL USO DE ANTIBIÓTICOS EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL
HOSPITAL NACIONAL MARÍA
AUXILIADORA, PERIODO 2017 – 2018”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
FARMACIA CLÍNICA Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA**

AUTORA:

Q.F. CRISTY SADITH LUJAN CURAHUA

ASESOR:

Q.F. VICTOR HERENCIA TORRES

LIMA – PERU

2019

ÍNDICE

Tema	Página N°
Dedicatoria.....	iii
Agradecimiento.....	iv
Resumen.....	v
Summary.....	vi
Introducción.....	1
1.1. Planteamiento del problema.....	3
1.1.1. Problema principal.....	4
1.2. Justificación de la investigación.....	5
1.3. Objetivos de la Investigación.....	6
1.3.1. Objetivo General.....	6
1.3.2. Objetivos Específicos.....	6
1.4. Delimitaciones de la investigación.....	6
1.4.1. Limitaciones.....	6
Marco Teórico.....	7
2.1. Antecedentes de la Investigación.....	7
2.1.1 Antecedentes Internacionales.....	7
2.1.2. Antecedentes Nacionales.....	11
2.2. Bases Teóricas.....	12
2.3. Identificación de las Variables.....	17
2.3.1. Variables de estudio.....	17
2.3.2. Operacionalización de variables.....	18
III. Metodología.....	19
3.1. Tipo y Diseño.....	19
3.2. Población, Muestra y Muestreo.....	19
3.2.1. Población.....	19
3.3. Técnicas, instrumentos y recolección de datos.....	19
3.4. Procesamiento de datos.....	19
3.5. Análisis de datos.....	19
IV. Resultados.....	20
V. Discusión.....	31
VI. Conclusiones.....	33
VII. Recomendaciones.....	34
VIII. Referencias Bibliográficas.....	35
IX. Anexos.....	37

DEDICATORIAS

A DIOS

Este trabajo de tesis de grado está dedicado a DIOS, por darme la vida a través de mis padres.

A MI MADRE

Soledad quien con mucho amor y ejemplo han hecho de mí una persona con valores para poder desenvolverme en la vida.

A MIS TIAS

Trinidad y Rosario por sus consejos y apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, a Dios por haberme guiado por el camino de la felicidad, por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos además de su infinita bondad y amor.

A la Universidad Norbert Wiener por sus enseñanzas a lo largo de la Especialidad.

RESUMEN

Mi investigación tuvo como objetivo determinar el porcentaje de reacciones adversas medicamentosas por uso de antibióticos en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional María Auxiliadora de Lima - Perú, para lo cual se diseñó un estudio de tipo descriptivo de corte transversal, prospectivo; tomándose como muestra todas las fichas de notificación de eventos relacionados con RAM del periodo 2017 – 2018, las cuales fueron un total de 123 fichas. Los resultados encontrados fueron: el 40.6% de las RAMs reportadas fueron de tipo dérmicas; dentro de estas un 70% se produjo en mujeres, un 43.1% fueron atribuidas a algún tipo de antibiótico, el 74% se presentaron de forma leve, además un 72% de estas RAMs tipo dérmicas fueron reportadas por un químico farmacéutico y la mayor proporción se reportaron en el departamento de gineco obstetricia. **Resultados:** el 19% del grupo de RAMs asociadas a antibióticos, fueron relacionadas con los Betalactámico. **Conclusiones:** El 40% de todas las RAM reportadas en el hospital fueron de tipo dérmicas, el mayor porcentaje de las reacciones asociadas a antibióticos se presentaron en el servicio de medicina; además un 14.6% se presentaron como reacciones de tipo dérmicas asociadas a antibióticos, se observó que el químico farmacéutico es el profesional que reporta con más frecuencia: 77% de las notificaciones. La mitad de las notificaciones fueron de tipo leve, seguido de las moderadas con un 42%. Las reacciones dérmicas por medicamentos se observan con frecuencia en la práctica médica diaria y un número importante de pacientes requiere hospitalización, observándose algunas variables asociados a ello como la edad y la gravedad.

Palabras clave: Reacción adversa a medicamento, betalactámico, antibiótico.

SUMMARY

Our research aimed to identify the adverse drug reactions that affect the skin due to the use of antibiotics in patients received at the National Hospital Maria Auxiliadora of Lima - Peru. We designed across – sectional,retrospective,descriptive study, taking as a sample all the notification sheets of related events within the period 2017 – 2018, which counted a total of 123 cases .The results were as follows :40.6% of the events were dermal reactions ,among which 70% occurred in women ,43.1% were attributed to some specific type of antibiotic,74% presented a mild reaction;72% of the cases were reported by a pharmacist, and the largest percentage of cases were counted in the gynecology department.

Results: 19% of the group of adverse drug reactions associated with antibiotics were related to some beta – lactam.

Conclusions: 40% of all adverse drug reactions reported in the hospital affected mainly the skin, the highest percentage of reactions associated with antibiotics were presented in the department of medicine, in addition,14.6% were presented as dermal reactions associated with antibiotics, we concluded that the pharmacy professional reports most frequently (77% of notifications). Half of the notifications were mild, followed by moderate cases with 42%.

Adverse drug reactions that affect the skin are frequently reported in medical practice and also affects the hospital length stay, clearly depending on the age group and the severity of the condition.

Key words: Adverse drug reactions; B – lactam antibiotic; antibiotic

I. INTRODUCCIÓN

La seguridad de medicamentos, entendiéndose como parte de la seguridad del paciente, tiene como componente principal la vigilancia de estos; una estrategia importante es la notificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM), realizada en forma activa por el personal de salud durante la atención que se le brinda a nuestros pacientes, esta sigue siendo la herramienta de mayor utilidad para la identificación factores causales y de riesgos asociados al uso de medicamentos, y a su vez poder tomar decisiones en el proceso de atención que los mitiguen. La Organización Mundial de la Salud inicia su Programa de Monitoreo Farmacológico a finales de la década de los 60, debido al ya conocido efecto teratogénico de la talidomida, el cual está asociado a la presencia de focomelia en recién nacidos; además se sabe que en los países desarrollados 01 de cada 10 pacientes presenta algún tipo de evento adverso al momento de su atención hospitalaria, entendiéndose éste, como el resultado de la práctica de un procedimiento (clínico o quirúrgico) o por la administración de un medicamento; las reacciones adversas a medicamentos pueden llegar a situarse entre la cuarta y la sexta causa de mortalidad, según el contexto de país donde se analicen. Es por ello que cuantificar la incidencia de estas reacciones adversas es de vital importancia para un manejo adecuado de sus causales.

Es sabido que actualmente el uso de los medicamentos va de la mano con las medidas terapéuticas en los procesos de atención de nuestros pacientes, siendo estos, el recurso más empleado por los profesionales al momento de abordar la solución de un determinado problema de salud; aunque, no siempre se obtendrán resultados idóneos debido a la aparición de eventos adversos, debemos siempre tener en cuenta la variedad de estudios de investigación que nos muestran una alta prevalencia de morbilidad atribuida al uso de medicamentos, lo cual conlleva a consecuencias negativas para la salud de las personas, y por ende altas pérdidas económicas en los precarios sistemas de salud. Además, se ha demostrado que los servicios de farmacia enfocados en la seguridad del paciente, se traducen en una mejora de resultados en salud, reduciéndose la tasa de eventos adversos atribuidos a medicamentos, observándose además una mejora en la calidad de vida y una disminución de la morbimortalidad. Desde el punto de vista de calidad de la atención se ha podido comprobar que en las últimas décadas la atención farmacéutica forma parte importante de los sistemas de salud contribuyendo a la mejora

de estos, es por ello que los procesos relacionados con los servicios farmacéuticos orientados a la detección de eventos adversos, tales como la vigilancia activa frente a estos, constituyen actualmente una base sólida para disminuir los errores en la atención hospitalaria. En este contexto, nuestra investigación está involucrada en la determinación de los factores relacionados frente a las reacciones adversas medicamentosas de tipo dérmica que presentan los pacientes hospitalizados del Hospital María Auxiliadora notificados en los años 2017 - 2018.

1.1. Planteamiento del problema

Los medicamentos son considerados bienes esenciales, pues permiten mejorar el estado de salud de una población específica, razón por la cual los gobiernos tienen el deber de garantizar el acceso a estos y con ello brindar cobertura de fármacos esenciales para tratar a los pacientes con enfermedades prevalentes que afectan a la gran mayoría de las personas. La reacción adversa a medicamentos se define como el efecto indeseable, nocivo y no intencionado que difiere de los efectos terapéuticos esperados y que ocurre durante el uso clínico de un medicamento o combinación de medicamentos, en las dosis y vías recomendadas y con propósito y diagnóstico terapéutico o profiláctico (1).

Actualmente en el mundo la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos se ha visto incrementada por diversos factores, aunado a que estos forman parte del arsenal terapéutico de múltiples agentes etiológicos causantes de enfermedades de gravedad variable. Las reacciones adversas a medicamentos son un problema de salud pública muy conocido que se presenta en todos los grupos etarios, principalmente en los adultos. Según Lazarou et al, en los Estados Unidos en el año 1994, se reportó que el 4,9% de los ingresos a hospitales se debieron a reacciones adversas a medicamentos, además se encontró que fue la sexta causa de muerte; se notificó en el mismo estudio que siendo la exposición en niños a medicamentos menor que en adultos, las reacciones adversas en este grupo de edad son un problema a tener en cuenta (2).

Según nos muestran los estudios, en los países desarrollados, donde los controles y decisiones de salud son del todo eficientes, las reacciones adversas a medicamentos de tipo severas se reconocen como un problema de salud pública por los efectos en sí, además los gastos adicionales que se generan a raíz de esto, sólo en los estados unidos por reacciones adversas llega a los 3,6 billones de dólares por año; es por ello los esfuerzos de los gestores de salud en identificar estrategias para prevenir estas reacciones adversas, observándose esta tendencia con mayor frecuencia en países desarrollados. Es bien sabido que la mejora en los indicadores de eficiencia en salud pública, tiene pilares en factores como educación, alimentación y sanidad, pero también está ligada a la seguridad y eficacia de los medicamentos los cuales deben ser de calidad y de precio accesible a la población. Los nuevos medicamentos deben presentar esas características en su ingreso, pero los ya existentes en el mercado,

deben de seguir manteniendo tales características, ya que en todos existe el riesgo de presentarse una reacción adversa (3).

