



**Universidad  
Norbert Wiener**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE**

**FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS A  
MEDICAMENTOS EN PACIENTES ATENDIDOS EN LA  
CLÍNICA INTERNACIONAL SEDE LIMA. 2014 – 2016.**

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

**PRESENTADO POR:**

Br. Santa Cruz Olivos Juan Edgar

Br. Galarza Quintana Alex Maycon

**ASESORA:**

Dra. Chávez Flores Juana Elvira

**CO-ASESOR:**

Mg. Juan Luis Espinoza Tasayco

**LIMA - PERÚ**

**2018**

## **DEDICATORIA**

A mi esposa e hijas: María, Anacé y Mariana, por ser la inspiración, haberme permitido llegar a cumplir mis objetivos, por el día a día de felicidad que me motiva a mejorar constantemente.

A mis padres: Carlos Santa Cruz Collantes y Lastenia Olivos Suarez por brindarme su apoyo incondicional, por sus consejos, por dejarme la mejor herencia: El ejemplo.

A mis hermanos, familiares y amigos por su apoyo y amistad.

Br. Santa Cruz Olivos Juan Edgar

A Dios, por guiarme, brindarme salud, haberme permitido llegar a cumplir mis objetivos, gracias Dios por iluminar mi vida.

A mis padres Julián Galarza Aylas y Delfina Quintana Rivera, por brindarme su apoyo sin condición alguna, por sus enseñanzas, por el amor que siempre me han brindado, por los buenos valores que me inculcaron y por darme la oportunidad de formarme profesionalmente, gracias por su amor de padres.

A mis hermanos, familiares y amigos por su amistad incondicional y por compartir cinco años de formación profesional.

Br. Galarza Quintana Alex Maycon

## AGRADECIMIENTOS

A nuestros distinguidos miembros del jurado: Dr. Enrique León Soria, Dr. Ernesto Torres Veliz, a la Q.F. Milagritos Pérez Álvarez y el Q.F. Antonio Ramos Jaco. Por su valioso aporte en el presente estudio.

A la Dra. Juan Elvira Chávez Flores por ser maestra y amiga, que siempre tiene una oportunidad de ser mejor profesional en su cátedra.

Al Dr. Juan Luis Espinoza Tasayco, por ser un gran profesional que inspira confianza y ganas de superación. Gracias por la oportunidad de realizar esta investigación.

A la Dra. Cecilia Huarcaya Muralla y Dr. Yuan Almora Pinedo por el apoyo en la realización de la tesis y por ser profesionales que inspiran ser mejor día a día, a ser profesionales de calidad, siempre en beneficio y bienestar del paciente. Gracias por la oportunidad de realizar esta investigación y por haber compartido sus experiencias con nosotros.

A mis amigos Q.F. Verónica Andía Sánchez y Jean Paul Huarcaya Mayta por su amistad y colaboración en la presente investigación.

A los docentes de nuestra universidad, en especial a Ramiro Enciso Soto, Erika Rodríguez Lara, Mario Bartesaghi Patiño, Torres Veliz Ernesto, Norma Carlos Casas, Juan Elvira Chávez Flores, Caldas Herrera Emma y otros docentes, que son motivación especial haberlos escuchado en el aula. Y como no agradecer a la Dirección de Bienestar Universitario de mi alma mater, que gracias a su apoyo hoy somos profesionales.

Los agradecimientos están dirigidos a todas las personas y entidades que hicieron posible la realización exitosa de esta investigación.

Br. Santa Cruz Olivos Juan Edgar

Br. Galarza Quintana Alex Maycon

# ÍNDICE GENERAL

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| <b>RESUMEN</b>   |             |
| <b>ABSTRACT</b>  |             |
| <b>I. INTRODUCCIÓN</b>   | <b>1</b>    |
| 1.1. Planteamiento del Problema  | 1           |
| 1.2. Formulación del Problema  | 2           |
| 1.3. Justificación   | 2           |
| 1.4. Objetivos   | 3           |
| 1.4.1. Objetivo General  | 3           |
| 1.4.2. Objetivos Específicos:  | 3           |
| 1.4. Variables   | 3           |
| <b>II. MARCO TEÓRICO</b>   | <b>4</b>    |
| 2.1. Antecedentes  | 4           |
| 2.1.1. Antecedentes Nacionales   | 4           |
| 2.1.2. Antecedentes Internacionales  | 6           |
| 2.2. Base Teórica  | 11          |
| 2.2.1. Definiciones Relacionadas a las RAM.  | 11          |
| 2.2.1.1. Evento Adverso  | 11          |
| 2.2.1.2. Reacción Adversa al Medicamento (RAM)   | 11          |
| 2.2.1.3. Incidencia  | 11          |
| 2.2.2. Clasificación de las RAM.   | 12          |
| 2.2.2.1. Clasificación Según Rawlins & Thompson.   | 12          |
| 2.2.2.2. Relacionadas a la gravedad.   | 13          |
| 2.2.3. Criterios Comunes de Terminología de Eventos Adversos (CTCAE)   | 13          |
| 2.2.4. Factores de riesgo para el desarrollo de una RAM.   | 14          |
| 2.2.4.1. Los factores dependientes del paciente  | 14          |
| 2.2.4.2. Factores dependientes del medicamento y el tratamiento  | 15          |
| 2.2.5. Grupos terapéuticos según la Clasificación Anatómica, Terapéutica y<br>Química (ATC) de los medicamentos. | 16          |
| 2.2.5.1. Medios de contraste (V08)   | 17          |
| 2.2.5.2. Antibacterianos para uso sistémico (J01)  | 18          |
| 2.2.5.3. Productos Antiinflamatorios y Antirreumáticos (M01)   | 19          |
| 2.2.5.4. Preparaciones Antianémicas (B03).   | 20          |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.2.6. Vías de administración de medicamentos.                 | 20        |
| 2.2.7. Manejo de las RAM.                                      | 21        |
| 2.2.8. Evaluación de la causalidad                             | 22        |
| 2.2.9. La Farmacovigilancia                                    | 24        |
| 2.2.9.1. Historia de la Farmacovigilancia                      | 24        |
| 2.2.9.2. Definición de Farmacovigilancia.                      | 24        |
| 2.2.9.3. La Farmacovigilancia en el Perú.                      | 24        |
| <b>III. METODOLOGÍA</b>  | <b>25</b> |
| 3.1. Diseño metodológico                                       | 25        |
| 3.2. Tipo de investigación                                     | 25        |
| 3.3. Población, muestra y muestreo                             | 26        |
| 3.3.1. Población   | 26        |
| 3.3.2. Muestra   | 26        |
| 3.4. Criterios de selección                                    | 26        |
| 3.4.1. Criterio de Inclusión                                   | 26        |
| 3.4.2. Criterio de Exclusión                                   | 26        |
| 3.5. Tamaño de muestra   | 26        |
| 3.6. Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos. | 27        |
| 3.6.1. Métodos   | 27        |
| 3.6.2. Técnicas  | 27        |
| 3.6.3. Instrumento de recolección de datos                     | 27        |
| 3.7. Análisis de datos   | 27        |
| 3.7.1. Método estadístico                                      | 27        |
| <b>IV. RESULTADOS</b>  | <b>28</b> |
| <b>V. DISCUSIÓN</b>  | <b>41</b> |
| <b>VI. CONCLUSIONES</b>  | <b>49</b> |
| <b>VII. RECOMENDACIONES</b>                                    | <b>50</b> |
| <b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>                        | <b>51</b> |
| <b>IX. ANEXOS</b>  | <b>55</b> |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| <b>Figura 1.</b> Distribución de las RAM según edad y género.  | 28          |
| <b>Figura 2.</b> Distribución de los tipos de RAM según la clasificación CTCAE.                                      | 29          |
| <b>Figura 3.</b> Distribución de la descripción de las RAM según su manifestación clínica.                           | 30          |
| <b>Figura 4.</b> Distribución de los tipos de RAM (Rawlins y Thompson).  | 31          |
| <b>Figura 5.</b> Distribución de relación de independencia entre los tipos de RAM (CTCAE) frente a la edad y género. | 32          |
| <b>Figura 6.</b> Distribución de los subgrupos terapéuticos implicados en las RAM según la clasificación ATC.        | 34          |
| <b>Figura 7.</b> Distribución de las vías de administración de los fármacos implicados en las RAM.                   | 36          |
| <b>Figura 8.</b> Distribución de los medicamentos en el tratamiento para revertir las RAM.                           | 38          |
| <b>Figura 9.</b> Distribución de la evaluación de la causalidad de las RAM con el algoritmo de Karch y Lasagna.      | 39          |
| <b>Figura 10.</b> Distribución de la gravedad de las RAM.  | 40          |

## ÍNDICE DE TABLAS

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| <b>Tabla 1.</b> Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química de los medicamentos de uso humano (ATC).                                | 17          |
| <b>Tabla 2.</b> Subgrupo terapéutico de medicamentos para uso humano (fuente: elaboración propia a partir de la clasificación ATC).    | 17          |
| <b>Tabla 3.</b> Distribución de los medicamentos implicados en las RAM según la clasificación ATC de los medicamentos para uso humano. | 35          |
| <b>Tabla 4.</b> Distribución del desenlace y tratamiento para revertir las RAM.  | 37          |

## GLOSARIO

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>RAM:</b>     | Reacción Adversa Medicamento o Reacciones Adversas Medicamentos, según contexto. |
| <b>CTCAE:</b>   | Criterios Comunes de Terminología de Eventos Adversos                            |
| <b>ATC:</b>     | Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química.                                  |
| <b>HTA:</b>     | Hipertensión Arterial  |
| <b>OMS:</b>     | Organización Mundial de la Salud.  |
| <b>AEMPS:</b>   | Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios                          |
| <b>E.V:</b>     | Vía Endovenosa   |
| <b>V.O:</b>     | Vía Oral   |
| <b>I.M.:</b>    | Intramuscular  |
| <b>DIGEMID:</b> | Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.                              |
| <b>BHC:</b>     | Barrera Hematoencefálica.  |
| <b>CYP:</b>     | Citocromo P  |
| <b>AINEs:</b>   | Antiinflamatorios no Esteroideos   |
| <b>LADME:</b>   | Liberación, Administración, Distribución, Metabolismo y Excreción                |
| <b>EE.UU.</b>   | Estados Unidos   |



## ÍNDICE DE ANEXOS

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| <b>ANEXO 1.</b> Algoritmo de evaluación de la relación de causalidad de una RAM. | 55          |
| <b>ANEXO 2.</b> Formato de reporte de sospecha de RAM.                           | 56          |
| <b>ANEXO 3.</b> Validación del instrumento de recolección de datos.              | 57          |
| <b>ANEXO 4.</b> Instrumento de recolección de datos de los casos de RAM.         | 58          |
| <b>ANEXO 5.</b> Constancia de no plagio.   | 59          |

## RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue determinar la incidencia de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016. El estudio fue descriptivo, retrospectivo y transversal, el cual consistió en la revisión de los formatos de sospecha de RAM (140), reportados al área de farmacovigilancia de la institución durante los tres años mencionados. Como resultados se determinó una incidencia 23 casos de RAM por cada 100,000 pacientes atendidos; el grupo de mayor porcentaje de RAM estuvieron comprendidas entre los 30 y 59 años con 63,6% y el género femenino reportó el mayor porcentaje de RAM con el 75,7%; las RAM de tipo dermatológico son las más reportadas con un 65,6% y esta descrita básicamente por erupción cutánea / rash con un 50%; las RAM de Tipo B fueron el 75,0%; la edad está relacionada con las RAM según los Criterios Comunes de Terminología de Eventos Adversos (CTCAE) ( $p < 0,05$ ), las RAM de tipo dermatológico fueron mayores en el grupo de 30 a 59 años (73,3%) y las RAM de tipo neurológico aumenta para el grupo de avanzada edad (30,0%); según la clasificación ATC el 27,1% de los casos fueron a consecuencia de los medios de contraste, en segundo lugar se ubicaron los antibacterianos con el 23,6%; los principales medicamentos implicados fueron el ioversol injection, la carboximaltosa de hierro y la ceftriaxona y el ketoprofeno; en el desenlace de las RAM, el 65,0% ameritaron tratamiento, el 5,7% prolongó su hospitalización; el 65,7% recibieron tratamiento farmacológico, donde la clorfenamina fue el fármaco más utilizado para revertir las RAM (59,5%); el 70,0% de las RAM fueron de categoría probable. Se concluye que la incidencia del presente estudio fue de 23 por cada 100,000 pacientes atendidos.

**Palabras clave:** Reacciones Adversas a Medicamentos, pacientes atendidos, formato de reporte de sospecha de RAM, subnotificación.

## ABSTRACT

The objective of the present study was to determine the incidence of Adverse Drug Reactions (ADR) in patients seen at the Lima International Clinic Lima, 2014 - 2016. The study was descriptive, retrospective and cross-sectional, which consisted in the revision of the formats of suspicion of ADR (140), reported to the pharmacovigilance area of the institution during the three years mentioned. As results, an incidence of 23 cases of ADR per 100,000 patients attended was determined; the group with the highest percentage of ADR was between 30 and 59 years old with 63,6% and the female gender reported the highest percentage of ADR with 75,7%; the dermatological type of ADR is the most reported with 65,6% and is basically described by skin rash / rash with 50%; Type B ADRs were 75,0%; age is related to ADR according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ( $p < 0,05$ ), the ADR of dermatological type were higher in the group of 30 to 59 years (73,3%) and the ADR of neurological type increases for the group elderly (30,0%); according to the ATC classification, 27,1% of the cases were as a result of the contrast media, secondly, antibacterials were located with 23.6%, The main drugs involved were ioversol injection, iron carboxymaltose, ceftriaxone and ketoprofen; in the outcome of ADR, 65.0% required treatment, 5.7% prolonged their hospitalization; 65.7% received pharmacological treatment, where chlorpheniramine was the drug most used to reverse ADR (59.5%); 70,0% of the ADR were of the probable category. It is concluded that the incidence of the present study was 23 per 100,000 patients attended.

**Key words:** Adverse Reactions to Drugs, patients attended, format of report of suspicion of ADR, subnotification.

# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Planteamiento del Problema

El uso de medicamentos en la terapia clínica para curar, atenuar o diagnosticar una enfermedad, conlleva a estar expuesto a una RAM, que suelen presentarse con signos y síntomas distintos a la enfermedad. Las RAM son la causa de ingresos y la prolongación de estancias hospitalarias; estudios han puesto en evidencia que son causa de una morbimortalidad considerable, y que puede ocasionar un importante gasto al estado y a la propia economía del paciente; en este sentido la gran mayoría de las RAM son ya reportadas en literatura y son cotidianas y en algunos casos pueden ser prevenibles; los datos clínicos de incidencia de las RAM siguen siendo de mayor complejidad en el sistema de salud, que afecta de manera proporcional la salud y tranquilidad de los pacientes.<sup>1</sup>

La epidemiología de las RAM de distintos países refieren que del 3 al 6 % de los ingresos hospitalarios son ocasionados por una RAM, del 10 al 20 % desarrollan una RAM en algún momento de sus hospitalización; además, entre el 0.5 y 0.9% del total de pacientes hospitalizados presentan una RAM de tipo mortal.<sup>1</sup> Así mismo, nuestro país forma parte del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, y hasta diciembre del 2015 se han remitido 42392 notificaciones de sospechas de RAM, donde el género femenino (62%) registró el mayor número de notificaciones.<sup>2</sup> Se ha referenciado que las RAM son causa de un porcentaje significativo de los ingresos a hospitales y de morbimortalidad importante. Sin embargo la estimación ha sido muy variable, y la importancia de las RAM radica en saber la frecuencia en que son producidas por un fármaco o una familia de fármacos, además de su gravedad. Finalmente, la incidencia de casos de RAM resulta difícil de ser medida ya que pueden pasar desapercibidas o bien pueden ser exageradas e incluso un placebo puede llegar a originar una RAM.<sup>3</sup>

Llama mucho la atención los casos de RAM debido a las circunstancias que aparece y su desenlace, es por ello que los sistemas de salud dan prioridad a los Sistemas de Farmacovigilancia; con ello poder garantizar no solo la efectividad, sino también la seguridad de los fármacos, ya que en la práctica clínica las condiciones son totalmente distintas en el contexto de un ensayo clínico de fase III.<sup>1</sup>

## **1.2. Formulación del Problema**

¿Cuál es la incidencia de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima, 2014 – 2016?

## **1.3. Justificación**

La incidencia real de las RAM en los establecimientos de salud públicos o privados es aún incierta debido a la subnotificación. Las causas pueden ser múltiples entre las que incluyen: La falta de compromiso a la hora de reportar, ya sea por temor o falta de conocimiento, la cultura institucional, el escaso tiempo que posee el profesional para realizar sus labores, entre otras. Es importante conocer lo que representan las RAM en la clínica, ya que son una importante causa de morbimortalidad y del incremento en gasto destinado a salud por parte del estado y por parte de la propia economía del paciente.

Se conoce que los medicamentos efectivos, seguros, accesibles asequibles serán clave en el tratamiento de muchas patologías, sin embargo algunas de las RAM aparecen no aparecen en los estudios previos a la comercialización sino cuando estos ya se encuentran disponibles al paciente. Por tanto, reportar, documentar y estudiar las RAM poseen valor científico, ya que justifica la permanencia o retiro del mercado de ciertos medicamentos; he ahí la importancia de conocer las RAM de cada población.

Nuestro propósito de estudio es aportar información al profesional Químico Farmacéutico respecto a la importancia de notificar las RAM y brindar resultados que puedan aclarar la complejidad del problema. Así mismo incentivar al profesional Químico Farmacéutico sobre la importancia de su labor en el área asistencial cuya especialidad tiene como prioridad el uso racional de los medicamentos y otras actividades relacionadas a la necesidad farmacéutica de la población; considerando que el tratamiento farmacológico hoy en día constituye un elemento importante para la salud pública. Por tanto, es nuestra labor como profesionales tenerla capacidad y estar siempre vigilantes; con la finalidad de evitar, interrumpir o modificar el curso de una RAM, y que esta no sea peor que la misma enfermedad.

## **1.4. Objetivos**

### **1.4.1. Objetivo General**

Determinar la incidencia de las RAM en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.

### **1.4.2. Objetivos Específicos:**

1. Determinar las RAM según edad y género en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima, 2014 – 2016.
2. Determinar los tipos de RAM (según la clasificación CTCAE) y su descripción según su manifestación clínica en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.
3. Determinar los tipos de RAM (según la clasificación de Rawlins y Thompson) en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.
4. Evaluar la relación independencia entre los tipos RAM (según la clasificación CTCAE) frente a la edad y género en pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.
5. Determinar los grupos terapéuticos, medicamentos (según la clasificación ATC) y las vías de administración en las RAM en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.
6. Evaluar el desenlace, el tratamiento y los medicamentos utilizados para revertir las RAM en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.
7. Evaluar la causalidad y gravedad con el algoritmo de Karch y Lasagna modificado de las RAM en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.

## **1.5. Variables**

1. Pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima.
2. Reacciones adversas a medicamentos.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes

#### 2.1.1. Antecedentes Nacionales

Amado J, *et al.* (2014)<sup>4</sup> “Reacciones adversas a medicamentos como causa de hospitalización de emergencia de adultos mayores”. **Objetivo** describir las RAM como causa de hospitalización. **Metodología** recolección de datos de reporte diario de las salas de emergencia, estudio tipo prospectivo. **Resultados** de los pacientes evaluados, el 7,6% de los ingresos tenían como posible causa una RAM; él 47,1 % fueron de género masculino; la clínica de las RAM más frecuente fueron hipoglucemia, arritmia cardíaca, los casos de sangrado digestivo y cuadros dérmicos; los medicamentos implicados glibenclamida 22%, insulina, clopidogrel y beta bloqueadores 11%. **Conclusiones** los antidiabéticos, antiagregantes plaquetarios son los más relacionados con las RAM y es causa del 7,6% de los ingresos hospitalarios.

Dávila C, *et al.* (2014)<sup>5</sup> “Incidencia de Reacciones Adversas a medicamentos en la división de medicina del Hospital Nacional de la policía del Perú “Luis Sáenz”. **Objetivo** determinar la incidencia de RAM en los pacientes hospitalizados en el área de medicina. **Metodología** recolección de de los formatos de RAM, el estudio fue de diseño observacional, descriptivo, transversal, ambispectivo. **Resultados** la incidencia RAM es de 14,6%; la RAM en varones fue 52,0%; los grupos terapéuticos más reportados fueron el sistema nervioso con 33,9% y los antiinfecciosos de uso sistémico con 21,4%; las RAM comprometieron el sistema gastrointestinal con 35,7%, y los trastornos del metabolismo y nutrición representan el 12,5%; las RAM de tipo serio representaron el 80,4%, el 55,4% son probables y el 73,21% fueron de tipo A. **Conclusión**, la incidencia de las RAM fue 14,6%.

Mejía N, *et al.* (2016)<sup>6</sup> “Reacciones Adversas a Medicamentos reportadas como resultado de la implementación de Atención Farmacéutica en la Farmacia Institucional DIGEMID - Ministerio de Salud de Perú”. **Objetivo** evaluar los resultados de la implementación de la Atención Farmacéutica y su relación con las notificaciones espontaneas de sospecha de RAM en los

pacientes de la Farmacia de dicha institución. **Metodología** selección de formatos de RAM del año 2013, estudio de tipo retrospectivo. **Resultados** de 44 pacientes el 64% eran mujeres y 36% varones, donde se notificó un total de 77 casos de RAM; los grupos terapéuticos implicados fueron el sistema nervioso 28,9%, sistema cardiovascular 26,7%; las RAM reportadas fueron de tipo serio con 61%; las RAM más frecuentes fueron de categoría probable 43,1%. **Conclusión** menciona que la atención farmacéutica aumenta la detección y disminuye la subnotificación las RAM.

Segovia K. (2015)<sup>7</sup> “Reacciones adversas al uso de contraste yodado no iónico”. **Objetivo** determinar la incidencia de las RAM agudas producidas por el uso de medios contrastes yodados no iónicos endovenosa en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren. **Metodología** consistió en recoger los datos de RAM a contraste endovenosa yodado no iónico, el estudio fue de tipo retrospectivo. **Resultados** mostraron 66 casos de RAM en 14898 administraciones de medios de contraste yodado no iónicas, la incidencia fue de 0,44%; el 50% de los pacientes afectados presentaron prurito y urticaria; el género femenino represento el 71% de casos; el 15% de los casos ameritó tratamiento farmacológico. **Conclusiones** mostraron que la incidencia de las RAM agudas al uso de medios de contraste yodado no iónico fue de 0,4%.

Villavicencio H, *et al.* (2017)<sup>8</sup> “Reacciones Adversas a Medicamentos en el Hospital Regional del Cusco”. **Objetivo** determinar las características de las RAM en los pacientes internados. **Metodología** realizar el seguimiento de todos los pacientes que se encontraban en emergencia y hospitalización; el estudio fue prospectivo, descriptivo y longitudinal. **Resultados** mostraron que de un total de 4,465 pacientes hospitalizados durante el año de 2016, se notificaron 103 casos de RAM que corresponde según los datos una incidencia de 2,3%; los varones fueron los más propensos a las RAM con un 52,4%; el grupo etario comprendido entre los 30 a 59 años reporto 44,7%, seguido por los menores de 30 años con el 42,7%; el grupo terapéutico más reportado fue los antibióticos con 64,1 %, los AINEs con un 12,6% y los medios de contraste representaron el 1,9%; Las RAM más reportadas fueron de tipo A con el 72,8%; la piel y sus anexos reporto 48,54%, seguido de



eventos gastrointestinales con 20,39%; según la gravedad, el 60,2% fueron leves. **Conclusiones** mostraron que los fármacos responsables de RAM más frecuentes fueron los antibióticos y los AINEs, la manifestación clínica más frecuente fue el compromiso dermatológico y el tipo de RAM más frecuente fue el tipo A.

Muñoz N. (2016)<sup>9</sup> “Reacciones adversas a Medicamentos, reportadas en pacientes hospitalizados en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray-EsSalud, Trujillo, año 2016”. **Objetivo** identificar y determinar las RAM reportadas en los pacientes hospitalizados de febrero a diciembre del año 2016. **Metodología** consistió en la recolección de todos los formatos que contenían los reportes de RAM, el estudio aplicado fue descriptivo de corte transversal y retrospectivo. **Resultados** mostraron que de unos 32 reportes de RAM, las edades de 59 a más fueron los más reportados con un 46,9 %; según el género, el 63 % de RAM correspondían al género femenino; los antiinfecciosos de uso sistémico representaron el 44% de las RAM; las RAM afectaron a la piel y anexos en 24% y al sistema gastrointestinal en 16%; las manifestaciones clínicas fueron 28% prurito, 20% eritema y 12% rash cutáneo; según la clasificación de las RAM, el 84% fue de tipo A; las RAM leves fueron el 41%, las moderadas el 34% y las graves representan el 25%. **Conclusiones** mostraron que el mayor porcentaje de las RAM fue para el género femenino y para mayores de 59 años, la característica clínica de las RAM más representativa fue trastorno de la piel y sus anexos, y las RAM de tipo A alcanzaron mayor porcentaje.

### 2.1.2. Antecedentes Internacionales

Según Esteban O, *et al.* (2017)<sup>10</sup> “Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario”. **Objetivo** conocer la incidencia y las características de las RAM en los pacientes hospitalizados. **Metodología** consistió en se realizar una monitorización intensiva de las RAM en los pacientes ingresados a los servicios de medicina interna en el año 2014, realizado en España, el estudio fue de tipo prospectivo. **Resultados**, se reportó una incidencia de 7,11% de ingresos causados por una RAM; la incidencia de

RAM, según grupo etario, demostró que los más vulnerables fueron los mayores a 59 años; las RAM mortales fueron un 1,97% y el 81,2% fueron graves; los grupos terapéuticos implicados fueron los agentes cardiovasculares, los antiinfecciosos. **Conclusión** la incidencia de RAM fue el 21,34%, los ingresos o de mortalidad por RAM afecta principalmente a los pacientes ancianos, pluripatológicos, polimedcados y los de baja función renal.

Cháves M. (2015)<sup>11</sup> “Caracterización de reacciones adversas a medicamentos en adultos mayores de 44 años en Bogotá, D.C., enero a diciembre, 2012”. **Objetivo** fue caracterizar las sospechas de RAM en pacientes mayores a 44 años. **Metodología** revisar 470 reportes de RAM contenidos en la base de datos del Programa de Farmacovigilancia de Bogotá, el estudio fue de tipo retrospectivo. **Resultados** mostraron una incidencia de 22,5 por cada 100,000 pacientes atendidos y la edad presenta una relación directa a la ocurrencia de las RAM; los antibacterianos (20,0%) y los Aines (12,1%) fueron los más reportados, donde la claritromicina y la warfarina con el 5,1% cada uno fueron los más reportados; según los órganos más comprometidos fueron la piel y sus anexos con 21,2% de los eventos; el 69,5 % de las RAM fueron moderadas y el 18,1% fueron graves; finalmente, el 44,7% de las RAM se catalogaron como posibles. **Conclusiones** mostraron una baja incidencia (22,5/100,000), además menciona que el método de notificaciones espontaneas tiene un importante subregistro.

Rangel C, *et al.* (2016)<sup>12</sup> “Prevalencia y factores asociados a la presencia de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes tratados por medicina interna en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo”. **Objetivo** fue determinar la prevalencia y factores asociados de las RAM en los pacientes de medicina interna en mencionado hospital. **Metodología** análisis de todos los formatos de RAM, el estudio fue prospectivo de corte transversal, durante dos meses y realizado en Colombia. **Resultados** mostraron una prevalencia de 31,34% y el 52,4% eran del género masculino; las RAM de tipo A ocurrieron en 79%, el tipo B en 14% y el tipo C en 5% de los casos reportados; el 88% de las RAM fueron leves; el sistema

gastrointestinal y el hematológico fueron afectados en el 22% y 19% respectivamente; el 66% de las RAM fueron definidas y el 21% probables; según la gravedad el 88% fueron leves, 9% moderadas; las vías de administración comprometidas fueron vía endovenosa 24,72%, vía oral 49,44% y subcutánea 21,35%. **Conclusión** menciona una prevalencia de 31,34% y los factores asociados a las RAM son las interacciones medicamentosas y la polifarmacia.