Aunque, en general, se considera la notificación espontánea sistematizada de sospechas de reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios como el método más eficiente para la identificación de riesgos de los medicamentos previamente no conocidos, hay que destacar que la utilización de bases de datos que recogen de forma sistemática información individualizada sobre la actividad asistencial y el uso de recursos sanitarios, minimiza las principales desventajas de la notificación espontánea: la infra notificación que disminuye la sensibilidad, la variabilidad de la tasa de notificación, la difícil detección de reacciones adversas de aparición retardada y la imposibilidad de cuantificar incidencias; en nuestro país las reacciones adversas de medicamentos (RAM) como problema de salud pública, fue demostrada en 1986 al promover por primera vez un sistema de farmacovigilancia a nivel nacional mediante la difusión de la información en el Boletín del INS, la inclusión de la Hoja RAM en las historias clínicas de hospitales nacionales y la presentación de un método algorítmico modificado de causa-efecto (3).

El hospital Nacional María Auxiliadora, es un hospital de nivel III – 1 que cuenta con 400 camas de hospitalización, con 4475 egresos hospitalarios por trimestre (Datos ASIS 2016), Y siendo las RAM su identificación y reporte obligatorio de gran importancia para el manejo clínico, evolución y pronóstico del paciente, es por ello que la DIGEMID instaló un sistema de vigilancia activa para este tipo de eventos adversos atribuidos a medicamentos.

1.1.1. Problema principal

¿Cuáles son las reacciones adversas medicamentosas asociadas al uso de antibióticos en los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional María Auxiliadora en el periodo 2017 – 2018?

1.1.2. Problemas específicos

¿Cuál es el porcentaje de reacciones adversas medicamentosas asociadas al uso de antibióticos en los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional María Auxiliadora?

¿Cuáles son los antibióticos más notificados que ocasionan reacciones adversas medicamentosas en los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional María Auxiliadora?

¿Cuál es el tipo de gravedad de las reacciones adversas medicamentosas en los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional María Auxiliadora?

¿Cuáles son las comorbilidades que están asociadas a la presencia de reacciones adversas a medicamentos?

¿Cuáles son los profesionales de salud que notifica con mayor frecuencia los eventos adversos medicamentosos?

1.2. Justificación de la investigación

Los factores intervinientes como agentes causales de reacciones adversas son muchos, teniendo en cuenta el aumento del arsenal terapéutico para las diferentes enfermedades, añadido su uso en forma indiscriminada, evadiendo las recomendaciones de uso en la mayoría de casos, especificadas en las guías de práctica clínica, sumado la reacciones de idiosincrasia individuales, sitúan a los antibióticos entre los medicamentos más frecuentemente utilizados en el mundos, ya que estos vienen respaldados por múltiples estudios de seguridad y costo-efectividad. En los últimos años, se evidencia un aumento progresivo de su uso en todos los grupos etarios, así como de reportes de varias formas de reacciones adversas en los diferentes órganos y sistemas de cuerpo, siendo una de los principales la piel. La importancia del presente estudio radica en que no se cuenta actualmente en nuestro país con información de las principales reacciones adversas a medicamentos de tipo dérmico, con ello podemos evaluar el costo beneficio de los antibióticos que se prescriben en nuestro hospital.

Apoyados en nuestros resultados, podemos desarrollar medidas preventivas eficaces que nos ayuden a disminuir la incidencia de las reacciones adversas medicamentosas de tipo dérmicas. Además, el presente estudio nos abre las puertas para formular nuevas hipótesis en relación a los factores asociados a la presencia de reacciones adversas a medicamentos.

1.3. Objetivos de la Investigación:

1.3.1. Objetivo General:

Identificar cuáles son las reacciones adversas medicamentosas por uso de antibióticos en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional María Auxiliadora en el periodo 2017 – 2018.

1.3.2. Objetivos Específicos:

- Identificar el porcentaje de reacciones adversas medicamentosas por uso de antibióticos en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional María Auxiliadora.
- Identificar los antibióticos más notificados que ocasionan reacciones adversas medicamentosas.
- Determinar las reacciones adversas medicamentosas dérmicas, según gravedad de presentación.
- Identificar los servicios de hospitalización donde se reportan con mayor frecuencia las reacciones adversas a medicamentos.
- Identificar si las comorbilidades están asociadas a la presencia de reacciones adversas a medicamentos.
- Identificar al personal de salud que notifica con mayor frecuencia eventos adversos medicamentosos.

1.4. Delimitaciones de la investigación:

1.4.1. Limitaciones

- Por ser un análisis de datos secundarios no se pueden hacer inferencias sobre causalidad de las reacciones adversas a medicamentos de tipo dérmicas y la antibioticoterapia, este estudio sirve como una base en la cual se postularán nuevas hipótesis para encontrar mayor evidencia en este rubro.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

2.1.1. Antecedentes internacionales:

Sonawane (2018), en su estudio titulado: “Serious Adverse Drug Events Reported to the FDA: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System 2006-2014 Database”, USA. cuyo objetivo fue reportar los informes de eventos adversos de la FDA desde los años 2006 al 2014; metodología: fue un estudio descriptivo de corte transversal; donde se encontró que el número de eventos adversos graves informados aumentó 2 veces, Se reportaron un total de 902,323 eventos serios, además de 244,408 muertes, 72,141 discapacidades, y 585,774 de otros resultados serios. El porcentaje de defunciones fue el más alto durante 2012 (32,4%). El porcentaje de discapacidad fue mayor en el 2006 (12,1%). En cuanto al personal que reporta se obtuvo que los profesionales de la salud (47.3%) fue la fuente más común de reporte seguida por los consumidores (36.1%) y otras fuentes (16.6%). Un número alto de eventos adversos informados se encuentran entre los pacientes de 45 a 64 años (40%) y ≥ 65 años (32.6%). Las drogas antineoplásicas fueron reportadas más frecuentemente con muertes. Tres medicamentos antidepresivos se encontraban entre los 10 principales medicamentos reportados con discapacidad. Durante este periodo hubo 38 medicamentos con más de 1,000 informes de eventos adversos graves en un año determinado: 2 medicamentos actualmente retirados del mercado (rofecoxib y parecoxib y 10 medicamentos con un programa de evaluación de riesgos y estrategias de mitigación (REMS) de la FDA. Finalmente se concluye que los medicamentos con un programa REMS y los medicamentos biológicos y de especialidad participaron en un número significativo de eventos adversos graves (4).

Martínez (2016), en su estudio titulado “Notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Instituto "Pedro Kourí", Cuba. Cuyo objetivo fue caracterizar las reacciones adversas a los medicamentos notificadas en el Instituto "Pedro Kourí" durante el periodo 2011 a 2013. Metodología: estudio de farmacovigilancia, observacional,

descriptivo y transversal, a partir de todos los reportes de reacciones adversas notificados por los profesionales del Instituto durante el período de tiempo seleccionado. Se clasificaron según la imputabilidad, la frecuencia y el tipo de reacción. Fueron identificados los fármacos sospechosos y se estudiaron los pacientes que las manifestaron. Resultados: se reportaron 77 reacciones adversas, relacionadas todas con medicamentos antiinfecciosos, de ellos los antirretrovirales con el 75,3 % fue el grupo farmacológico que más se asoció con la producción de las mismas. La mayoría de los reportes se corresponden con pacientes masculinos (80,5 %) y jóvenes (51,9 %). Clasificaron como probables el 66,0 % y definitivas el 6,4%. Conclusiones: todas las reacciones adversas a los medicamentos reportadas en el Instituto durante el trienio 2011-2013 se presentaron en pacientes con VIH/SIDA y se destacó la severidad de las mismas. (5).

Arulappen (2018), en su trabajo titulado “Evaluation of Reported Adverse Drug Reactions in Antibiotic Usage: A Retrospective Study From a Tertiary Care Hospital, Malaysia”, Malasia, con el objetivo de identificar la reacción adversa a medicamentos (RAM) causada principalmente por medicamentos, incluidos los antibióticos. Metodología: estudio retrospectivo; se encontró que la incidencia y el patrón de reacciones adversas causados por los antibióticos se han mantenido como área desatendida. En este estudio se incluyeron todos los pacientes elegibles que recibieron antibióticos recetados pertenecientes a cualquier grupo de edad, ya sea de pacientes ambulatorios o de pacientes hospitalizados que habían experimentado alguna reacción adversa. La incidencia de las RAM en pacientes prescritos con antibióticos fue del 1.1%. La vancomicina y el trimetoprim / sulfametoxazol son considerados los principales contribuyentes a la incidencia de reacciones adversas. La piel fue el órgano más afectado por las reacciones adversas seguidas por el sistema gastrointestinal. La mayor parte de las RAM severas fueron causadas por la penicilina. La relación de causalidad de todas las reacciones severas fue mayoritariamente probable. La unidad de medicina general había reportado el mayor número de reacciones adversas causados por antibióticos. Las manifestaciones comunes de las RAM son el daño renal agudo y el exantema. Además, la mayoría de las reacciones adversas causadas

por los antibióticos eran reversibles. Se sugiere un gran estudio multicéntrico para confirmar los hallazgos presentes (6).