Vallejos A. (2007)<sup>13</sup> “Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá”. **Objetivo** fue identificar y describir las RAM por antibióticos en pacientes de cuidados intensivos de pediatría y neonatología. **Metodología** consistió en realizar un seguimiento diario durante tres meses, el estudio fue de tipo observacional, descriptivo y de cohorte sin grupo de control. **Resultados** mostraron que se administraron 27 antibacterianos y se detectaron 97 RAM para 15 de estos en 37 pacientes; Los medicamentos implicados en las RAM fueron la gentamicina (20,6%), la vancomicina (17,5%), la amikacina (16,5%), la ceftriaxona (15,5%) y otros; las RAM leves representaron el 64,9% y las moderadas el 35,1 %; según la evaluación de la causalidad, el 68% fueron posibles y el 32 % probables. **Conclusiones** menciona que la ceftriaxona en niños causa signos de nefrotoxicidad, alteraciones electrolíticas y alteraciones hematológicas.

González M, *et al.* (2014)<sup>14</sup> “Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de quirúrgica de urgencia”. **Objetivo** fue determinar las características de las RAM en pacientes operados en la Unidad Quirúrgica de Urgencias del Hospital Militar Central “Dr. Luis Días Soto”. **Metodología** consistió en el uso de métodos de Farmacovigilancia activa y pasiva en los pacientes operados durante el 2010, el estudio fue de tipo prospectivo. **Resultados** mostraron que las RAM ocurrieron en el 3,05% de los pacientes, el índice de aparición por pacientes fue de 1,12%; el mayor porcentaje de las RAM fue para el género femenino con 69,2%; según la distribución etaria el 60% de las RAM se ocurrió entre los 30 y 59 años; los grupos farmacológicos implicados fueron anestésicos con el 36,9%, los antimicrobianos con el 18,5% y los AINEs con el 13,89%; siendo la cefazolina y la ketamina con más

notificaciones con el 13,8% cada uno, el tiopental con 12,3 %, y el diclofenaco y fentanilo con 7,7% cada uno; las RAM se manifestaron principalmente con rash cutáneo con 17,8%, y con náuseas vómitos con 12,4%; los sistemas afectados fueron la piel y sus anexos en 27,4% y el sistema respiratorio en 24,7%. **Conclusiones** mostraron que las RAM se caracterizan por un mayor porcentaje en el género femenino, con una manifestación clínica predominante en rash cutáneo.

Kyonen M, *et al.* (2015)<sup>15</sup> “Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos RAM. 2003 – 2009”. **Objetivo** fue comparar los resultados de la evaluación de la causalidad de sospechas de RAM con el Algoritmo propuesto por Karch-Lasagna y con el Algoritmo de la OMS. **Metodología** consistió en realizar un estudio en el tiempo de conformidad, entre los 2 métodos de evaluación de la causalidad, durante los años 2003-2009 en Chile. **Resultados** mostraron 180 reportes de sospechas de RAM con una incidencia de 83/10,000 pacientes atendidos. Las edades con mayor frecuencia fueron para los de 2-11 años con 66,19%; el género más vulnerable fue el masculino con 58%; las RAM afectaron principalmente la piel y sus anexos con 34,9 %, grupos terapéuticos más reportados fueron los antineoplásicos con 58,9 %, los antibióticos como ceftriaxona 22,8% y los glucocorticoides con 6,7%; de acuerdo a su evolución del algoritmo de Karch-Lasagna, fueron las definidas con el 10%, probable con 28,5%, posible con 35,4% y condicional con 26,2%. **Conclusión** menciona que se presentaron 83 casos de RAM en 10,000 pacientes, lo cual evidencia un sistema de notificaciones aun por mejorar. Además los algoritmos implican juicios complejos, donde es posible una falta de correlación de los resultados.

Alfonso I, *et al.* (2013)<sup>16</sup> “Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003- 2012”. **Objetivo** evaluar las características de las RAM graves y mortales a los antimicrobianos notificadas al Sistema de Farmacovigilancia. **Metodología** consistió en un estudio retrospectivo, donde se utilizó la base de datos Nacional de Farmacovigilancia durante los años 2003 - 2012. **Resultado**

mostraron que de 631 reportes de RAM, el 87,2% fueron graves y 12,84 % mortales; las RAM predominantes fueron para el género el femenino con 60,1%; la ceftriaxona fue responsable de shock anafiláctico, disnea, edema de glotis, inconsciencia, HTA y de reacciones epidérmicas; las RAM comprometieron el sistema respiratorio con 26,7%, el sistema nervioso central con 14,4% y otros; el shock anafiláctico representó la mayoría de los reportes de RAM graves y mortales; según las RAM identificadas el 73,5% fueron probables. **Conclusiones** mencionan que las RAM graves y mortales a los antimicrobianos son mayores en el género femenino y los grupos de medicamentos de mayor porcentaje de RAM son las penicilinas, cefalosporinas, quinolonas y sulfas.

Sánchez I, *et al.* (2014)<sup>17</sup> “Impacto clínico de un sistema de Farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos”. **Objetivo** fue evaluar un sistema de Farmacovigilancia activa realizada por el Químico Farmacéutico. **Metodología** consistió en realizar un estudio de cohorte concurrente controlado ciego basado en los reportes espontáneos de alerta de RAM, donde se separaron dos salas control y dos salas de intervención con Farmacovigilancia activa. **Resultados** mostraron que no se encontró diferencias significativas en las características de los grupos evaluados; la incidencia relativa de RAM fue de 7,8% para el grupo de Farmacovigilancia activa, con lo cual el 93,5% de las RAM estarían subnotificadas en el grupo control; el 5,3% del total de los pacientes presentó RAM en la Farmacovigilancia activa; la edad y el género no fueron factores estadísticamente influyentes en el de riesgo de RAM; a través de Farmacovigilancia activa, el farmacéutico realizó 172 intervenciones, donde el 38% fue con la finalidad de prevenir las RAM. **Conclusiones** mostraron que la Farmacovigilancia activa realizada por el farmacéutico aumenta la cantidad y calidad de los reportes de las RAM, lo cual evitaría la subnotificación, favorece la acción oportuna.

## **2.2. Base Teórica**

### **2.2.1. Definiciones Relacionadas a las RAM.**

#### **2.2.1.1. Evento Adverso**

Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) un evento adverso es cualquier suceso indeseable que le ocurre a un paciente, ya sea que se sospeche o no del medicamento administrado; es decir, un evento adverso puede ser una RAM si se debe a un medicamento, o no si es por otra causa. Un ejemplo de un evento adverso es un paciente que sufre de dermatitis por exposición a radiación.<sup>18</sup>

Según el Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. considera a evento adverso como: “cualquier signo, síntoma, resultado de laboratorio o enfermedad no esperado y de repercusión desfavorable, asociado en forma temporal con un tratamiento o procedimiento, que puede estar o no relacionado con las intervenciones”.<sup>19</sup>

#### **2.2.1.2. Reacción Adversa al Medicamento (RAM)**

Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) una RAM es cualquier suceso indeseable que ha sucedido con el paciente mientras estaba en tratamiento con un medicamento y existe la sospecha de que este es el causante. Un ejemplo podría ser un paciente que experimenta anafilaxia poco después de tomar un medicamento.<sup>18</sup>

La Organización Mundial de la Salud define RAM como: “cualquier efecto nocivo, no deseado, no intencional de un fármaco, que aparece a dosis utilizadas en humanos con fines profilácticos, diagnósticos, terapéuticos o para la modificación de una función fisiológica”.<sup>1,20-22</sup>

#### **2.2.1.3. Incidencia**

Para el presente estudio la incidencia será el valor numérico del cociente entre los casos de RAM ocurridos sobre el total de pacientes atendidos en el periodo de estudio.

## **2.2.2. Clasificación de las RAM.**

### **2.2.2.1. Clasificación Según Rawlins & Thompson.**

Existen diversos criterios para establecer la clasificación de las RAM, por el mecanismo farmacológico que las producen las más utilizadas son Según Rawlins & Thompson son: <sup>1,5,22-24</sup>

#### **1. Reacciones Adversas de Tipo A (Augmented) o Predecibles**

Este tipo de reacciones representan el 70-85% de las RAM, son dosis dependientes y se relaciona a consecuencia una acción y efecto farmacológico exagerado, por tanto su mecanismo de acción es conocido, son predecibles y prevenibles.

#### **2. Reacciones Adversas de Tipo B (Bizarre) o Impredecibles.**

Este tipo de constituyen 10-15% de las RAM, no son predecibles, están ligadas a factores dependientes del paciente. Están en relación a causas inmunológicas (hipersensibilidad) o Farmacogenética (idiosincrasia o intolerancia), son independientes de la dosis.

#### **3. Reacciones Adversas de Tipo C (Chronic = Crónico)**

Dichas RAM se manifiestan tras la administración prolongada del medicamento, esperando como resultado un efecto negativo. Un ejemplo claro puede ser el daño renal por el uso prolongado de AINEs.

#### **4. Reacciones Adversas de Tipo D (Delayed = Diferidas)**

Dichas RAM se relacionan con el tiempo, suelen aparecer después de meses e incluso años de haber suspendido la administración del medicamento en la que se incluye; aparición de un cáncer, alteraciones de la fertilidad e incluso teratogénesis.

#### **5. Reacciones Adversas de Tipo E (End = Final)**

Son RAM que aparecen tras la supresión brusca del medicamento, lo que se llama comúnmente efecto rebote.

## **6. Reacciones Adversas de Tipo F (Failure = Falla)**

Son RAM que originan un fallo en la terapia, que se dan por la causa de agentes o sustancias ajenas al ingrediente activo como: excipientes, aglutinantes y otros.

### **2.2.2.2. Relacionadas a la gravedad.**

Según el Sistema Peruano de Farmacovigilancia la gravedad de las RAM pueden clasificarse de la siguiente manera:<sup>5,25</sup>

#### **1. No Serio o Leve**

Son manifestaciones clínicas de baja intensidad, con signos y síntomas fácilmente tolerados, que no suelen requerir ninguna medida terapéutica ni suspensión del tratamiento o prolongar hospitalización.

#### **2. Serio o Moderado**

Son las manifestaciones clínicas que requieren modificaciones o suspensión del tratamiento, incluso podría prologar la hospitalización que requeriría un tratamiento especial.

#### **3. Grave.**

Son manifestaciones clínicas que ponen en riesgo la vida, causan incapacidad o discapacidad en el presente y a futuro,

### **2.2.3. Criterios Comunes de Terminología de Eventos Adversos (CTCAE)**

La Sociedad Iberoamericana de Información Científica, publicó los Criterios Comunes de Terminología de Eventos Adversos (CTCAE), que es la traducción de El National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos, que ha propuesto un patrón de terminología descriptiva para la clasificación de los eventos adversos que permita un mejor análisis, la clasificación CTCAE está en función de su fisiopatogenia y/o de la anatomía, se dividen en:<sup>19</sup>

- Criterios de terminología para eventos adversos gastrointestinales.
- Criterios de terminología para eventos adversos dermatológicos.



- Criterios de terminología para eventos adversos neurológicos.
- Criterios de terminología para eventos adversos oftálmicos.
- Criterios de terminología para eventos adversos endocrinos.
- Criterios de terminología para eventos adversos metabólicos.
- Criterios de terminología para eventos adversos electrofisiológicos.
- Criterios de terminología para eventos adversos cardiovasculares.
- Criterios de terminología para eventos adversos hematológicos.
- Criterios de terminología para eventos adversos nefrourológico.
- Criterios de terminología para E. A. sobre la función sexual y reproductiva.
- Criterios de terminología para E. A. relacionados con la vía aérea.
- Criterios de terminología para E. A. osteoarticulares y musculares.
- Criterios de terminología para eventos adversos infecciosos.

#### **2.2.4. Factores de riesgo para el desarrollo de una RAM.**

##### **2.2.4.1. Los factores dependientes del paciente:**

###### **1. Edad**

Se ha descrito que los pacientes de los grupos etarios extremos son los más propensos a las RAM. Es conocido que los pacientes pediátricos poseen mayor porcentaje de agua corporal y muchos sistemas enzimáticos en desarrollo, lo cual puede provocar que muchos fármacos puedan estar presentes en concentraciones mayores; por su parte los pacientes de avanzada edad al poseer menor porcentaje de agua corporal total y al sufrir modificaciones fisiológicas propias de envejecimiento alteran aspectos conocidos como farmacocinética y farmacodinámica.<sup>23,24,26</sup>

###### **2. Género.**

Diversos autores mencionan que el género es un factor que condiciona la respuesta del organismo ante un determinado fármaco, y que las mujeres son más propensas a sufrir una RAM por diferencias como el peso corporal, composición corporal, factores gastrointestinales, metabolismo hepático, menor función renal y además de sufrir cambios

hormonales, la edad próxima a la menopausia es un factor que modula el sistema inmune debido a una disminución de estrógenos que altera el desempeño del sistema inmune.<sup>4-6,23-24</sup>

### **3. Factores genéticos.**

La genética puede condicionar la sensibilización a medicamentos y puede modificar la farmacocinética en distintos puntos de absorción, la ciencia ha demostrado la relación entre los polimorfismos genéticos y el metabolismo de fármacos en relación con la eficacia o fracaso terapéutico, debido a la variabilidad de algunas vías metabólicas de determinados receptores sobre los que actúan los medicamentos. Se debe considerar las enzimas del CYP450 inherentes a cada individuo que influyen sobre la capacidad de biotransformación de los fármacos y la relación con las RAM. Por otro lado estudios publicados muestran la existencia de las RAM asociadas a la variabilidad interétnica, debido a la existencia de distintos grupos étnicos con variaciones de fenotipo de "metabolismo rápido" o "metabolismo lento", cuyo fenómeno condiciona la efectividad del tratamiento farmacológico.<sup>24,27,28</sup>

### **4. Factores patológicos.**

La aparición de RAM se relaciona a pacientes ancianos con enfermedades agudas o crónicas, la insuficiencia hepática, renal y enfermedad cardiaca modifican procesos como farmacocinética de los medicamentos hasta el grado de prolongar la estancia hospitalaria e incluso estar frente a la muerte.<sup>17,24</sup>

#### **2.2.4.2. Factores dependientes del medicamento y el tratamiento:<sup>23</sup>**

##### **1. La inmunogenicidad.**

Esta dada por la capacidad de producir una respuesta inmune que se manifiesta por la producción de inmunoglobulinas o linfocitos sensibilizados; los principales factores que determinan la capacidad inmunogénica de un medicamentos son el peso molecular (inferior a los 5000 Dalton) y la estructura química.