Qayoom (2015), realizó un estudio de título: “Adverse Cutaneous Drug Reactions - A Clinico-demographic Study in a Tertiary Care Teaching Hospital of the Kashmir Valley”, India; el objetivo fue encontrar la incidencia y los potenciales factores de riesgo asociados a las reacciones adversas medicamentosas Métodos: se realizó un estudio observacional transversal durante un período de un año, desde octubre de 2012 hasta octubre de 2013, en el departamento de pacientes ambulatorios (OPD) de un hospital de enseñanza terciaria del valle de Cachemira en la India y se registraron varios eventos adversos medicamentosos. Resultados: La incidencia de eventos asociados a medicamentos fue de 0.16%. La edad media de los pacientes fue de 39.36 ± 16.77 años. La relación hombre: mujer fue de 0,97:1. Las reacciones cutáneas notificadas con mayor frecuencia fueron con antimicrobianos (57,33%) seguidos de AINE (21,33%) y fármacos antiepilépticos (17,33%). Los grupos menos comunes involucrados fueron esteroides, antipsicóticos y bifosfonatos (1,33% cada uno). Erupciones de drogas fijas fueron los más frecuentes (45,33%) seguidos de maculopapulares (17,33%), fotoalérgicos (8%), eritema multiforme (6,66%), Stevens-Johnson (5,33%) y erupciones liquenoides (4%). Los patrones menos comunes fueron la urticaria, la reacción al fármaco con eosinofilia y la enfermedad sistémica. Conclusión: los médicos deben tener un conocimiento adecuado de las reacciones adversas a los medicamentos, especialmente de los medicamentos más nuevos que aumenta cada año para minimizar tales eventos. (7).

Ding (2010), realizó un estudio titulado: “Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia”, Malasia. cuyo objetivo fue determinar el patrón clínico de las erupciones de medicamentos y los medicamentos comunes implicados, en particular en las RAM graves cutáneas; Metodología: fue un estudio observacional; se encontró un total de 281 RAM cutáneas en 280 pacientes. El patrón de reacción más común fue la erupción maculopapular (111 casos, 39.5%), seguido del Síndrome de Stevens-Johnson (79 casos, 28.1%), reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (19 casos, 6.8%), necrosis epidérmico tóxico (16 casos, 5,7%), urticaria / angioedema (15 casos, 5,3%) y erupciones fijas de fármacos

(15 casos, 5,3%). Los antibióticos (38.8%) y los anticonvulsivos (23.8%) representaron el 62.6% de las 281 reacciones adversas cutáneas observadas. Alopurinol estuvo implicado en 39 (13.9%), carbamazepina en 29 (10.3%), fenitoína en 27 (9.6%) y cotrimoxazol en 26 (9.3%) casos. La carbamazepina, el alopurinol y el cotrimoxazol fueron los tres principales fármacos causantes de Síndrome de Stevens-Johnson, que representaron el 24,0%, 18,8% y 12,5%, respectivamente. Los patrones de reacción y los fármacos que causan las RAM cutáneas en este estudio son similares a los observados en otros países, aunque una proporción mucho mayor de RAM graves cutáneas probablemente debido al sesgo de referencia, a los diferentes hábitos de prescripción y a una mayor prevalencia de HLA-B. Se concluyó que el patrón de reacción más común observado fue erupciones maculopapulares. Los antibióticos, anticonvulsivos y AINE fueron los grupos de fármacos más frecuentemente implicados. La carbamazepina y el alopurinol fueron las dos causas principales drogas de RAM severas (8).

Becerril-Ángeles (2011). en su estudio titulado: “Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados”, Mexico. Cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos, para lo cual utilizo una encuesta en pacientes hospitalizados además complementa su estudio con la revisión del historial clínico, este trabajo fue realizado en un hospital de tercer nivel de atención, para lo cual trabajo con una muestra de 328 pacientes hospitalizados. Dentro de sus resultados encontró que 81 pacientes (24.7%) presentaron reacciones adversas con algún medicamento durante su hospitalización, también encontró que en este grupo el 61.7% eran del sexo femenino, con una media de edad de 48.2 años. Casi el 80% de los pacientes con reacciones adversas tuvieron como antecedente familiares atópicos y el 50% de este grupo ya habían presentado un episodio similar con un medicamento y el otro 50% con dos o más medicamentos. Los servicios donde se reportaron más casos de reacciones adversas fueron Cardiología y Hematología. Se evidencio que los betalactámicos (40%) fueron los fármacos que más se asociaron con este tipo de eventos, en segundo lugar, se reportaron los antineoplásicos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron urticaria (18%) y angioedema. Se concluye que los betalactámicos son los fármacos

identificados como primera causa de reacciones adversas medicamentosas, además se observa un subregistro elevado de estas en las historias clínicas analizadas (9).

2.1.2. Antecedentes Nacionales:

Villavicencio-Muñoz (2017). realizó un estudio titulado: “Reacción adversa a medicamentos en hospital regional de Cusco”, Perú; con el objetivo de determinar las características clínicas y epidemiológicas de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes internados, Metodología: Un trabajo prospectivo, descriptivo y longitudinal. de un total de 4 465 pacientes hospitalizados en los servicios de medicina, cirugía, ginecología, pediatría y emergencia del Hospital Regional del Cusco, se presentaron 103 casos de reacciones adversas medicamentosas (RAM), representando una incidencia de 2,31 %, varones 52,43 %, el grupo etario que tuvo más RAM fue el de 21 a 30 años (26,21 %). Los antibióticos fueron los que más se relacionaron con RAM: 64,08 %. El servicio de medicina presentó más RAM (53,04 %), siendo más frecuente el de tipo A: 72,82 %. El 48,54 % de los casos de RAM tuvo manifestaciones en piel y anexos, más frecuente el eritema generalizado: 22,33 %. El grado de gravedad de RAM fue leve en 60,19 % de total de eventos. como conclusión se encontró una baja incidencia de RAM, los antibióticos y los AINE fueron los más implicados y las lesiones dérmicas fueron las RAM más frecuentes. (10)

Amado-Tineo (2014), en su trabajo titulado: “Reacción adversa a medicamentos como causa de hospitalización de emergencia de adultos mayores”, Perú; cuyo objetivo fue: identificar los aspectos relacionado a las reacciones adversas a medicamentos, describir la medicación habitual, potencialmente inadecuada y reacciones adversas como causa de hospitalización en pacientes hospitalizados de 65 años o más. Se realizaron 238 entrevista a paciente o cuidador y revisión de historia clínica. Metodología: estudio descriptivo observacional. Se utilizó Instrumentos como: criterios STOPP para prescripción inadecuada y algoritmo de Karl y Lasagna para reacciones adversas. los resultados fueron: del total d los pacientes 47,1% fueron varones, edad promedio 78,36 (\pm 7,83) años; 238 pacientes recibían 731 fármacos (en promedio, 3 fármacos por paciente), los más frecuentes fueron enalapril y ácido acetilsalicílico. Medicación potencialmente inadecuada en 24,6 %, mayor frecuencia glibenclamida y digoxina. De los ingresos, 7,6 % tenían como causa probable reacción adversa a medicamentos; los más frecuentes fueron glibenclamida, insulina y clopidogrel y su presentación clínica más frecuente, hipoglicemia, arritmia cardíaca y sangrado digestivo. La medicación habitual más frecuente fue cardiovascular, alta frecuencia de

medicación potencialmente inadecuada y reacción adversa a medicamentos como causa de ingreso. (11)

Mejía N (2016), en su estudio titulado “Reacciones Adversas a Medicamentos reportadas como resultado de la implementación de Atención Farmacéutica en la Farmacia Institucional DIGEMID - Ministerio de Salud de Perú”, tuvo como objetivos el determinar el resultado de la implementación de la Atención Farmacéutica en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas de medicamentos (RAM) en los pacientes ambulatorios de la Farmacia Institucional de la DIGEMID. Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal del año 2013. Se emplearon las fichas farmacoterapéuticas de los pacientes atendidos en el año 2013. Se seleccionaron las fichas de los pacientes que tuvieron notificación de sospecha de RAM. Resultados: Se recolectó las notificaciones de sospecha de RAM de 44 pacientes ambulatorios de la Farmacia Institucional de DIGEMID y se procedió a analizar las notificaciones de la RAM. Se notificaron 77 sospecha de RAM y el mayor porcentaje fueron los de trastorno gastrointestinal (26,0%). El medicamento causante del mayor porcentaje de RAM fue carbamazepina (6,7%), siendo los medicamentos relacionados con el sistema nervioso los que presentaron más RAM (28,9%), Según la gravedad la RAM más frecuente fueron las serias (61%) y en cuanto a la categoría de la causalidad el más frecuente fue “probable” (43,1%). Conclusión: La implementación de la atención farmacéutica tuvo un resultado positivo en las notificaciones de las sospechas de RAM en la Farmacia Institucional de DIGEMID. (12)

2.2. Bases Teóricas

Con la experiencia a comienzos de la década de los sesenta, con los efectos teratógenos producto de la Talidomida, se evidencia un cambio importante en el desarrollo de la investigación farmacológica, enmarcado a la seguridad. Se introducen nuevas y más exhaustivas pruebas de toxicidad en animales, además de exigirse ensayos clínicos controlados y aleatorizados como pruebas de eficacia y seguridad de los medicamentos para la autorización de su comercialización y el desarrollo de los actuales sistemas de farmacovigilancia.

Según la Organización mundial de la salud, una reacción adversa a Medicamento se define como: “cualquier efecto nocivo, no deseado, no intencional de una droga, que aparece a dosis utilizadas en humanos con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos”; desde el punto de vista clínico estas manifestaciones pueden darse en cualquier órgano del cuerpo humano, siendo la

piel una de ellas, las formas de presentación son muy variadas, encontrándose lesiones tipo urticaria hasta la instauración de un shock anafiláctico, el cual puede conllevar a la muerte, según los reportes a nivel mundial revisados los medicamentos que ocupan el primer lugar en frecuencia de reacciones adversas medicamentosas son los antibióticos betalactámicos (13). Se atribuyen diferentes mecanismos en la génesis de estas reacciones adversas, incluyendo mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. Para diagnosticar este tipo de reacciones, las herramientas clínicas y de laboratorio son todavía insuficientes y muchas de ellas no han sido validadas.

Se debe de dejar en claro algunos conceptos que erróneamente se manejan como sinónimos de reacción adversa a medicamentos, como efecto secundario o efecto colateral. Si bien ambos efectos se dan directamente por la acción del medicamento en dosis terapéutica habitual, en un efecto colateral, la acción del fármaco se realiza sobre un receptor diferente a la diana biológica, por ende, el efecto colateral puede tener o no trascendencia clínica, además dependerá de la cantidad de dosis administrada y de receptores sobre los que pueda interactuar y no siempre aumenta al incrementar la dosis del fármaco. Un efecto secundario se produce como consecuencia del efecto primario o bien, por un efecto colateral. Al igual que el efecto colateral, el efecto secundario también puede tener o no trascendencia clínica. En un efecto colateral el fármaco produce un efecto sobre un receptor diferente del originalmente deseado como diana biológica. Es obvio que el efecto colateral puede tener o no trascendencia clínica, y que no siempre aumenta al incrementar la dosis del fármaco pues, al igual que el efecto primario, depende de la cantidad de moléculas administradas (dosis) y de la cantidad de receptores sobre los que dichas moléculas pueden interactuar.