## **2. La antigenicidad.**

Está relacionada con la capacidad del medicamento para reaccionar y unirse a inmunoglobulinas específicas y a los receptores celulares.

## **3. Alergenicidad.**

Está relacionada con la capacidad que posee el fármaco en inducir diferentes tipos de reacción alérgica y lesiones tisulares en los pacientes previamente sensibilizados, que poseen inmunoglobulinas específicas o sensibilizadas a dicho antígeno.

## **4. Dosis, duración y tratamientos previos.**

Una menor dosis es menos probable que sensibilice al paciente, que si se le administra por tiempo prolongado y a dosis elevadas.

## **5. Vía y velocidad e administración.**

Las vías tópicas y parenterales presentan mayor riesgo de sensibilización que la administración vía oral.

## **6. Otros factores.**

Existen otros factores implicados como la automedicación, el uso indiscriminado de fármacos y la aparición de nuevos medicamentos.

### **2.2.5. Grupos terapéuticos según la Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC) de los medicamentos.**

La clasificación ATC es un sistema de origen Europeo de codificación de sustancias farmacéuticas, donde a cada fármaco le corresponde un código compuesto por letras y números que identifica cada grupo farmacológico, función fisiológica y estructura química.<sup>29</sup> Para su mejor entendimiento detallamos la organización de la clasificación ATC (tabla 1) y de los subgrupos terapéuticos importantes para el presente estudio (tabla 2).

**Tabla 1.** Organización de la Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química de los medicamentos de uso humano (ATC).<sup>29</sup>

|         |  |
|---------|--|
| A       | Grupo anatómico                        |
| A02     | Subgrupo terapéutico                   |
| A02A    | Subgrupo farmacológico                 |
| A02AB   | Subgrupo químico terapéutico           |
| A02AB01 | Sustancia química (Ingrediente activo) |

**Tabla 2.** Subgrupo terapéutico de medicamentos para uso humano (fuente: elaboración propia a partir de la clasificación ATC).

| Código ATC | Subgrupos terapéuticos de medicamentos de uso humano (ATC) |
|------------|--|
| V08        | Medios de Contraste  |
| J01        | Antibacterianos para Uso Sistémico                         |
| M01        | Productos Antiinflamatorios y Antirreumáticos              |
| B03        | Preparaciones Antianémicas                                 |
| N02        | Analgésicos  |
| A03        | Drogas para Trastornos Gastro Intestinales Funcionales     |
| A10        | Drogas Utilizadas en la Diabetes                           |
| C05        | Vasoprotectores  |
| N03        | Antiepilépticos  |

#### 2.2.5.1. Medios de contraste (V08)

Un agente o medio de contraste es una sustancia que permite la detección de estructuras o fluidos dentro del organismo, es una herramienta fundamental para un diagnóstico médico confiable como por ejemplo, tumores. Se considera ideal a un medio de contraste cuando es óptimamente tolerable, logra mayor concentración tisular, produce menor cantidad de RAM, que no sean degradables en el organismo y posean eliminación rápida.<sup>7</sup>

La clasificación de estos medios está en función a sus características y estructuras químicas como: osmolaridad, ionicidad y viscosidad. Los medios de contraste iónicos monoméricos de alta osmolaridad presentan mayores efectos adversos, mientras que los monómeros de baja osmolaridad son los que menos reacciones adversas manifiestan. Sin embargo se debe considerar los antecedentes clínicos de cada paciente a la hora de la dosificación como: edad, peso, alergias y condición general del paciente.<sup>7</sup>

El ioversol es el medio de contraste no iónico de baja osmolaridad su dosificación depende básicamente del tipo de exploración y de la técnica a utilizar. En la descripción de sus RAM se mencionan a las leves, que incluyen náuseas, vómitos, calor, rubor, cefalea, desvanecimiento, picazón y erupción cutánea; las moderadas incluyen hipotensión y broncoespasmo; y las severas se caracterizan por presentar convulsiones, desorientación, angioedema, edema laríngeo, arritmias cardíacas y pérdida de la función cardíaca y respiratoria.<sup>7</sup>

#### **2.2.5.2. Antibacterianos para uso sistémico (J01)**

Los antibióticos constituyen unos de los grupos farmacológicos más utilizados en el manejo de tratamientos a nivel hospitalario. La posibilidad de presentar RAM se incrementa en los pacientes de cuidados intensivos, debido a una terapia que incluyen varios fármacos y con esquemas que involucran más de un antibiótico.<sup>13</sup>

Las penicilinas y sus metabolitos de degradación actúan como haptenos, que no inducen por sí mismas la formación de anticuerpos; sin embargo al unirse covalentemente a las proteínas como la albúmina propicia una respuesta inmunitaria. Después de su unión covalente a proteínas, un gran porcentaje de las RAM son producidas por determinantes antigénicos menores, que a su vez son responsables de las reacciones graves y mortales. Por otra parte las RAM graves afectan el sistema respiratorio, cardiovascular, sistema nervioso central y otros; evidenciado por las RAM como: el shock anafiláctico, el edema de la glotis, la anafilaxia y el paro cardiorrespiratorio.<sup>13,16</sup>

Las cefalosporinas constituyen el segundo grupo de derivados betalactámicos, están relacionadas a las penicilinas tanto por su apariencia en estructura química y propiedades farmacológicas. Su mecanismo está ligado a la inhibición de síntesis de la pared bacteriana. Las cefalosporinas también producen con frecuencia hipersensibilidad, cuyas RAM son idénticas a las generadas por las penicilinas; entre sus manifestaciones clínicas de las RAM más importantes resalta: shock anafiláctico, edema de glotis, inconsciencia, hipertensión arterial, dificultad respiratoria y reacciones epidérmicas.<sup>16,23</sup>

### **2.2.5.3. Productos Antiinflamatorios y Antirreumáticos (M01)**

#### **Antiinflamatorios y Antirreumáticos no Esteroideos (M01A)**

Haremos énfasis en los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ya que son ampliamente utilizados en la terapia clínica, la demanda de su consumo está asociada a un proceso de analgesia e inflamación. La prevalencia del consumo es mayor en adultos mayores, debido a la alta tasa de enfermedades que se asocia procesos de inflamación y dolor. Aunque estos fármacos son eficaces, poseen alto grado de reporte de RAM y algunas de ellas pueden llegar ser graves como el diagnóstico de hemorragia digestiva alta por el consumo prolongado o exagerado.<sup>9</sup> Su mecanismo está ligado a la inhibición de las ciclooxigenasas, enzimas que convierten el ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos involucrados en procesos de inflamación, fiebre y dolor. Al disminuir la producción de prostaglandinas, disminuye la secreción de mucus y de bicarbonato en la mucosa gástrica, quedando desprotegida. Entre sus manifestaciones clínicas de efectos adversos se describe: un alto grado de gastrolesividad, lesiones gastrointestinales, discrasias sanguíneas, alteración electrolítica, efectos oculares, miastenia grave, crisis asmáticas, urticaria y angioedema, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad.<sup>24</sup>

#### 2.2.5.4. Preparaciones Antianémicas (B03).

##### Hierro, preparados parenterales (B03AC)

Las preparaciones antianémicas como el hierro intravenoso pueden ser superior en términos de eficacia, tolerancia y efecto predecible; lo cual contribuye en mejorar la calidad de vida a los pacientes, que favorece una acción terapéutica más rápida, reduce el riesgo de internamientos hospitalarios en comparación con otros suplementos orales. Los hierros intravenosos solucionan los problemas de los hierros orales como la intolerancia, mal absorción, tiempo lento en el efecto y al incumplimiento terapéutico por abandono.<sup>30,31</sup>

Seguida a la administración intravenosa, se forman complejos de hierro-carbohidrato, el cual se mezcla con el plasma y los macrófagos del sistema reticuloendotelial del bazo; el hígado y la médula ósea los fagocitan, ya dentro del fagocito, el hierro se libera del complejo con dos posibles rutas: incorporación al depósito intracelular o liberación plasmática para unirse a la transferrina disponible para la eritropoyesis. Entre sus manifestaciones clínicas de las RAM se encuentran: Dolor de cabeza, urticaria, prurito, dolor torácico, lumbalgia, sabor metálico, artromialgias, temblor, náuseas y vómitos, diarrea, edemas periféricos, hipotensión, bradicardia, proteinuria.<sup>30,31</sup>

#### 2.2.6. Vías de administración de medicamentos.

Los argumentos que sustentan la elección de la vía de administración nos lleva a concluir por la necesidad del efecto inmediato y el estado clínico del paciente. Se dividen en dos grandes grupos:

1. **vía indirecta.** Que interpone siempre barreras fisiológicas asociadas o no a ciertas situaciones patológicas que limitan la administración entre ellas se encuentran: oral y sublingual.<sup>32</sup>
2. **Vías directas.** Son de respuesta más rápida respecto a las vías indirectas, tenemos: subcutánea, intramuscular, endovenosa.<sup>32</sup>

### **Comparación entre la administración oral y la parenteral.**

La vía oral es la más inocua, la más cómoda y barata. Sin embargo posee desventajas como un patrón de absorción variable, que depende de muchos factores como: La producción de vomito por la irritación gastrointestinal, la interacción con los alimentos; además, los fármacos pueden ser metabolizados por enzimas de la flora intestinal, la mucosa o el hígado antes de llegar a circulación sanguínea. Por tanto su biodisponibilidad puede ser incompleta.<sup>33</sup>

La vía parenteral ofrece una serie de ventajas sobre la vía oral como una mejor y más rápida biodisponibilidad, evita la absorción, posee efectos inmediatos de gran utilidad en urgencias, su uso principal es cuando la vía oral esta inhabilitada. Sin embargo, poseen desventajas como: algunas son dolorosas, difícil la autoadministración y que puede aumentar el riesgo a las RAM.<sup>33</sup>

#### **2.2.7. Manejo de las RAM.**

Aunque no es posible tener certeza y asegurar de que ocurra una RAM, es recomendable tener presente una serie de medidas que permitan mejorar la seguridad de los pacientes durante la terapia farmacológica. La primera medida ante una RAM es suspender el medicamento, seguido de un manejo farmacológico, según la manifestación clínica el esquemas de medicación con antihistamínicos y corticoides se establecerá de acuerdo con el grado de riesgo, en caso de urticaria sin el compromiso de otros órganos y sistemas, se utiliza antihistamínico, si el prurito es intenso, es preferible utilizar los fármacos de primera generación como la clorfenamina por su inicio de acción inmediata, por ser un antagonista de receptores H1.<sup>34</sup>

Ante la sospecha de una reacción anafiláctica, es mejor el uso de la epinefrina, si la reacción es grave o progresiva se pueden usar los antihistamínicos en combinación con corticosteroides que ayuda en buena medida a la mejoría de RAM debido a su mecanismo que se fundamenta en la reducción de la liberación de histamina en los basófilos, reducción de síntesis de las citoquinas IL-1 a IL-8, bloqueo la síntesis factor activador plaquetario, prostaglandinas y leucotrienos. Es importante señalar que el manejo de una RAM no debe darse sin una evaluación médica pertinente.<sup>34</sup>



### 2.2.8. Evaluación de la causalidad

Es un método realizado a establecer una relación causal para lo cual se utiliza una modificación de algoritmo de **Karch y Lasagna**, en la cual se contempla la secuencia temporal del medicamento sospechoso y el cuadro clínico teniendo en cuenta la información en la literatura y el conocimiento farmacológicos del medicamento que ayuda interpretar si la manifestación de la RAM es propia de la patología del paciente o se ha relacionado con la prescripción del medicamento. En su intento por relacionar la causa-efecto se estableció diversos algoritmos con criterios de análisis y grados de complejidad diferentes, pero con un único propósito estandarizar criterios en los evaluadores que trabajan en las áreas de farmacovigilancia.<sup>5,18</sup>

El algoritmo de Karch y Lasagna modificado, previamente variado por el sistema Español de Farmacovigilancia y adoptado por el Sistema Peruano de Farmacovigilancia, mediante Resolución Directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID, el cual permite el análisis y la evaluación de la relación de causalidad de las RAM. El mencionado algoritmo es de aplicación nacional, con el fin de desarrollar promociones preventivas y de favorecer el uso racional de los medicamentos.<sup>5,19,28</sup> (Anexo 1).

El algoritmo de decisión establece una relación causal del medicamento sospechoso y el acontecimiento adverso en 7 categorías:<sup>5,19,28</sup>

- a) **Secuencia temporal:** Es la cronología del inicio del tratamiento y la aparición de la RAM
- b) **Conocimiento previo:** Se considera la descripción literaria y propiedades farmacológicas, donde se evalúa si la RAM es conocida o no.
- c) **Efecto del retiro del fármaco:** Se evalúa la evolución tras la suspensión del tratamiento farmacológico causante de la RAM.
- d) **Efecto de reexposición al medicamento sospechoso:** efecto de la readministración del fármaco causante de la RAM.

- e) **Existencia de causas alternativas:** Es confirmar o descartar una explicación alternativa a la ocurrencia de la RAM.
- f) **Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad:** Se considera aquellos factores que pueden favorecer la aparición de la RAM, descartando las causas mencionadas en punto anterior.
- g) **Exploraciones complementarias:** Incluyen los niveles séricos del medicamento, biopsias, pruebas alérgicas y otras.