Las reacciones adversas medicamentos pueden clasificarse de diferentes formas, pero las más utilizadas son en función a sus características químicas, farmacológicas y clínicas.

Según su mecanismo de producción las reacciones adversas pueden ser de cinco tipos: Las de tipo A o también llamadas farmacológicas, estas son predecibles y se generan por acciones conocidas, representan el 80% de las reacciones adversas y rara vez están relacionadas con casos de mortalidad, se ha visto una relación dosis - respuesta, evitándose con la suspensión o reducción de dosis. Las reacciones tipo B o también llamadas idiosincráticas, son

impredecibles y por lo general tienen un alto riesgo de mortalidad, al contrario del tipo A, son independientes de la dosis y están relacionadas a la respuesta individual del huésped (14). Se pueden observar hasta tres subgrupos definidos: idiosincráticas verdaderas, alérgicas y pseudoalérgicas. Las reacciones de tipo C, también llamadas de efecto a largo plazo o químicas, son debidas a mecanismos adaptativos y están relacionadas a la estructura química del fármaco o sus metabolitos. Las reacciones tipo D o también llamadas de efecto de larga latencia, estas aparecen después de suspenderse el tratamiento y se detectan durante el desarrollo de nuevos medicamentos. Las reacciones de tipo E, se describen como aquellas que se desarrollan tiempo después de finalizado el tratamiento.

En algunos artículos revisados se proponen diferentes tipos de clasificación de reacciones adversas a medicamentos teniendo como base dosis-respuesta, tiempo de evolución y susceptibilidad, pero resulta compleja en su aplicación clínica, por lo cual no se detallarán en el presente estudio (15)

Según nuestro sistema de Farmacovigilancia, la clasificación de las reacciones adversas se realiza de acuerdo a la gravedad de presentación (Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos-Resolución directoral N°813-2000-DG-DIGEMID):

No Serio: Manifestaciones clínicas poco significativas, de baja intensidad, que no requieren medida alguna y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.

Serio: Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza de la vida del paciente, pero si requiere medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.

Grave: cualquier reacción adversa que conlleve a la muerte, amenace seriamente la vida, produzca incapacidad permanente o defectos congénitos, requiera hospitalización o prolongue el tiempo de hospitalización.

Frente a la sospecha de una reacción adversa a medicamento, podemos aplicar el algoritmo de Naranjo, el cual nos ayuda a evaluar la causalidad entre la administración de un fármaco y la producción de un evento adverso; se proponen cuatro categorías discretas: 1) Reacción adversa probada o definida, 2) Probable, 3) Posible y 4) No relacionada o dudosa.

Probada o Definitiva: se observa un acontecimiento clínico, que incluye pruebas laboratoriales alteradas, que tienen una plausibilidad biológica y

secuencia temporal en relación con la administración del medicamento además no puede ser explicado por la enfermedad subyacente, ni por otros medicamentos o sustancias. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico, utilizando, si fuera necesario, un procedimiento de re exposición definitiva.

Probable: se observa un acontecimiento clínico, que incluye alteraciones laboratoriales, que tiene una temporalidad razonable en relación con la administración del medicamento, no se atribuye a la enfermedad subyacente. No se requiere tener información sobre re exposición para asignar esta definición.

Posible: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad subyacente, o por otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

Dudosa o no relacionada: un acontecimiento clínico, incluyendo 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 forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias.

Cuando se aborda las reacciones adversas según su localización, se observan que las manifestaciones clínicas pueden ser localizadas o sistémicas, observándose en uno o varios órganos como la piel, médula ósea, riñón, hígado, pulmón, corazón, etc. (16). Ya que un buen porcentaje de fármacos se administran por la vía oral, es muy frecuente que se observen manifestaciones clínicas en el sistema gastrointestinales tales como pérdida del apetito, náuseas, distensión abdominal, estreñimiento y diarrea. Datos del sistema de vigilancia de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud, han estimado una prevalencia muy heterogénea y va a depender de la región o país analizado, estas cifras varían entre 0.7% a un 35% (17). Las reacciones adversas en servicios de hospitalización se presentan en un 8% de los pacientes en promedio, otros estudios han determinado una prevalencia de reacciones adversas en un 15% de los pacientes hospitalizados. Además, se atribuyen como responsables de ellas,

en orden de frecuencia a los antibióticos, antineoplásicos y antiinflamatorios, respectivamente (18).

La frecuencia de RAM cutáneas varía en las diferentes series, dependiendo del lugar de asistencia de los pacientes; se estima que aparecen entre 2 y 3% del total de los pacientes hospitalizados y constituyen las RAM más frecuentes en los pacientes ambulatorios. Sólo en una baja proporción son graves. A pesar de la baja frecuencia de reacciones cutáneas graves y de ser impredecibles, se destaca la importancia de sensibilizar a los profesionales de la salud en relación a este problema, conociendo los medicamentos más frecuentemente involucrados y la presentación clínica de las mismas. De esta manera se puede realizar un diagnóstico precoz y tomar la medida terapéutica más efectiva: la suspensión del medicamento imputado.

Los datos epidemiológicos sobre RAM cutáneas son limitados, más aún en lo que respecta a su presentación en el medio hospitalario. En efecto, existe un número reducido de publicaciones al respecto. Los medicamentos que se asocian a un mayor riesgo de RAM cutáneas son los antibióticos, anticonvulsivantes y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Dentro de los primeros se destacan las sulfonamidas, betalactámicos y fluoroquinolonas; dentro de los segundos difenilhidantoína, carbamazepina, fenobarbital y lamotrigina, entre otros. Sin embargo, se conoce que cualquier grupo farmacológico puede desarrollar este tipo de RAM. Se han establecido ciertas poblaciones de riesgo para el desarrollo de RAM cutáneas como el sexo femenino, ancianos, polifarmacia, inmunodepresión, particularmente la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En los pacientes con recuento de linfocitos TCD4+ menor a 200 células/mm³ el riesgo de RAM cutánea por sulfametoxazol es 10 a 50 veces mayor que la población general (19).

Se reporta una gran variedad de erupciones cutáneas que pueden aparecer en relación con el uso de betalactámicos, siendo la más común el exantema morbiliforme. El eritema multiforme es una erupción caracterizada por la presencia de lesiones cutáneas e histología típica. Cuando a lo anterior se asocia alteración de mucosas, se modifica la terminología hacia síndrome de Stevens-Johnson. La dermatitis exfoliativa es una alteración severa que cursa con eritema

generalizado con intensa descamación. La necrólisis toxica epidérmica se caracteriza por eritema generalizado y desprendimiento de la epidermis. Para su diagnóstico es característico el signo de Nikolsky (desprendimiento de la piel tras presionarla suavemente). Podemos observar vasculitis que suelen afectar a las vénulas de la piel y que se caracterizan por purpura palpable. También se han observado reacciones de fotosensibilidad. El dolor y la inflamación en el sitio de la inyección son comunes en los antibióticos betalactámicos administrados parenteralmente.

Entre otras alteraciones de los betalactámicos, las penicilinas son las que causan encefalopatía con mayor frecuencia. Suele ocurrir cuando se usan altas dosis de penicilinas (más de 20 millones de unidades/día) y, especialmente, cuando se asocia fallo renal o cuando existen alteraciones neurológicas previas, ocasionalmente, pueden producir eosinofilia periférica asociada a infiltrados pulmonares, fiebre y disnea. Menos frecuente es la aparición de lupus inducido por fármacos (serositis como pleuritis/pericarditis, fiebre y neumonía).

2.3. Identificación de las Variables:

2.3.1. Variables de estudio:

Dependiente: Reacción adversa a medicamento a nivel dermico.

Independientes: Administración de antibióticos.

2.3.2. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Tipo	Escala	Fuente
Reacción adversa a medicamento de tipo dérmica	Efecto nocivo, no deseado, no intencional de una droga, que aparece a dosis utilizadas en humanos con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos	Toda manifestación clínica no deseada que tenga relación causal con el o los medicamentos u otros productos farmacéuticos sospechosos	Tipo de RAM Gravedad	Dosis dependiente (A) Dosis independiente (B) Leve Moderada Grave	Dicotómica Polinómica	Nominal Nominal	Ficha de notificación Ficha de notificación
Tipo de antibiótico		Betalactámico/quinolona/amino glucósidos/macrólidos	Cualitativa		Politómica	Nominal	Ficha de notificación
Comorbilidades		Diagnostico establecido en fichas	Cualitativa		Politómica	Nominal	Ficha de notificación
Personal que notifica		Medico Enfermera Químico Farmacéutico Otro	Cualitativa		Politómica	Nominal	Ficha de notificación
Servicio de notificación		Medicina Cirugía Pediatria Gineco – Obstetricia Otro	Cualitativa		Politómica	Nominal	Ficha de notificación

III. METODOLOGÍA.

3.1. Tipo y Diseño Método

Observacional, Descriptivo, de corte transversal, Retrospectivo.

3.2. Población, Muestra y Muestreo:

3.2.1. Población:

Se trabajó con todas las hojas de notificación del sistema de vigilancia de eventos adversos reportadas de los años 2017 - 2018, motivo por lo cual no se calculó un número de muestra, el total de fichas notificadas luego de una depuración fue de 123 fichas.

3.3. Técnicas, instrumentos y recolección de datos

Los datos se tomaron de las hojas de notificación del sistema de vigilancia de eventos adversos del Hospital Nacional María Auxiliadora.

3.4. Procesamiento de datos

Se llevaron los datos a una hoja de Excel para su respectivo análisis, además se utilizó en software estadístico stata v11.0 para el cruce de variables para el análisis bi variado.

3.5. Análisis de datos

Se utilizaron estadística descriptiva para los análisis univariados, las variable nominales se trabajaron a través de porcentajes y las numéricas a través de medidas de tendencia central y dispersión, para los análisis bi variados se utilizaron estadísticos de chi2 para encontrar asociación entre variables nominales y t de students para variables dicotómicas y numéricas; finalmente se utilizó una regresión logística teniendo como variables resultado la presencia de RAM dérmico y de variables independientes: tipo de antibióticos, servicio hospitalario, personal que notifica, edad del paciente.

IV. RESULTADOS

Gráfico 01: Reacción adversa medicamentosa según lugar de presentación.



Interpretación: se observa que del total de las reacciones adversas por medicamentos notificadas el 41% fueron de tipo dérmicas.

Tabla N°01: Tipo de reacciones adversas medicamentosas de tipo dérmica

DERMICAS		n	%
	rash cutaneo	24	48
	prurito localizado	11	22
	rash generalizado	5	10
	urticaria	3	6
	prurito generalizado	2	4
	lesiones papulares	2	4
	dermatitis	1	2
	eritema cutaneo	1	2
	lesiones vesiculares	1	2
		50	100

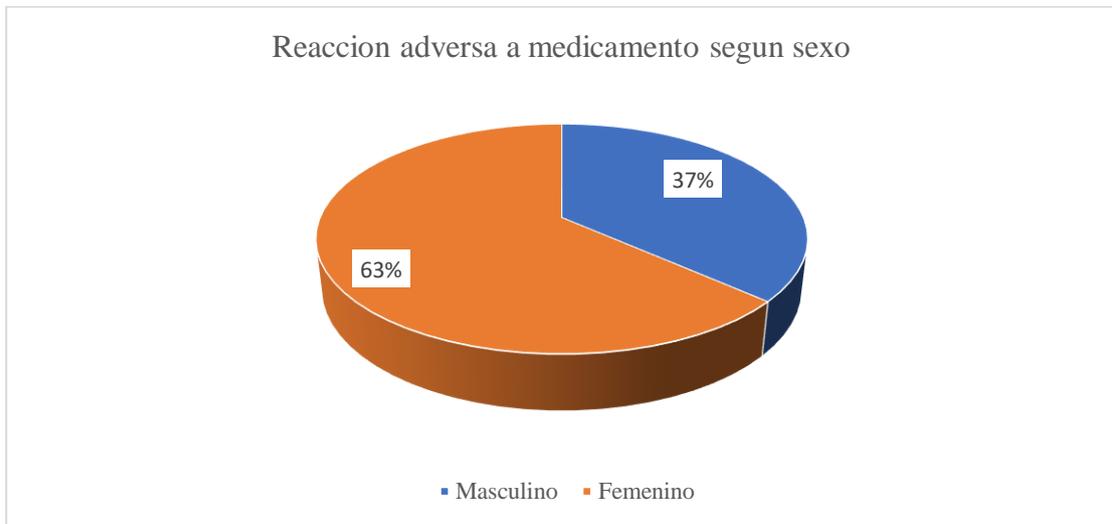
Interpretación: Dentro de las reacciones de tipo dérmica la más frecuente fue rash cutáneo (48%), seguido de prurito generalizado (22%).

Tabla N°02: Tipo de reacciones adversas medicamentosas de tipo no dérmica

	n	%	
NO DERMICAS	vómitos /nauseas	14	19.18
	disminución de Hb	10	13.70
	estreñimiento	5	6.85
	neutropenia	4	5.48
	dolor	4	5.48
	nauseas	3	4.11
	hipotensión	3	4.11
	falla renal aguda	2	2.74
	diarrea	3	4.11
	dificultad respiratoria	3	4.11
	aumento glucosa	2	2.74
	sangrado	3	4.11
	toxicidad hematológica	3	4.11
	taquicardia	2	2.74
	otros	12	16.44
		73	100

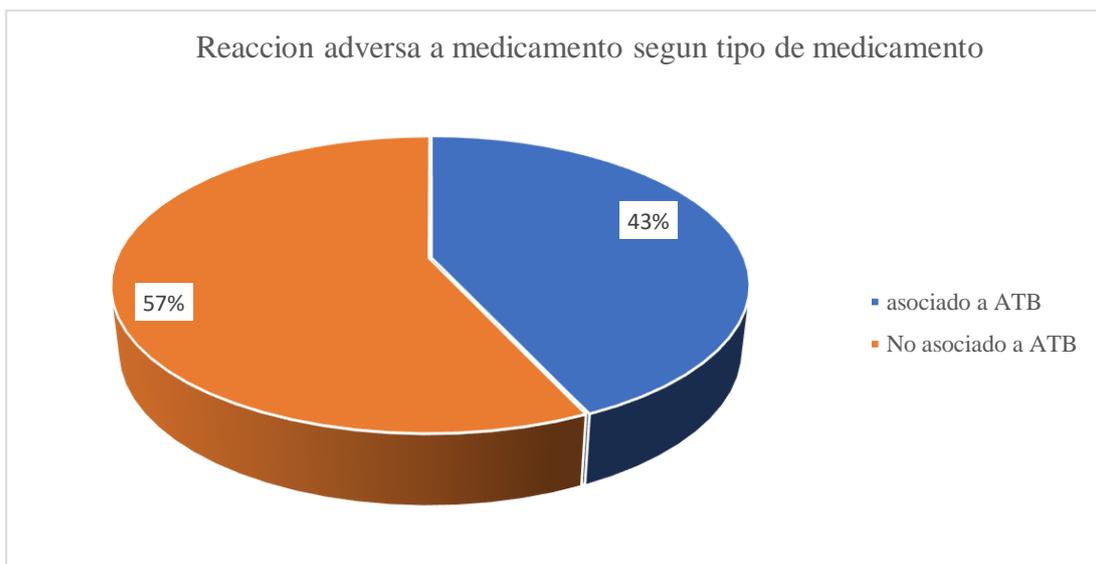
Interpretación: Dentro de las reacciones de tipo no dérmica la más frecuente fue vómitos /nauseas (19.2%), seguida de disminución de la hemoglobina (13.7%) y en tercer lugar estreñimiento (6.9%).

Gráfico 02: Reacción adversa a medicamento según sexo



Interpretación: se muestra que del total de reacciones adversas por medicamento el 63% se produjo en el sexo femenino.

Gráfico 03: Tipo de reacción adversa según reporte de medicamento



Interpretación: podemos observar que del total de reacciones adversas a medicamentos solo el 43% fueron relacionadas a antibióticos.

Gráfico 04: Tipo de antibiótico asociado a reacción adversa medicamentosa

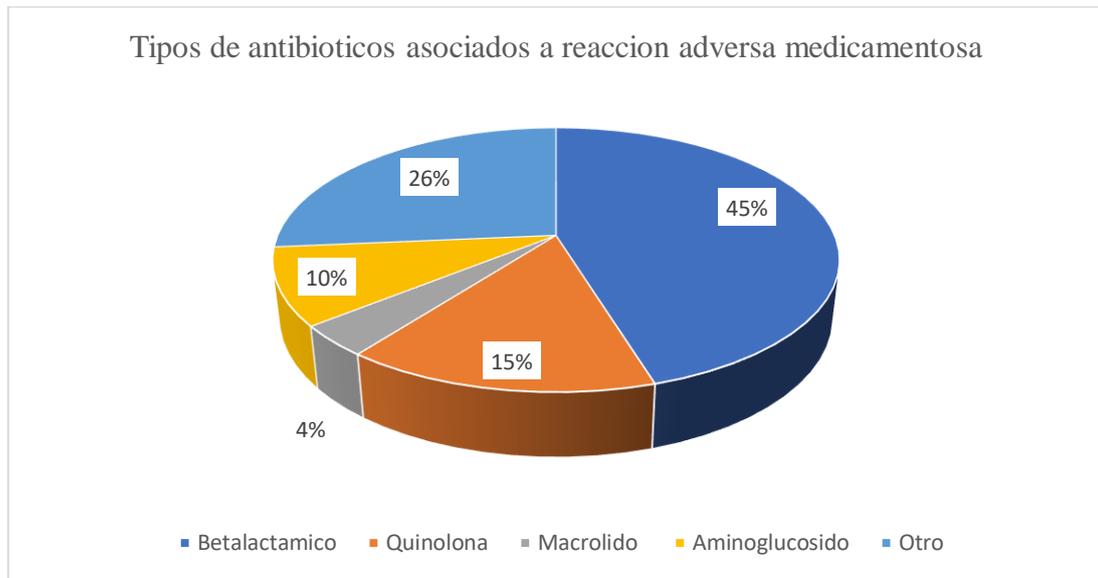
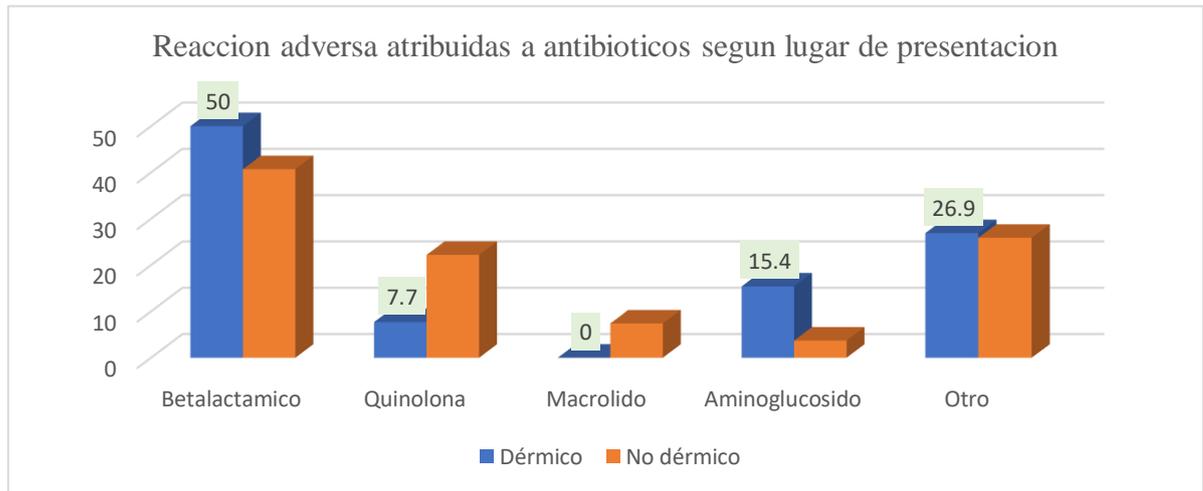