Las categorías del Algoritmo de Causalidad de una RAM son:<sup>5,28</sup>

- i. **RAM probada o definidas:** Son reacciones que se relaciona al tiempo después de la administración de un medicamento, la mejoría se confirma tras la suspensión del medicamento y la recaída tras la administración. Es cuando el puntaje consigue un valor mayor o igual a 8.
- ii. **RAM Probables:** RAM cuya secuencia temporal lógica en relación con la administración del fármaco, es improbable que se la atribuya a la misma enfermedad, tampoco es causa de otros medicamentos, y la retirada del medicamento desaparece o disminuye la reacción. El puntaje asignado está comprendido entre 6 – 7.
- iii. **RAM Posibles:** Los síntomas o signos pueden ser explicados por las manifestaciones clínicas de la propia enfermedad del paciente. También puede ser explicada por la acción de otros fármacos o sustancias; el puntaje asignado está comprendido entre 4 – 5.
- iv. **RAM Condicionales:** La sospecha de RAM o variaciones en las pruebas de laboratorio, de la que es necesario obtener más datos para dar un juicio apropiado; el puntaje asignado está comprendido entre 1 – 3.
- v. **RAM improbables:** No es posible asignar el problema al fármaco evaluado, dado a la secuencia temporal no es coherente; el puntaje asignado es menor o igual a 0.
- vi. **No clasificada:** Faltan datos

## **2.2.9. La Farmacovigilancia**

### **2.2.9.1. Historia de la Farmacovigilancia**

Farmacovigilancia consiste básicamente en la detección, evaluación y prevención las RAM. La evolución de este sistema no ha sido fácil; los sucesos históricos de fallecimientos por el uso de cloroformo sulfanilamida con dietilenglicol, y las malformaciones congénitas por el uso de talidomida durante el periodo de gestación. Estos sucesos generan una conciencia que estimula el desarrollo de un primer sistema de Farmacovigilancia de reporte de RAM a través de la “tarjeta amarilla”. En 1968 la Organización Mundial de la Salud crea un Centro Internacional de Monitoreo de Seguridad de Medicamentos, el cual es encargado de centralizar la información sobre seguridad de los medicamentos y brindar capacitación a todos los países.<sup>5,32</sup>

### **2.2.9.2. Definición de Farmacovigilancia.**

OMS define la Farmacovigilancia como una ciencia orientada a la detección, evaluación, control, comprensión y prevención de las RAM a través de un método normalizado de comunicación que permita valorar la relación riesgo-beneficio de los fármacos. La actividad de Farmacovigilancia es una responsabilidad con carácter importante que recae en los profesionales Químicos Farmacéuticos.<sup>5,35</sup>

### **2.2.9.3. La Farmacovigilancia en el Perú.**

La Farmacovigilancia se da inicio con la finalidad de garantizar el uso seguro de los medicamentos, lo que a su vez consiste en evaluar el comportamiento de los fármacos en nuestra población. En Julio del 2014 el Perú da inicio a contar con un sistema de Farmacovigilancia tras la publicación del Decreto Supremo N° 013-2014 SA, que expone disposiciones referentes al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, que permite mejorar los reportes de RAM remitidos por los profesionales Químicos Farmacéuticos y establecimientos farmacéuticos.<sup>5,25</sup>

### **III. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Diseño metodológico**

El área de farmacovigilancia de la Clínica Internacional sede Lima, cuenta con un sistema ordenado de reportes de sospechas RAM, lo cual permitió la recopilación de la información de los formatos de reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos, contenidos en la historia clínica de cada paciente. La recolección de la información fue realizada por el interno de farmacia (Autor).

Para su análisis y clasificación se diseñó un instrumento de recolección de datos, donde se consideró los datos del paciente, datos del medicamento, datos de la RAM, evolución de la RAM y la evaluación de la RAM.

Para los datos del paciente se tomó en cuenta código, edad y género. Para los datos del medicamento se tomó en cuenta la fecha inicial y final de administración, grupo terapéutico implicado según el Catálogo de Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC) (Anexo1), el medicamento y vía de administración. Para los datos de la RAM se tomó en cuenta la fecha inicial y final de los eventos adversos, para la descripción del órgano y sistema afectado se utilizó el Criterio de Terminología de Eventos Adversos (CTCAE) (Anexo 2) y para la descripción y evolución de las RAM se tomó en cuenta el Sistema Peruano de Farmacovigilancia. Para evaluar la causalidad se utilizó el algoritmo Karch y Lasagna modificado (Anexo 3).

Las consideraciones éticas fueron tomadas en cuenta, en el instrumento se utilizó un código asignado al paciente que consta de números y letras no relacionados a su identidad, a fin de proteger la integridad de la información.

#### **3.2. Tipo de investigación**

El estudio realizado fue de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal de las RAM en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima, 2014 – 2016.

### **3.3. Población, muestra y muestreo**

#### **3.3.1. Población**

Para la estimación de la población de estudio, se tomó como referencia el total de pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima durante los años 2014 – 2016, para todas las áreas de estudio, se consideraron las siguientes áreas: Ambulatoria, hospitalización, emergencia e imágenes.

#### **3.3.2. Muestra**

La muestra está constituida por 140 formatos de reporte de sospecha de RAM, de los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima durante los años 2014 – 2016 (Anexo 2).

### **3.4. Criterios de selección**

#### **3.4.1. Criterio de Inclusión**

Los formatos de reporte de sospechas de RAM contenidos en las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en la Clínica Internacional sede Lima, comprendida entre los años 2014-2016. Se utilizaron todos los formatos de reporte de sospechas de RAM, independientemente de la condición de género, edad u otra condición.

#### **3.4.2. Criterio de Exclusión**

Formatos de reporte de sospechas de RAM de pacientes cuyos eventos no fueron redactados adecuadamente y no han sido registrados en la historia clínica de los pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima, comprendida entre los años 2014-2016.

### **3.5. Tamaño de muestra**

El tamaño de la muestra fue elegida por conveniencia, ya que se contaba con un registro ordenado de las sospechas de RAM ocurridas, el cual nos facilitó el análisis y la búsqueda en el área de Historias Clínicas; para fines del estudio se eligió los tres años comprendidos entre el 2014 y el 2016. Además, para tener una mayor representatividad, se decidió tomar todos los formatos de RAM (140)

reportados durante el periodo mencionado. Por tanto, podemos prescindir del cálculo muestral.

### **3.6. Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos.**

#### **3.6.1. Métodos**

El método consistió en recopilar los datos de interés contenido en los formatos de RAM, a su vez estos en las historias clínicas de los pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima entre los años 2014 -2016. Dicha recopilación de datos se realizó mediante un instrumento de recolección de datos previamente validado (Anexo 3).

#### **3.6.2. Técnicas**

La técnica consistió en registrar los datos de interés contenidas en los formatos de RAM en el instrumento de recolección de datos.

#### **3.6.3. Instrumento de recolección de datos**

Se utilizó un instrumento de recolección de datos elaborado de acuerdo a nuestros objetivos planteados, el cual fue previamente evaluado por 5 expertos en el tema de investigación (Anexo 4).

### **3.7. Análisis de datos**

Para la tabulación y análisis estadístico se utilizó el programa Microsoft Excel 2013 y el paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) versión 22 en español para Windows 10.

#### **3.7.1. Método estadístico**

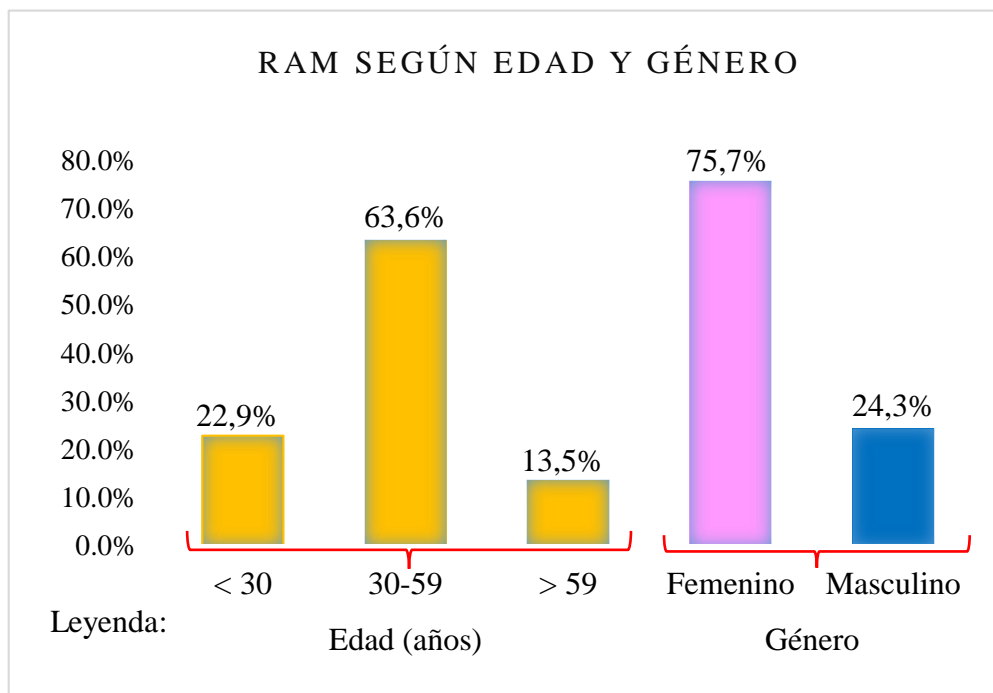
- Análisis descriptivo,
- Análisis de independencia Chi – Cuadrado,
- Se elaboró cuadros y gráficos de frecuencias y porcentajes.

## IV. RESULTADOS

### Incidencia de las RAM en pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.

La incidencia de las RAM fue de  $23 \cdot 10^{-5}$ , es decir, 23 por cada 100,000 pacientes atendidos.

### Las RAM según edad y género en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima, 2014 – 2016.

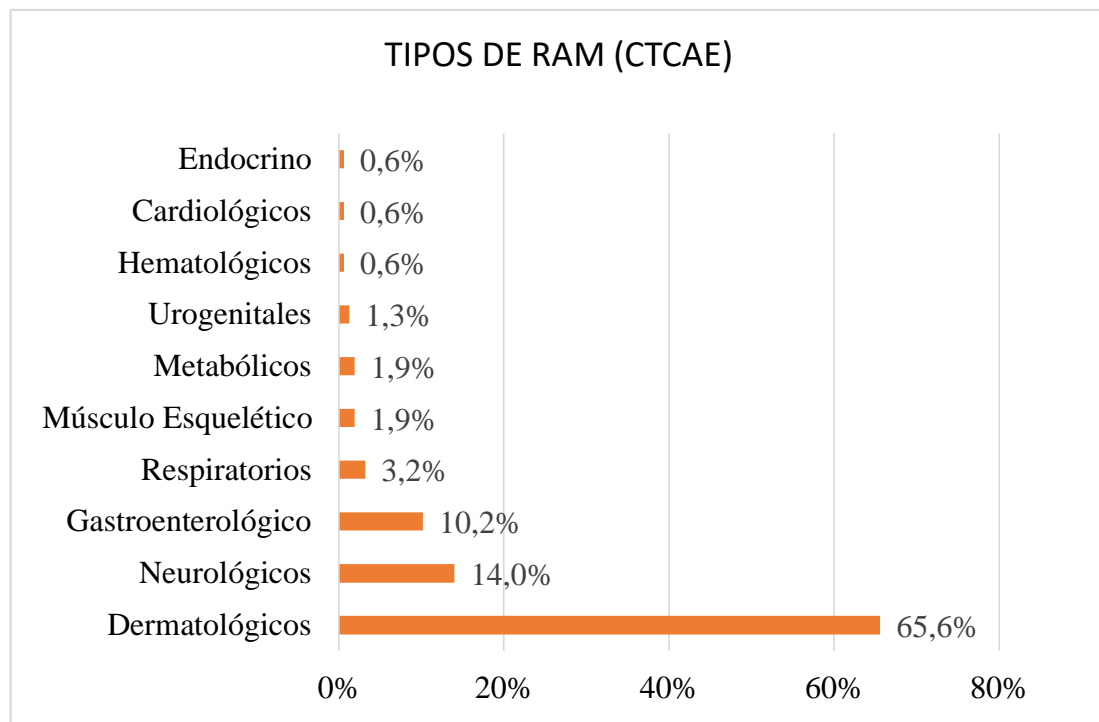


**Figura 1.** Distribución de las RAM según edad y género.

La figura 1 muestra la distribución de las RAM según edad y género. En cuanto a la edad, el grupo de mayor porcentaje de RAM estuvieron comprendidas entre 30 y 59 años con 63,6% (n=89), en segundo orden fueron los menores de 30 años con 22,9% (n=32) y finalmente, con el menor porcentaje, los mayores a 59 años con 13,5% (n=19).

A su vez, el género femenino reportó el mayor porcentaje de RAM con el 75,7% (n=106) y el género masculino representó el 24,3% (n=34) de los casos de RAM evaluados.