Tabla N°03: Antibióticos asociados a reacciones adversas medicamentosas

Betalactamicos	ceftriaxona	10	41.67
	cefazolina	6	25.00
	imipenem	3	12.50
	ceftazidima	2	8.33
	piperaciclina/tazobactam	1	4.17
	ampicilina/sulbactam	1	4.17
	meropenem	1	4.17
		24	100
Quinolona	ciprofloxacino	8	100
Macrólido	eritromicina	2	100
Aminoglucósido	amikacina	4	80
	gentamicina	1	20
		5	100
Otros	vancomicina	5	35.71
	metronidazol	4	28.57
	clindamicina	2	14.29
	cloranfenicol	1	7.14
	SMT - TMP	1	7.14
	piperaciclina	1	7.14
		14	100.00

Interpretación: podemos observar que, del total de reacciones adversas medicamentosas debidas solo a antibióticos, el 45% fueron causados por betalactámicos, un 15% por quinolonas, seguidos de un 10% por aminoglucósidos, en el desagregado podemos ver que la ceftriazona es el que más reacciones adversas produjo, seguido por el ciprofloxacino y en tercer lugar la cefazolina.

Gráfico 05: Reacción adversa atribuidas a antibióticos según presentación



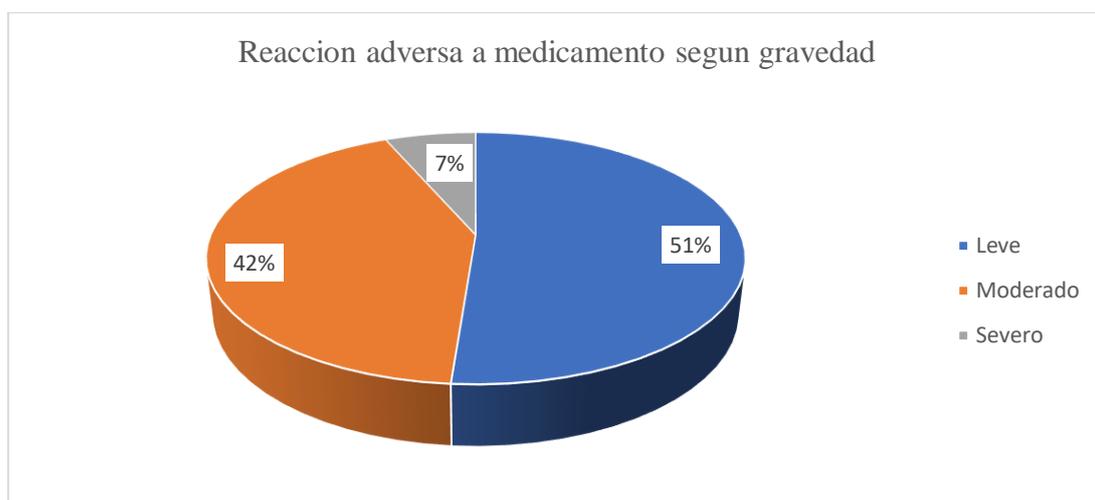
Interpretación: podemos observar la distribución de reacciones adversas a medicamentos debidas a antibióticos según lugar de presentación, detallándose que 50% de las que se presentaron en la piel, se debieron a betalactámicos, seguidas por un 27% debida a otros antibióticos.

Tabla 04: Tipo de reacción adversa a medicamento según sexo

	Tipo de RAM		Total	Valor p
	Dérmico	No dérmico		
Masculino	15 (30.0)	30 (41.1)	45 (36.6)	0.212
Femenino	35 (70.0)	43 (58.9)	78 (63.4)	
Total	50 (100)	73 (100)	123 (100)	

Interpretación: Se puede apreciar que, del total de las notificaciones, el 63.4% (78 fichas) correspondieron al sexo femenino, observándose que un 70% (35 fichas) de las reacciones de tipo dérmicas se presentaron en los notificados de sexo femenino, no se encontraron diferencias significativas cuando se analizó la variable tipo de reacción adversa a medicamento según sexo.

Gráfico 06: Reacción adversa a medicamento según gravedad



Interpretación: podemos observar que el 51% de las reacciones adversas a medicamentos notificadas fueron de tipo leve, seguido de un 42% moderadas, solo se presentaron un 7% de tipo severa.

Tabla 05: Tipo de reacción adversa a medicamento según gravedad de presentación

	Tipo de RAM		total	Valor p
	Dérmico	No dérmico		
Leve	37 (74)	26 (35.6)	63 (51.2)	0.000
Moderado	12 (24)	40 (54.7)	52 (42.3)	
Severo	1 (2)	7 (9.6)	8 (6.5)	
Total	50 (100)	73 (100)	123 (100)	

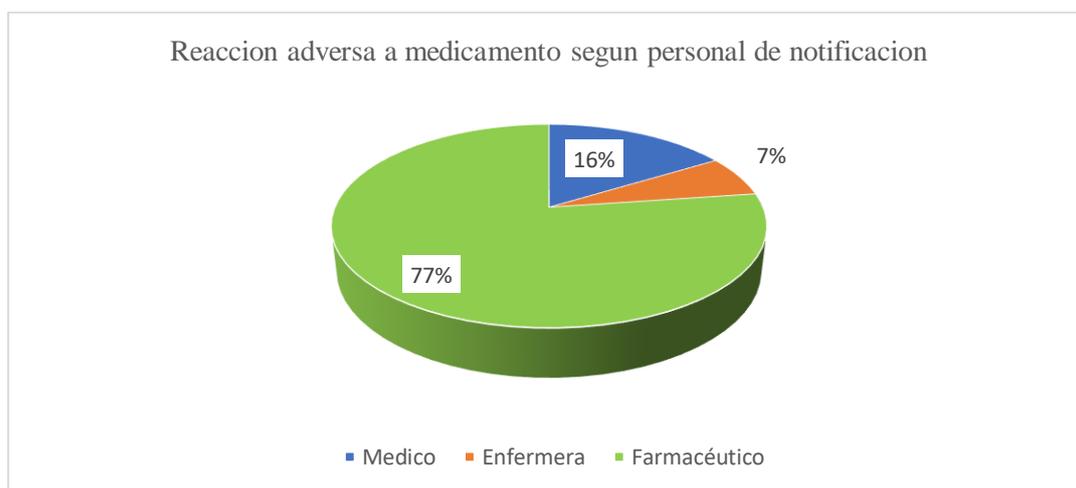
Interpretación: se puede apreciar que el 51.2% (63 fichas) de reacciones adversas fueron de tipo leve, observándose que un 74% (37 fichas) de las reacciones adversas de tipo dérmicas se presentaron en los notificados de forma leve y solo 2% (1 ficha) se presentó en forma severa; se encontraron diferencias significativas cuando se analizó la variable tipo de reacción adversa a medicamento según gravedad de presentación.

Tabla 06: Tipo de reacción adversa a medicamento según comorbilidad presente

	Tipo de RAM		total	Valor p
	Dérmico	No dérmico		
Sin comorbilidad	46 (84.9)	62 (84.9)	108 (87.8)	0.239
Con comorbilidad	4 (8)	11 (15.1)	15 (12.2)	
Total	50 (100)	73 (100)	123 (100)	

Interpretación: se aprecia que en el 87.8% (108 fichas) los notificados no presentaban comorbilidad alguna, observándose además que un 8% (4 fichas) de las reacciones de tipo dérmicas que se presentaron en los notificados tenían alguna comorbilidad; no se encontraron diferencias significativas cuando se analizó la variable tipo de reacción adversa a medicamento según comorbilidad.

Gráfico 07: Reacción adversa a medicamento según personal de notificación



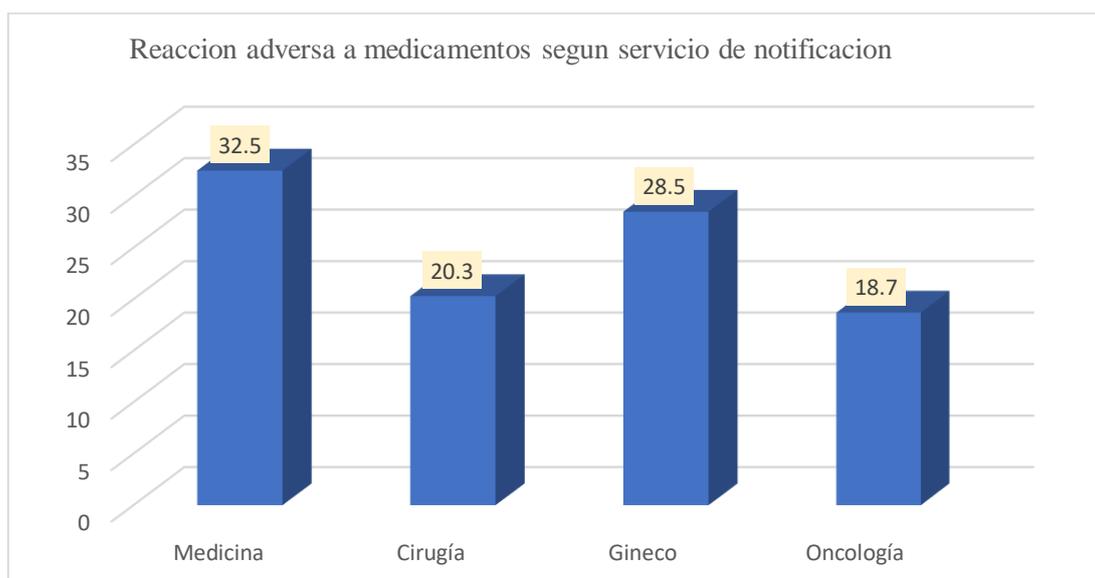
Interpretación: se observa que en cuanto al personal que notifica las reacciones adversas con mayor frecuencia son los químicos farmacéuticos con un 77%, seguido de los médicos en un 16%.

Tabla 07: Tipo de reacción adversa a medicamento según personal de notificación

	Tipo de RAM		total	Valor p
	Dérmico	No dérmico		
Medico	7 (14)	13 (17.8)	20 (16.3)	0.02
Enfermera	7 (14)	1 (1.4)	8 (6.5)	
Farmacéutico	63 (72)	59 (80.8)	95 (77.2)	
Total	50 (100)	73 (100)	123 (100)	

Interpretación: se aprecia que en el 77.2% (95 fichas) las notificaciones fueron realizadas por un químico farmacéutico, observándose además que un 72% (63 fichas) de las reacciones de tipo dérmicas que se presentaron fueron notificadas por este profesional; además se encontraron diferencias significativas cuando se analizó la variable tipo de reacción adversa a medicamento según personal de notificación.

Gráfico 08: Reacción adversa a medicamento según servicio de notificación



Interpretación: podemos observar que en el servicio donde mayor notificación de eventos adversos hubo fue en medicina con un 32.5%, seguido de gineco obstetricia con un 28.5%; en el servicio de oncología solo se reportaron un 18.7 de eventos adversos.

Tabla 08: Tipo de reacción adversa a medicamento según servicio de notificación

	Tipo de RAM		total	Valor p
	Dérmico	No dérmico		
Medicina	10 (20)	30 (41.1)	40 (32.5)	0.004
Cirugía	16 (32)	9 (12.3)	25 (20.3)	
Gineco	18 (36)	17 (23.3)	35 (28.5)	
Oncología	6 (12)	17 (23.3)	23 (18.7)	
Total	50 (100)	73 (100)	123 (100)	

Interpretación: se aprecia que en el 32.5% (40 fichas) las notificaciones fueron realizadas en el departamento de medicina, seguidas por un 28.5% (35 fichas) en el servicio de gineco obstetricia; observándose además que un 36% (18 fichas) de las reacciones de tipo dérmicas que se presentaron fueron notificadas en el servicio de gineco obstetricia; además se encontraron diferencias significativas cuando se analizó la variable tipo de reacción adversa a medicamento según servicio de notificación.

Tabla 09: Tipo de reacción adversa según medicamento notificado

	Tipo de RAM		total	Valor p
	Dérmico	No dérmico		
Antibiótico	26 (52)	27 (37)	53 (43.1)	0.099
Otros	24 (48)	46 (63)	70 (56.9)	
Total	50 (100)	73 (100)	123 (100)	

Interpretación: se aprecia que en el 43.1% (53 fichas) las notificaciones fueron relacionadas con el uso de antibióticos; observándose además que un 52% (26 fichas) de las reacciones de tipo dérmicas que se presentaron fueron relacionadas al uso de este medicamento; además no se encontraron diferencias significativas cuando se analizó la variable tipo de reacción adversa según medicamento notificado.

Tabla 10: Tipo de reacción adversa según edad de presentación

	Tipo de RAM		General	Valor p
	Dérmico	No dérmico		
Edad	36.9 (15.3)	51.5 (21.1)	45.6 (20.2)	0.000

Interpretación: se aprecia que en promedio la edad de presentación de reacciones adversas en general fue 45.6 años, las notificaciones relacionadas a reacciones de tipo dérmicas presentaron una edad en promedio de 36.9 frente a las no dérmicas que en promedio de edad fue 51.5 años siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 11: Tipo de medicamento notificado según servicio de notificación.

	Tipo de medicamento		total	Valor p
	Antibiótico	Otro		
Medicina	19 (35.8)	21 (30)	40 (32.5)	0.000
Cirugía	15 (28.3)	10 (14.3)	25 (20.3)	
Gineco – Obstetricia	18 (33.9)	17 (24.3)	35 (28.5)	
Oncología	1 (1.9)	22 (31.4)	23 (18.7)	
Total	53 (100)	70 (100)	123 (100)	

Interpretación: se aprecia que en el 32.5% (40 fichas) las notificaciones fueron reportadas en el servicio de medicina; observándose además que un 35.8% (19 fichas) de las reacciones asociadas a antibióticos se presentaron en el servicio de medicina, seguido de un 33.9% (18 fichas) en servicio de gineco - obstetricia; además se encontraron diferencias significativas cuando se analizó la variable tipo de medicamento notificado según servicio.

Tabla 12: Variables asociadas a las reacciones adversas dérmicas.

		Tipo de RAM	
		Odd ratio	Valor p
Edad		0.96	0.01
Sexo		2.10	0.18
Comorbilidad		0.54	0.43
Servicio			
	Cirugía	1.96	0.294
	Gineco – Obstetricia	0.47	0.324
	Oncología	0.42	0.430
Gravedad			
	Moderado	0.25	0.05
	Severo	0.21	0.188
Personal notifica			
	Enfermera	3.47	0.417
	Farmacéutico	0.68	0.704
Antibiótico		0.70	0.476

Interpretación: al analizar las variables en conjunto solo se encontró que aportan al modelo las variables edad y gravedad, encontrándose que el resto no contribuye de forma significativa.

V. DISCUSIÓN

1. La frecuencia de RAM cutáneas varía en las diferentes series, dependiendo del lugar de asistencia de los pacientes; se estima que aparecen entre 2 y 3% del total de los pacientes ambulatorios y constituyen las RAM más frecuentes en los pacientes ambulatorios. Sólo en una baja proporción son graves.
2. En este trabajo, se encontró que el 40% de todas las RAM notificadas fueron de tipo dérmico; contrastando con otros trabajos donde describen que las RAM dérmicas son del orden del 25%, otro estudio de similar diseño, mostró una prevalencia de RAM durante la hospitalización de 13,9%; dentro de estas, 12,5% fueron reacciones cutáneas. Otro estudio como de un hospital universitario colombiano se encontró que las RAM cutáneas figuraban dentro de las 10 primeras causas de notificación. A nivel internacional, una investigación prospectiva realizada durante 6 meses en un hospital francés, mostró una prevalencia de RAM cutáneas de 3,6/1.000 pacientes hospitalizados.
3. Las características de las variables reportadas en este estudio son coincidentes estudios de la región; donde predomina en el sexo femenino, presentación en los servicios de medicina, predominaron las reacciones leves y en los pacientes sin comorbilidad. La edad promedio (45.6 años) fue similar a la de otras series y estuvo influida por el hecho que cerca de la mitad de reacciones se presentaron en pacientes de 60 años y más, lo que coincide con la literatura ya que la edad es un factor de riesgo para las RAM, una característica muy peculiar se dio en que para los RAM de tipo dérmico el promedio fue mucho menor (43.1 años).
4. Dentro del grupo de los antibióticos se observa que los betalactámicos del grupo de las amino penicilinas fueron los fármacos que se describen más en RAM cutáneas, provocando reacciones leves, esto también es reportado en los estudios de similar diseño.
5. La frecuencia de RAM cutáneas relacionada a antibióticos fue del 21%, mayor a lo encontrado en estudios similares. Si bien se tomaron las precauciones para evitar el sesgo de selección, dado que es un reporte voluntario de los profesionales actuantes, puede haberse subestimado el número real de RAM cutáneas. Si bien las RAM cutáneas son impredecibles, lo cual dificulta su prevención, es imprescindible conocerlas ya que el diagnóstico precoz y la suspensión del

fármaco implicado constituyen las medidas con mayores implicancias pronosticas.

6. La búsqueda en forma activa de las RAM, como se realizó en este trabajo, tiene como ventajas no depender de la calidad de los registros ni requerir capacitación específica del médico actuante en la identificación y diagnóstico de este tipo de enfermedades. Además, la farmacovigilancia intensiva constituye una estrategia de bajo costo que contribuye a la sensibilización de los profesionales de la salud en relación a este problema y a aumentar la información disponible sobre la seguridad de los medicamentos.
7. La escasa notificación significa que, probablemente, existe poco conocimiento de la farmacovigilancia o una actitud indolente principalmente de los prescriptores; por lo que se hacen necesarias adoptar medidas de seguimiento para evitar complicaciones a futuro.

VI. CONCLUSIONES

1. El 40% de todas las reacciones adversas a medicamentos reportadas en el hospital fueron de tipo dérmicas, siendo el rash cutáneo el más frecuente (48%) dentro de las lesiones de piel.
2. El 60% de las reacciones adversas a medicamentos fueron de tipo no dérmicas, siendo la más frecuente en este grupo las náuseas/vómitos en un 20%.
3. Se observó que el 43% de todas las reacciones adversas a medicamentos fueron atribuidas a los antibióticos.
4. El 20% de las reacciones adversas a medicamentos asociadas a antibióticos fueron atribuidas a los Betalactámicos, reportándose con más frecuencia la ceftriazona con un 42% dentro de este grupo.
5. El 51.2% de las reacciones adversas fueron de tipo leve, seguido de las moderadas con un 42%, según la gravedad de presentación.
6. El 36% de las reacciones asociadas a antibióticos se presentaron en el servicio de medicina; además un 14.6% se presentaron como reacciones de tipo dérmicas asociadas a antibióticos, fueron notificadas en el servicio de gineco obstetricia
7. El químico farmacéutico es el profesional que mayor veces reporta con 77% de las notificaciones.
8. Las reacciones dérmicas por medicamentos se observan con frecuencia en la práctica médica diaria y un número importante de pacientes requiere hospitalización, observándose algunas variables asociados a ello como la edad y la gravedad.