**Tipos de RAM (según la clasificación CTCAE) en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.**

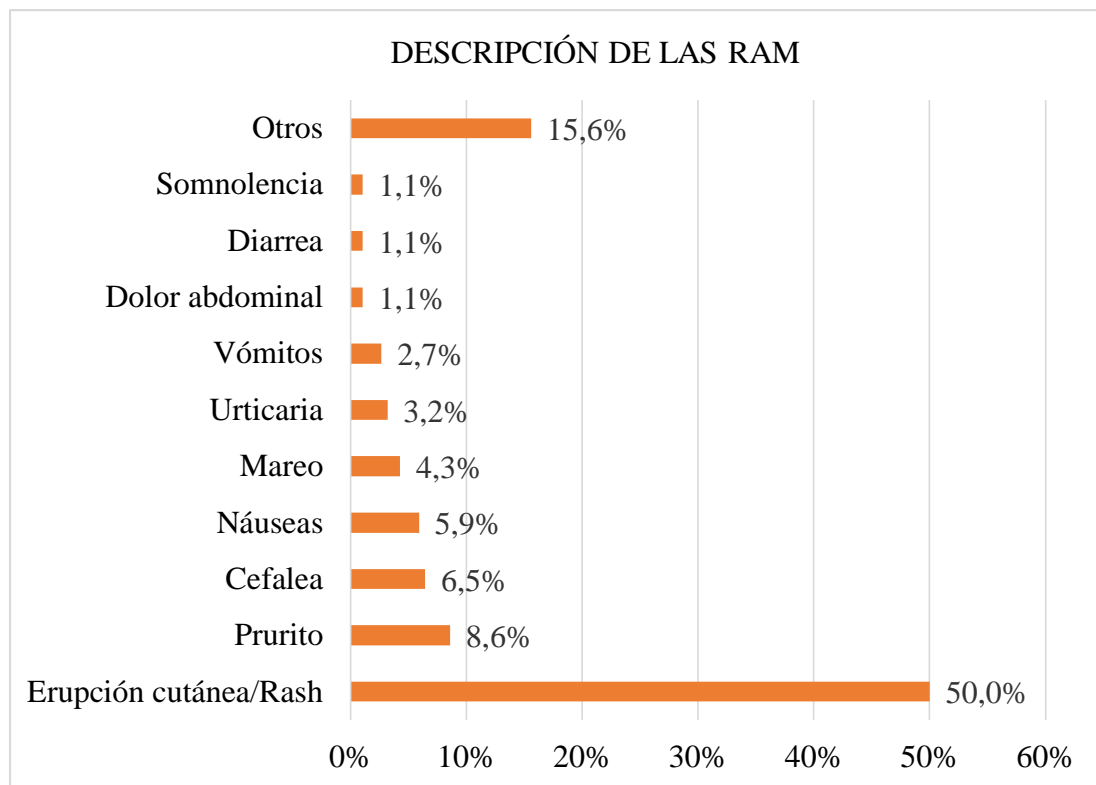


**Figura 2.** Distribución de los tipos de RAM según la clasificación CTCAE.

La figura 2 muestra la distribución los tipos de RAM según la clasificación CTCAE. Las RAM más reportados fueron de tipo dermatológico con 65,6% (103), en segundo lugar se ubicaron las RAM de tipo neurológico con 14,0% (22), en tercer lugar las RAM de tipo gastroenterológico con 10,2% (16), en cuarto lugar las RAM de tipo respiratorio con 3,2% (5); y, finalmente las RAM de tipo musculo esquelético, metabólicos, urogenitales, hematológicos, cardiológicos y endocrinos sumaron el 7% (11) de un total de 157 tipos de RAM según la clasificación mencionada.



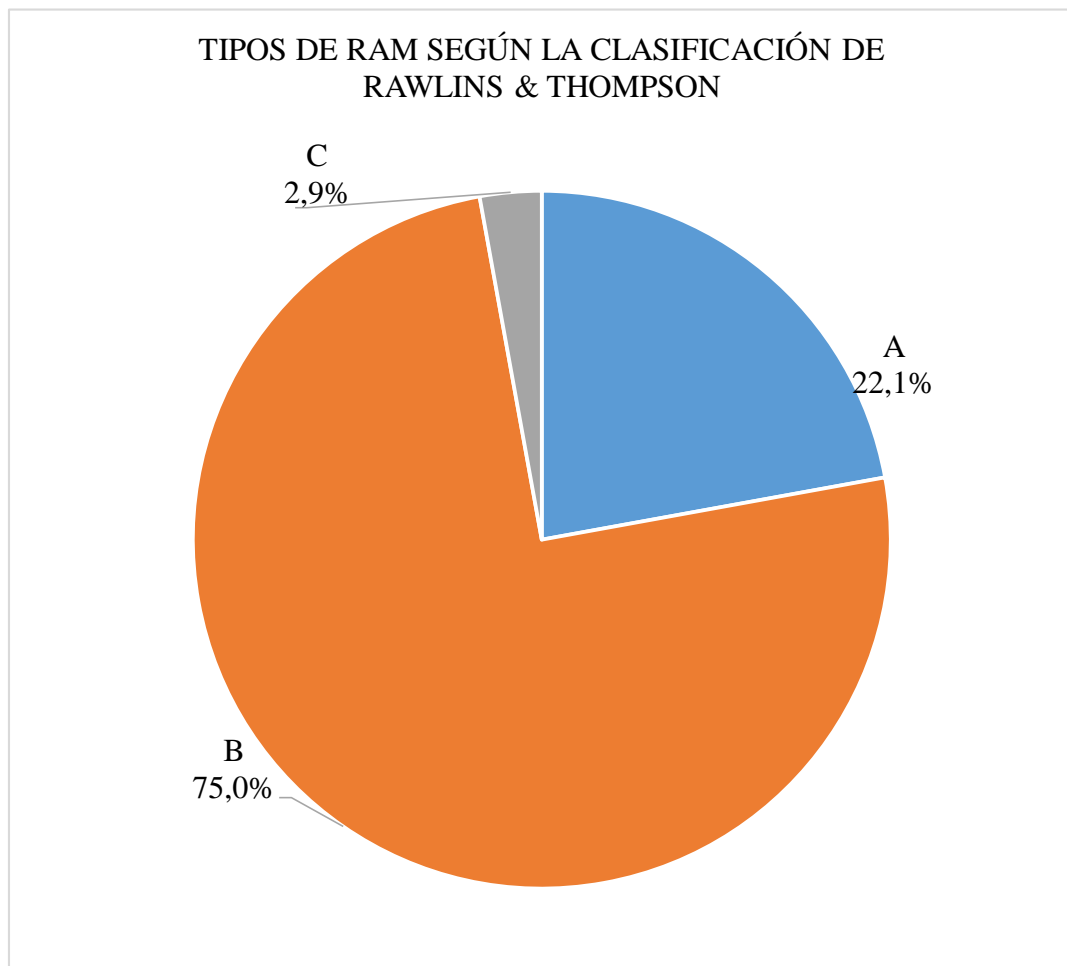
**Descripción de las RAM según su manifestación clínica en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.**



**Figura 3.** Distribución de la descripción de las RAM según su manifestación clínica.

La figura 3 muestra la descripción de las RAM según su manifestación clínica. En primer lugar se ubicó la erupción cutánea / rash con 50,0% (93), en segundo fue para el prurito con 8,6% (16), en tercer lugar para la cefalea con 6,5% (12), en cuarto lugar se ubicaron las náuseas con 5,9% (11), en quinto lugar el mareo con 4,3% (8), en sexto lugar la urticaria con 3,2% (6), en séptimo lugar se ubicaron los vómitos con 2,7% (5); finalmente las manifestaciones como dolor abdominal, diarrea, somnolencia y otros representaron el 18,8% (35) de un total de 186 manifestaciones clínicas presentadas en las RAM.

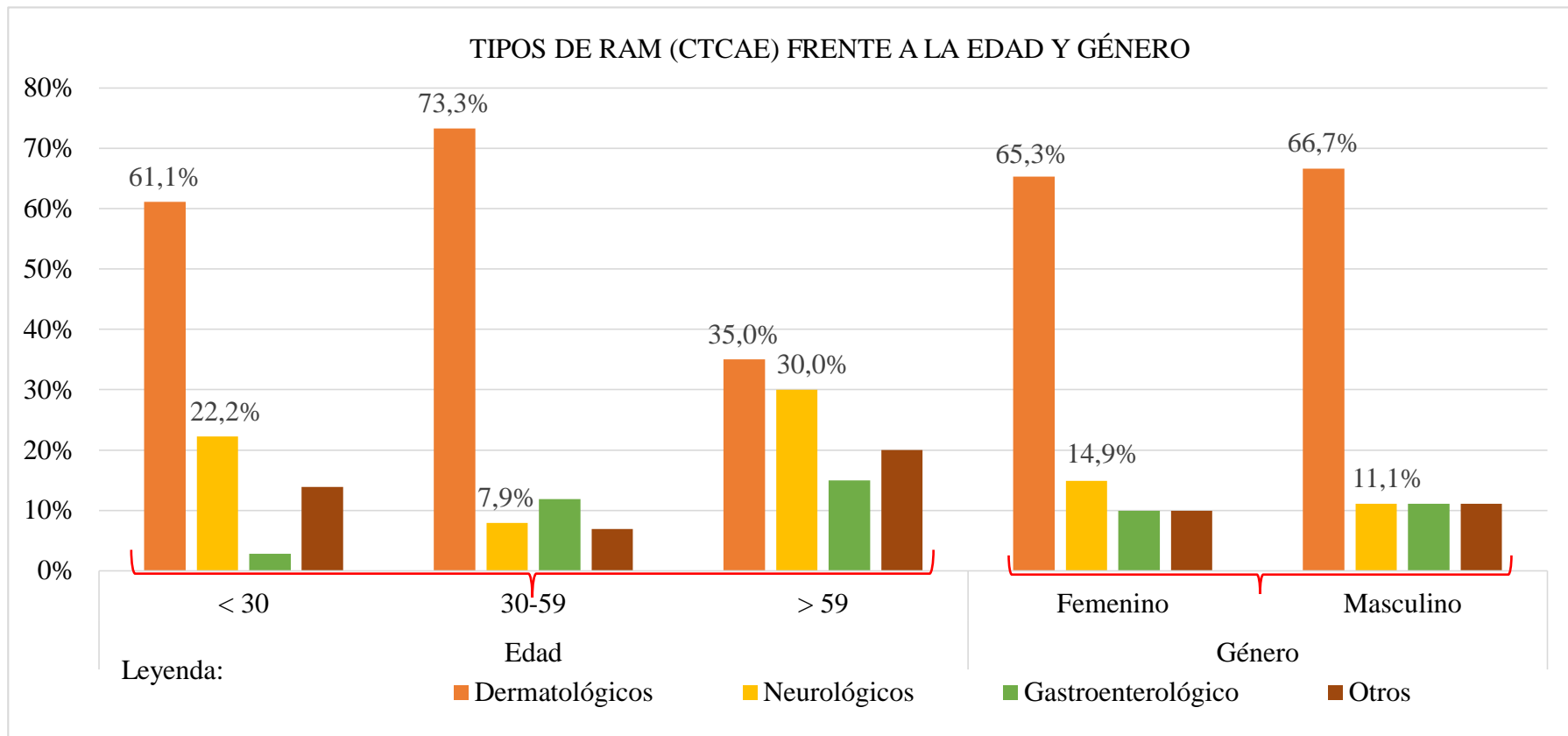
**Tipos de RAM (según la clasificación de Rawlins y Thompson) en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.**



**Figura 4.** Distribución de los tipos de RAM (Rawlins y Thompson).

La figura 4 muestra la clasificación por el mecanismo que ocasiona la RAM (clasificación de Rawlins & Thompson). Se obtuvo un alto porcentaje de las RAM Tipo B con 75,0% (105), en segundo orden fueron las RAM de tipo A con 22,1% (31), finalmente las RAM de tipo C representaron el 2,9% (4) de un total de 140 RAM reportadas.

**Descripción de la relación independencia entre los tipos RAM (CTCAE) frente a la edad y género en pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.**



**Figura 5.** Distribución de relación de independencia entre los tipos de RAM (CTCAE) frente a la edad y género.

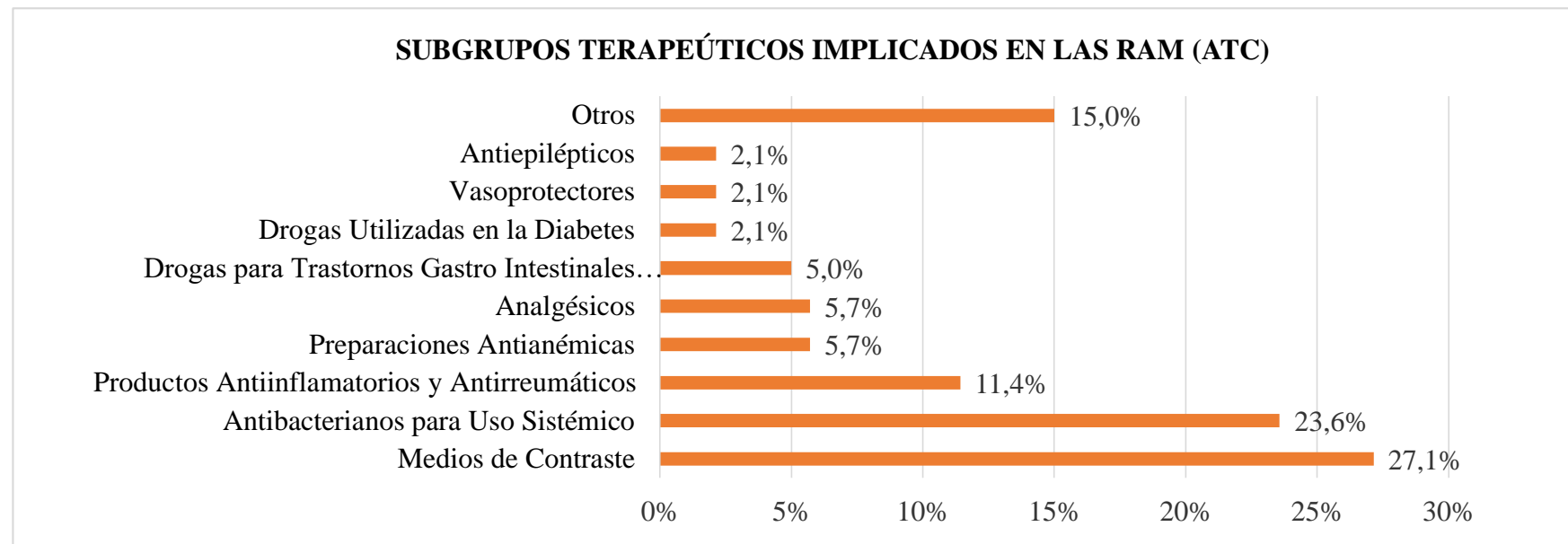
La figura 5 presenta los porcentajes de relación de independencia entre los tipos de RAM (CTCAE) frente a la edad y género.