VII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda difundir en el personal asistencial las características clínicas de las reacciones adversas que se presenta en piel, para una adecuada identificación de las mismas.
2. Se recomienda tener en cuenta las reacciones adversas más frecuentes como rash cutáneo, náuseas y vómitos además del prurito; al momento de prescribir un medicamento.
3. Se recomienda reforzar el sistema de notificación activo de reacciones adversas de medicamentos en todos los profesionales que están relacionados con el proceso de atención en salud.
4. Se sugiere implementar estudios prospectivos para encontrar la incidencia de reacciones adversas de tipo dérmico en nuestro hospital y determinar las verdaderas variables causales a estos eventos adversos.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ* 1998; 316:1295-98.
2. Telechea, H., Speranza, N., Lucas, L., Giachetto, G., Nanni, L., & Menchaca, A. (2012). Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de cuidados intensivos pediátrica. *Farmacia Hospitalaria*, 36(5), 403-409.
3. Álvarez-Falconí, P. P. (2007). Decisiones en reacciones adversas a medicamentos, intoxicaciones y respuestas inesperadas de productos naturales como problema de salud pública. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 24(4), 405-426.
4. Sonawane, K. B., Cheng, N., & Hansen, R. A. (2018). Serious Adverse Drug Events Reported to the FDA: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System 2006-2014 Database. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 24(7), 682–690.
5. Martínez A, Duque M, Castro O, Alfonso I, Jiménez G, Reynaldo A, Damara E. (2016). Notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Instituto Pedro Kourí. *Revista Cubana de Farmacia*, 50(1), 53-67.
6. Arulappen, A. L., Danial, M., & Sulaiman, S. (2018). Evaluation of Reported Adverse Drug Reactions in Antibiotic Usage: A Retrospective Study From a Tertiary Care Hospital, Malaysia. *Frontiers in pharmacology*, 9, 809
7. Qayoom S, Bisati S, Manzoor S, Sameem F, Khan K. (2015). Adverse cutaneous drug reactions a clinico-demographic study in a tertiary care teaching hospital of the Kashmir Valley, India. *Archives of Iranian medicine*, 18(4), 228.
8. Ding, W. Y., Lee, C. K., & Choon, S. E. (2010). Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *International journal of dermatology*, 49(7), 834-841.
9. Becerril-Ángeles, M., Aranda-Jan, A., & Moreno-Quiróz, J. (2011). Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. *Revista Alergia de Mexico*, 58(4).

10. Villavicencio-Muñoz HD, Juárez-Cusirimay A, Perez-Sierra H. Reacción adversa a medicamentos en hospital regional de Cusco. *Rev Soc Peru Med Interna* 2017; vol 30.
11. 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 méd. peruana* vol.31 no.4 Lima oct./dic. 2014
12. Mejía N, Alvarez A, Solís-Tarazona Z, Matos E, Zegarra E, Del-Aguila S. (2016). Reacciones Adversas a Medicamentos reportadas como resultado de la implementación de Atención Farmacéutica en la Farmacia Institucional DIGEMID- Ministerio de Salud de Perú. *Pharmaceutical Care España*, 18(2), 67-74.
13. Duarte, AA. Reacciones de hipersensibilidad a los inflamatorios no esteroides. tesis doctoral. Universidad de Murcia, Facultad de medicina. 2010.
14. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 2003; 327:1222-1225.
15. Macy E. A practical drug allergy update: What you need to know about drug allergies but did not learn in medical school. *Permanente J* 2009; 13:64-66.
16. Solenski R. Hipersensibilidad a fármacos. *Med Clin N Am* 2006;90:233-260.
17. World Health Organization. Medicines: safety of medicines – adverse drug reactions. Fact sheet N°293. [octubre 2008; citado agosto 09, 2011]; Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/en/>.
18. Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, et al. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission: dimension and consequences of a dilemma *Drug Saf* 2003;26:353-362.
19. Danza Á, Lopez M, Vola M, Álvarez-Rocha A. Reacciones adversas cutáneas a medicamentos: Vigilancia durante un año en un Hospital Universitario. Uruguay 2008-2009. *Revista médica de Chile*. 2010;138 (11):1403-1409.

IX. ANEXOS

MATRIZ DE CONSISTENCIA

IDENTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS
DERMICAS POR EL USO DE ANTIBIOTICOS EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL MARIA AUXILIADORA
PERIODO 2017 - 2018

Problema general	Objetivo general	Hipótesis general	Variables dependientes	Metodología
¿Cuáles son las reacciones adversas medicamentosas dérmicas asociadas al uso de antibióticos en los pacientes hospitalizados en el hospital Nacional María Auxiliadora en el periodo 2017 - 2018?	Determinar las reacciones adversas medicamentosas dérmicas por uso de antibióticos en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional María Auxiliadora en el periodo 2017 - 2018		Reacción adversa a medicamento de tipo dérmica	<p>Tipo de investigación: descriptiva</p> <p>Diseño de investigación: descriptivo de corte transversal, retrospectivo</p> <p>Población: fichas de notificación de reacciones adversas a medicamentos</p> <p>Muestra: se trabajará con toda la población</p> <p>Técnica: recopilación de datos</p> <p>Instrumento: matriz de datos</p>
Problema específico	Objetivo específico	Hipótesis general	Variable independiente	Tratamiento estadístico

	- Identificar los medicamentos más notificados que ocasionan reacciones adversas medicamentosas dérmicas		Tipo de antibiótico	Prueba de Chi2 para encontrar asociación con RAM tipo dérmica Regresión logística para encontrar asociación en modelo multivariado
	Determinar la gravedad de las reacciones adversas medicamentosas dérmicas		Gravedad de RAM	Prueba de Chi2 para encontrar asociación con RAM tipo dérmica Regresión logística para encontrar asociación en modelo multivariado
	- Identificar las comorbilidades asociadas a la presencia de reacciones adversas a medicamentos		Tipo de comorbilidad	Prueba de Chi2 para encontrar asociación con RAM tipo dérmica Regresión logística para encontrar asociación en modelo multivariado
	- Identificar al personal de salud que notifica con mayor frecuencia eventos adversos medicamentosos		Tipo de personal de salud	Prueba de Chi2 para encontrar asociación con RAM tipo dérmica Regresión logística para encontrar asociación en modelo multivariado

MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

TITULO: IDENTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS
 DERMICAS POR EL USO DE ANTIBIOTICOS EN PACIENTES
 HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL MARIA AUXILIADORA
 PERIODO 2017 - 2018

Autor: Cristy Sadith Lujan Curahua

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Tipo	Escala	Fuente
Reacción adversa a medicamento de tipo dérmica	Efecto nocivo, no deseado, no intencional de una droga, que aparece a dosis utilizadas en humanos con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos	Toda manifestación clínica no deseada que tenga relación causal con el o los medicamentos u otros productos farmacéuticos sospechosos	Tipo de RAM	Dosis dependiente (A) Dosis independiente (B)	Dicotómica	Nominal	Ficha de notificación
			Gravedad	Leve Moderada Grave	Politómica	Nominal	Ficha de notificación
Tipo de antibiótico		Betalactámico/quinolona/aminoglucósidos/macrólidos	Cualitativa		Politómica	Nominal	Ficha de notificación
Comorbilidades		Diagnostico establecido en ficha	Cualitativa		Polinómica	Nominal	Ficha de notificación
Personal que notifica		Medico Enfermera Químico Farmacéutico Otro	Cualitativa		Polinómica	Nominal	Ficha de notificación
Servicio de notificación		Medicina Cirugía Pediatria Gineco – Obstetricia Otro	Cualitativa		Polinómica	Nominal	Ficha de notificación

INSTRUMENTO

FICHA DE NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS

SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNIVIGILANCIA

FORMATO

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS U OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS POR LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

CONFIDENCIAL

A. DATOS DEL PACIENTE			
Nombres o iniciales(*):			
Edad (*):	Sexo (*) <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Peso(Kg):	Historia Clínica y/o DNI:
Establecimiento(*):			
Diagnóstico Principal o CIE10:			
B. REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS:			
Marcar con "X" si la notificación corresponde a : <input type="checkbox"/> Reacción adversa <input type="checkbox"/> Error de medicación <input type="checkbox"/> Problema de calidad <input type="checkbox"/> Otro(Especifique).....			
Describir la reacción adversa (*)	Fecha de inicio de RAM (*): __/__/__ Fecha final de RAM: __/__/__		
	Gravedad de la RAM(Marcar con X) <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave		
	Solo para RAM grave (Marcar con X) <input type="checkbox"/> Muerte. Fecha __/__/__ <input type="checkbox"/> Puso en grave riesgo la vida del paciente <input type="checkbox"/> Produjo o prolongó su hospitalización <input type="checkbox"/> Produjo discapacidad/incapacidad <input type="checkbox"/> Produjo anomalía congénita		
	Desenlace(Marcar con X) <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Mortal <input type="checkbox"/> Desconocido		
Resultados relevantes de exámenes de laboratorio (incluir fechas):			

CONSTANCIA DE APROBACIÓN DE TESIS EMITIDA POR EL HOSPITAL NACIONAL MARIA AUXILIADORA

	Perú	Ministerio de Salud	Hospital María Auxiliadora	Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI)	Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres "Año de la Lucha contra la Corrupción y la Impunidad"
---	------	---------------------	----------------------------	---	---

CONSTANCIA

La que suscribe, **Jefa de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital María Auxiliadora**, **CERTIFICA** que el **PROYECTO DE TESIS**, Versión del **23 de enero del presente**; **Titulado: "IDENTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS DÉRMICAS POR EL USO DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA, PERIODO 2017 - 2018"**; con Código Único de Inscripción: **HA/CIEI/021/19**, presentado por la Investigadora: **Q.F. Cristy Sadith LUJAN CURAHUA**; ha sido **REVISADA**.

Asimismo, concluyéndose con la **APROBACIÓN** expedida por el **Comité Institucional de Ética en Investigación**. No habiéndose encontrado objeciones de acuerdo con los estándares propuestos por el Hospital María Auxiliadora.

Esta aprobación tendrá **VIGENCIA** hasta el **11 de febrero del 2020**. Los trámites para su renovación deben iniciarse por lo menos a 30 días hábiles previos a su fecha de vencimiento.

San Juan de Miraflores, 27 de Febrero de 2019.

Atentamente.




DR. LUZ MARINA PORTUGAL ROSALES
JEFE DE LA OFICINA DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACION

LMPR/mags.
c.c. Investigadora.
c.c. Archivo.

1 de 1

www.hma.gob.pe

DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
Av. Miguel Iglesias N° 968
Telf. (511) (01) 2171818 - 3112
Fax.: (511) (01) 2171828

FOTOS

En las áreas de: Ginecóloga, Medicina Interna y Cirugía donde se realizó las notificaciones de reacciones adversas medicamentosas