En términos globales el 65,6%(103) de las RAM reportadas son de tipo dermatológico (figura 2). Sin embargo este porcentaje aumenta a un 73,3%(74) para el grupo de 30 a 59 años y disminuye considerablemente para el grupo de mayor edad hasta un 35,0%(7). El segundo tipo de RAM fue de tipo neurológico con el 14,0%(22), considerando los tres grupos etarios, este porcentaje decrece a un 7,9% (8) para el grupo de 30 a 59 años y aumenta a un 30,0%(6) para el grupo de avanzada edad.

Estas diferencias en los porcentajes nos sugieren una dependencia en la distribución, esta sospecha es confirmada al realizar la prueba de independencia Chi-cuadrado, el SPSS nos arroja un p-valor menor a 0,05 (0,011), lo cual nos permite concluir que con un nivel de confianza del 95% existen evidencias estadísticas para afirmar que la edad está relacionada con los tipos de RAM.

En cuanto al género, con un nivel de confianza del 95%, las diferencias observadas no fueron significativas pues la prueba de independencia Chi-cuadrado tiene un p-valor mayor a 0,05 (0,640), lo cual nos permite concluir que el género no está relacionado con los tipos de RAM según la clasificación mencionada.

## Subgrupos terapéuticos implicados en las RAM en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.



**Figura 6.** Distribución de los subgrupos terapéuticos implicados en las RAM según la clasificación ATC.

La figura 6 muestra los porcentajes de los principales grupos terapéuticos implicados en las RAM. En primer lugar se ubicaron los medios de contraste (V08) con 27,1%(38); en segundo lugar los antibacterianos para uso sistémico (J01) con 23,6% (33); en tercer lugar los productos antiinflamatorios y antirreumáticos (M01) con 11% (16), cabe resaltar que dentro de este subgrupo debemos considerar básicamente a derivados de ácido propiónico (M01AE) ; en cuarto lugar las preparaciones antianémicas (B03) y los analgésicos (N02) con 5,7% (8) cada uno; en quinto lugar las drogas para trastornos gastro intestinales funcionales con 5,0% (7); finalmente , drogas utilizadas en la diabetes (A10), vasoprotectores (C05) y antiepilépticos (N03) representaron el 2,1% (3) cada uno. En el grupo otros se encontraron subgrupos terapéuticos cuya frecuencia es menor o igual a 2 reportes de RAM durante el periodo de estudio.

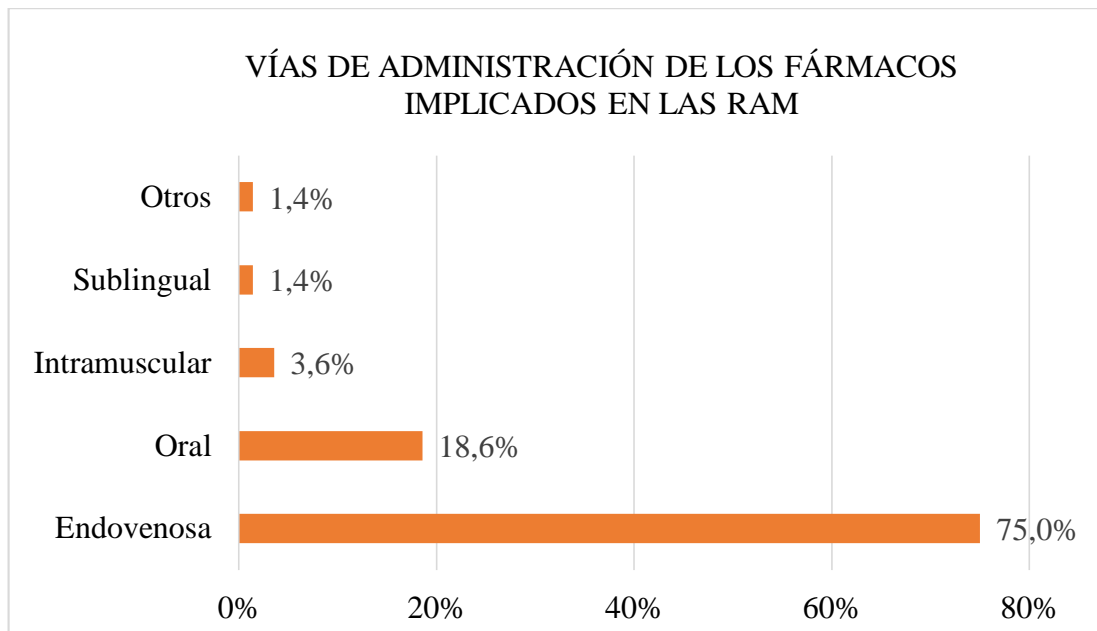
**Medicamentos implicados en las RAM en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.**

**Tabla 3.** Distribución de los medicamentos implicados en las RAM según la clasificación ATC de los medicamentos para uso humano.

| <b>Código ATC</b> | <b>Medicamento implicado</b>         | <b>n</b>   | <b>%</b>    |
|-------------------|--------------------------------------|------------|-------------|
| <b>V08AB07</b>    | Ioversol injection (Optiray)         | 32         | 22,9%       |
| <b>B03AC</b>      | Carboximaltosa de hierro (Ferinject) | 8          | 5,7%        |
| <b>J01DD04</b>    | Ceftriaxona                          | 8          | 5,7%        |
| <b>M01AE03</b>    | Ketoprofeno                          | 8          | 5,7%        |
| <b>V08CA02</b>    | Ácido Gadotérico                     | 6          | 4,3%        |
| <b>A03FA01</b>    | Metoclopramida                       | 5          | 3,6%        |
| <b>N02AX02</b>    | Tramadol                             | 4          | 2,9%        |
| <b>C05AA09</b>    | Dexametasona                         | 3          | 2,1%        |
| <b>J01MA02</b>    | Ciprofloxacino                       | 3          | 2,1%        |
| <b>J01XA01</b>    | Vancomicina                          | 3          | 2,1%        |
| <b>Otros</b>      | Otros                                | 60         | 42,9%       |
|                   | <b>Total</b>                         | <b>140</b> | <b>100%</b> |

La tabla 3 muestra los porcentajes de los principales medicamentos implicados en las RAM. En primer lugar se ubicó el ioversol injection (Optiray) con 22,9% (32); el segundo lugar lo compartieron la Carboximaltosa de hierro (Ferinject), la ceftriaxona y el ketoprofeno con 5,7% (8) cada uno; el tercer lugar lo ocupó el ácido gadotérico con 4,3% (6); en cuarto lugar se ubicó la metoclopramida con 3,6%(5); en quinto lugar se ubicó el tramadol con 2,9% (4); el sexto lugar se ubicó la dexametasona, el ciprofloxacino y la vancomicina cada fármaco con 2,1% (3); en el grupo otros se agruparon al 42,9% (60) de una variada lista de fármacos que reportan a lo más 2 RAM en el periodo de estudio.

**Vías de administración implicadas en las RAM en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.**



**Figura 7.** Distribución de las vías de administración de los fármacos implicados en las RAM.

La figura 7 presenta los porcentajes de las vías de administración de los fármacos implicados en las RAM. En primer lugar se ubicó la vía endovenosa con 75,0% (105); en segundo lugar se ubicó la vía oral con 18,6% (26); en tercer lugar se ubicó la vía intramuscular con 3,6% (5); en cuarto lugar se ubicó la vía sublingual con 1,4% (2); finalmente, el grupo otros representó el 1,4% (2) de las vías de administración reportadas en las RAM.

**Desenlace y tratamiento para revertir las RAM en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.**

**Tabla 4.** Distribución del desenlace y tratamiento para revertir las RAM.

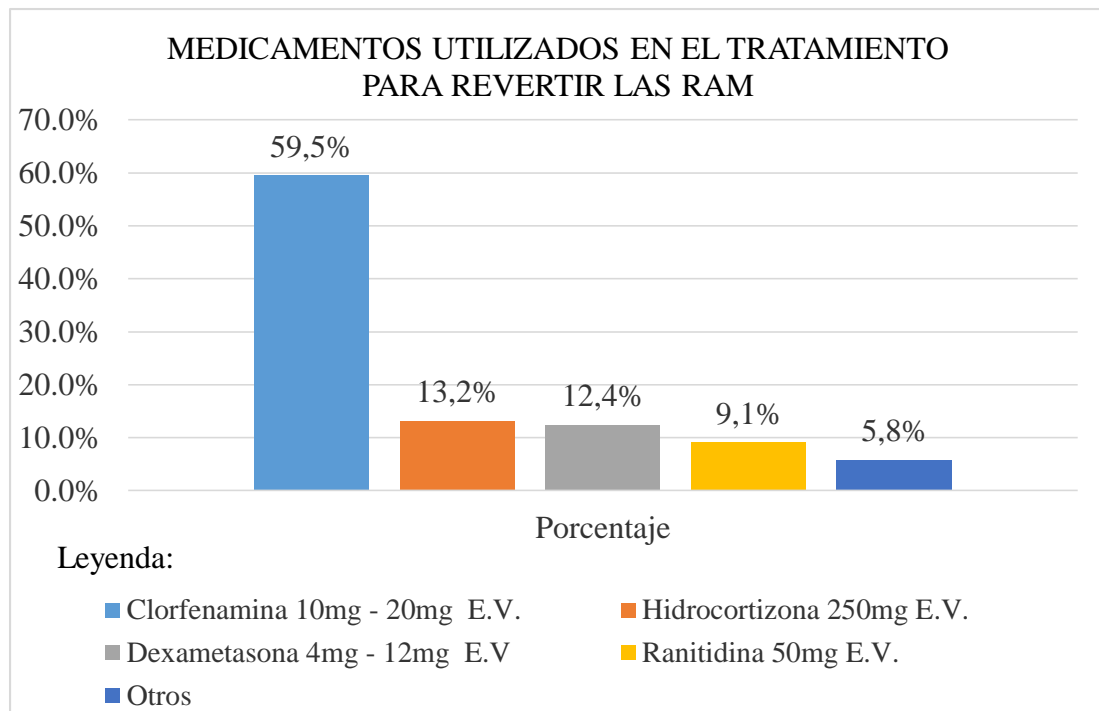
| <b>Desenlace</b>         | <b>Tratamiento</b> | <b>n</b> | <b>%</b> | <b>% Acumulado</b> |
|--------------------------|--------------------|----------|----------|--------------------|
| Ameritó tratamiento      | Farmacológico      | 89       | 63,6%    | 65,0%              |
|                          | No Farmacológico   | 2        | 1,4%     |                    |
| Resolución espontanea    | Sin tratamiento    | 39       | 27,9%    | 27,9%              |
| Prolongó hospitalización | Farmacológico      | 2        | 1,4%     | 5,7%               |
|                          | Sin tratamiento    | 6        | 4,3%     |                    |
| Ameritó hospitalización  | Farmacológico      | 1        | 0,7%     | 1,4%               |
|                          | Sin tratamiento    | 1        | 0,7%     |                    |
| Total                    |                    | 140      | 100,0%   | 100,0%             |

La tabla 4 muestra los porcentajes del desenlace de las RAM. Un 65,0% (91) de los casos reportados ameritó tratamiento (farmacológico (63,6%) y no farmacológico (1,4%)); en tanto un 27,9% (39) fue por resolución espontanea, en porcentajes menores se prolongó hospitalización con 5,7%(8) y ameritaron hospitalización con 1,4% (2).

Por otro lado, el porcentajes de pacientes que ameritaron tratamiento farmacológico para revertir las RAM fue el 65,7% (92); a su vez, el 1,4% (2) de los casos el tratamiento fue no farmacológico (hidratación, dieta, y otros); finalmente, el 32,9% (46) no reportan tratamiento para revertir las RAM.



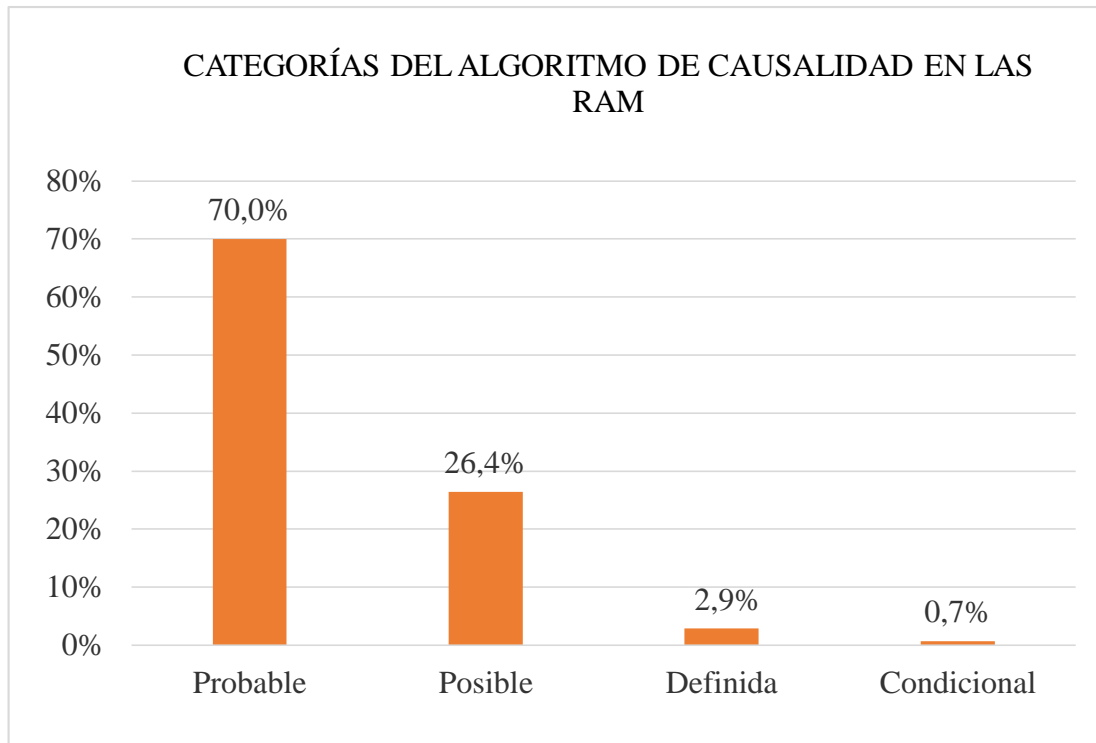
**Medicamentos utilizados en las RAM en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.**



**Figura 8. Distribución de los medicamentos en el tratamiento para revertir las RAM.**

La figura 8 muestra los medicamentos utilizados en el tratamiento para revertir las RAM, donde la clorfenamina de 10 a 20 mg (E.V.) fue el fármaco más utilizado con 59,5% (72); la hidrocortisona 250mg (E.V.) representó el 13,2% (16); la dexametasona de 4 a 12mg (E.V) reportó el 12,4%(15); la ranitidina 50mg (E.V.) se utilizó el 9,1% (11) veces; finalmente el grupo otros agrupa fármacos con menor frecuencia y representó el 5,8% (7) de los casos reportados. Cabe destacar que su utilización fue como fármaco único o como combinación de ellos, de acuerdo a la evaluación médica y relacionada a la RAM.

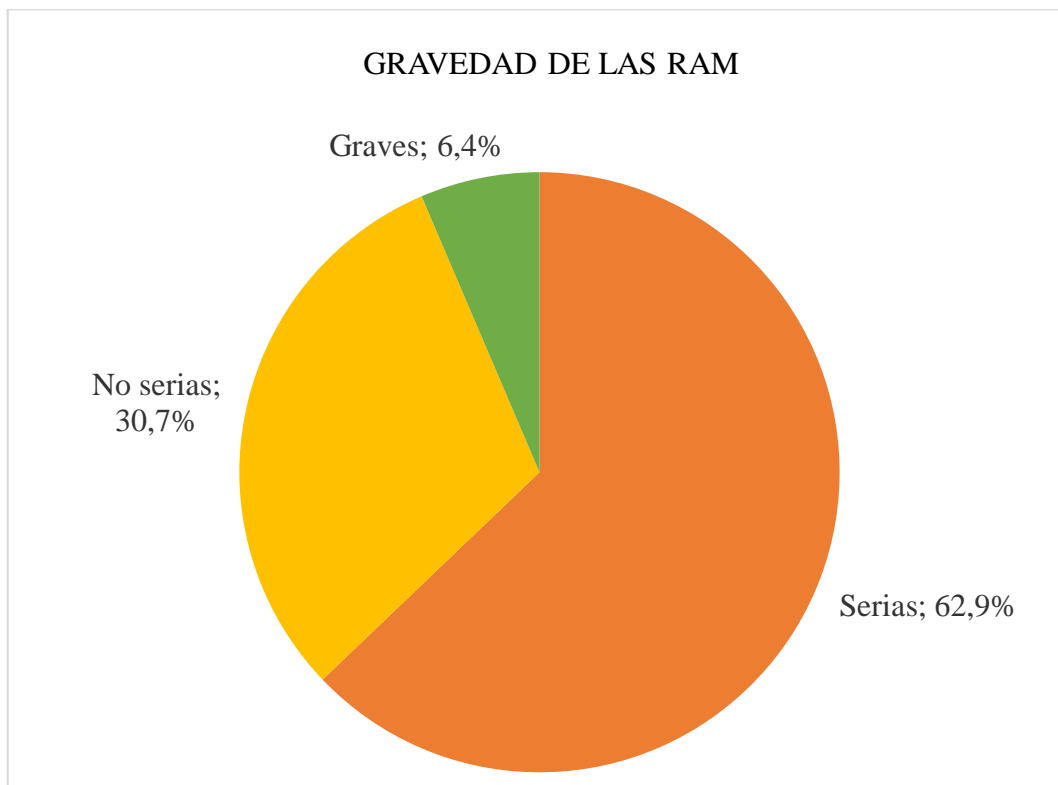
**Evaluación de causalidad con el algoritmo de Karch y Lasagna modificado de las RAM en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.**



**Figura 9.** Distribución de la evaluación de la causalidad de las RAM con el algoritmo de Karch y Lasagna modificado.

La figura 9 muestra la evaluación de la causalidad con el algoritmo de Karch y Lasagna modificado, donde el 70,0% (98) de las RAM fueron de categoría probable, un 26,4% (37) posibles, un 2,9% (4) fueron definidas, y solo el 0,7% (1) fue RAM condicional.

**Evaluación de la gravedad de las RAM en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional Sede Lima, 2014 – 2016.**



**Figura 10.** Distribución de la gravedad de las RAM.

La figura 10 muestra la evaluación de la gravedad de las RAM, un 62,9% (88) son de gravedad seria, el 30,7% (43) son reportadas como no serias y el 6,4% (9) de las RAM son graves.

## V. DISCUSIÓN

El presente estudio sobre la incidencia de las RAM en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima entre los años 2014 - 2016, se reportó una incidencia de 23 por cada 100,000 pacientes atendidos. Este resultado coincide con un estudio retrospectivo realizado en Colombia por Chaves M.<sup>11</sup> que obtiene una incidencia de las RAM de 22,5 por 100,000 adultos mayores evaluados. Sin embargo, distintos estudios nacionales e internacionales no coinciden con nuestros resultados, probablemente por las diferencias metodológicas y otros factores, dificultando así la obtención de datos comparables. En nuestro país, el estudio ambispectivo realizado por Dávila C, *et al.*<sup>5</sup> obtuvieron una incidencia de 14,59 % en una población delimitada; así mismo, Villavicencio H *et al.*<sup>8</sup> obtuvo una incidencia de 2,3% de RAM. Estudios internacionales como el de Kyonen M, *et al.*<sup>15</sup>, en un estudio retrospectivo, reporta una incidencia de 830 casos de RAM en 100,000 pacientes. En estudios prospectivos de: Esteban O, *et al.*<sup>10</sup> en España evaluaron la incidencia de las RAM, donde determinaron un valor de 21,34 %; Rangel C, *et al.*<sup>12</sup> en Colombia obtuvieron una incidencia de 31,34%; Gonzales M, *et al.*<sup>14</sup> en Cuba obtuvieron que el 3,05% de los evaluados por lo menos presenta una RAM. Por lo expuesto anteriormente, diversos autores coinciden que existe un subregistro de las RAM, lo cual es evidenciado en los reportes prospectivos que obtienen valores para la incidencia de las RAM que van desde el 3,05 hasta el 31,4%.<sup>8,10-12,14</sup> Entre los factores que se mencionan es el exceso de carga laboral diaria o la falta de información<sup>4</sup>; también se menciona el alto costo que representa la implementación de un Sistema de Farmacovigilancia.<sup>10</sup> Botero J, *et al.*<sup>36</sup> menciona que las principales limitaciones en el reporte de las RAM son la cultura organizacional, la iniciativa, la motivación, el temor a la sanción o por la falta de hábito (si la RAM es esperable, no consideran necesario reportar). Finalmente, Pino D, *et al.*<sup>37</sup> menciona que se ha demostrado que la implementación del informe por parte del paciente disminuye el subregistro en farmacovigilancia, permitiendo la participación activa del paciente e integrar su experiencia con las RAM.

La figura 1 muestra que el mayor porcentaje de RAM, según la edad fue para el grupo de 30 a 59 años (63.6%). Nuestro resultado es consistente con Villavicencio H, *et al.*<sup>8</sup>, donde menciona que el mayor porcentaje fue en el grupo etario de 30 a 59 años (44,7%), seguido por los pacientes menores de 30 años (42,7%); a su vez, Gonzales

M, *et al.*<sup>14</sup> que obtiene un total de 60 % para la edad comprendida entre los 30 y 59 años. Por otro lado no coincidimos con el estudio de Castillo L.<sup>38</sup>, donde mencionó que el grupo etario más vulnerable fue de 1 a 30 años. Así mismo, Muñoz N.<sup>9</sup> presentó que el grupo más reportado fueron los mayores a 60 años (46,9%). Otros estudios Internacionales mencionan que el grupo etario más vulnerable corresponde a los mayores a 59 años.<sup>9-12</sup> Por su parte, Sánchez I, *et al.*<sup>17</sup> en su estudio de cohorte concurrente ciego menciona que no hay diferencia estadísticamente significativa que relacione a la edad como factor de riesgo en la producción de una RAM. En nuestro estudio el género femenino reportó el 75,7% (106) de los casos de RAM. Diversos autores mencionan que las mujeres son más propensas a sufrir una RAM por variaciones en la anatómicas y fisiológicas como la composición corporal, el peso, el metabolismo, causa gastrointestinal, la función renal, entre otros.<sup>4-7,16</sup> Otros estudios obtuvieron mayor porcentaje para el género masculino.<sup>10,14</sup> Finalmente, Álvarez M, *et al.*<sup>27</sup> menciona que la ciencia ha demostrado la relación entre los polimorfismos genéticos y el metabolismo de fármacos; lo que permite inducir que la edad, el género y otras variables tradicionalmente aceptadas son insuficientes para predecir una RAM, y se debe considerar las enzimas del CYP450 inherentes a cada individuo.

La figura 2 los tipos de RAM según la clasificación CTCAE, donde el 65,6% (103) fueron de tipo dermatológicos, 14,0% (22) de tipo neurológicos y el 10,2% (12) fueron de tipo gastroenterológico. Coincidimos con diversos autores que mencionan que los tipos de RAM afectan a la piel y sus anexos que van desde 21,2 hasta 48,54%.<sup>7-9,14,36</sup> Por otra parte, otros autores refieren que las RAM de tipo gastroenterológico son las más frecuentes.<sup>4,10</sup> Las comparaciones previas deben ser tomadas de manera referencial, pues existen limitados estudios que utilizan la clasificación CTCEA para describir las RAM. Sin embargo, consideramos que es un importante aporte y permite un mayor entendimiento de las mismas.

La figura 3 muestra la descripción de las RAM según la manifestación clínica. La manifestación de mayor porcentaje fue la erupción cutánea / rash con 50,0% (93), en segundo orden se ubicó el prurito con un 8,6% (16), en tercer lugar la cefalea 6,5% (12) de un total de 186 manifestaciones clínicas de las RAM. Coincidimos con diversos autores que menciona que la erupción cutánea / rash es la manifestación clínica de mayor porcentaje.<sup>7,8,14,37</sup> A sí mismo, la erupción cutánea / rash y el prurito

son aquellas RAM mediadas por mecanismos inmunológicos, donde la respuesta es frente al mismo, sus metabolitos o cualquier sustancia relacionada al medicamento, ya que las sustancias relacionados al medicamento se unen a proteínas provocando una respuesta inmunológica.<sup>23</sup>

La figura 4 muestra la clasificación por el mecanismo que ocasiona la RAM (según la clasificación de Rawlis & Thompson), donde las RAM de tipo B fueron las más frecuentes con el 75,0%(105), seguido por las RAM tipo A con el 22,1% (31) de los casos reportados. Coincidimos aproximadamente con el estudio ejecutado en Colombia, de tipo retrospectivo, realizado por Chaves M.<sup>11</sup>, donde menciona que las RAM de tipo B son las más frecuentes (56,5%), seguidas por las del tipo A (32,6%). No coincidimos con estudios nacionales de Dávila C. *et al.*<sup>5</sup> que obtiene una alta proporción para RAM de tipo A (73,21%), en tanto las del tipo B representan el 16,07%; tampoco coincidimos con un estudio realizado en el Cusco, prospectivo, por Villavicencio H, *et al.*<sup>8</sup> que reporta una gran frecuencia para las RAM tipo A (72,85%) y tan solo 5,8% para el tipo B. Finalmente existen estudios internacionales, prospectivos, que refuerzan el alto porcentaje (de 70 – 80%) de las RAM de tipo A.<sup>12,39</sup> Ante lo mencionado, hay una excelente oportunidad de mejora y oportunidad para el Químico Farmacéutico, para colaborar activamente en la solución de sospechas de RAM.

La figura 5 muestra la relación de independencia entre los tipos de RAM (CTCAE) frente a la edad y género, donde se evidencia que las RAM de tipo dermatológico afecta principalmente a al grupo de 30 a 59 años con un porcentaje de 73,3% (74); este resultado es consistente debido a que las RAM reportadas son, principalmente, de tipo B; y estas son difíciles de prevenir, dependen de factores genéticos y representadas por las reacciones alérgicas y las idiosincráticas.<sup>1,22</sup> Las RAM de tipo neurológico aumentan de 14% a 30% para el grupo de avanzada edad, además la prueba de independencia Chi cuadrado nos confirmó que la edad está relacionada a los tipos de RAM. Estos resultados pueden ser consistentes con diversos estudios, donde mencionan que el grupo etario más vulnerable corresponde a los mayores a 59 años, y el envejecimiento aumenta los casos de enfermedades crónicas, que conducen a un incremento en el consumo de medicamentos durante periodos más prolongados en comparación con otros grupos etarios; adicionalmente otras razones incluyen el

decrecimiento en la función de los órganos y sistemas debido a la edad, que trae una respuesta disminuida ante la agresión farmacológica.<sup>9-12,37</sup>

La figura 6 muestra los porcentajes de los subgrupos terapéuticos implicados en las RAM según la clasificación ATC, donde: el primer lugar lo ocuparon los medios de contraste con el 27,1% de los casos (38), el segundo lugar están los antibacterianos los cuales son los responsables del 23,6% (33) y el tercer lugar lo ocupan los antiinflamatorios y antirreumáticos con 11% (16) de casos de RAM reportados. No se encontró estudios previos que coincida en el orden de porcentaje a nuestro estudio. Sin embargo, en un estudio de revisión realizado por Sartori P. *et al.*<sup>40</sup> menciona que los medios de contraste producen RAM entre 0,02% y 3,1% de los pacientes. A su vez Villavicencio H, *et al.*<sup>8</sup> que reporta a los medios de contraste como responsables de un menor porcentaje de RAM (1,9%). Por su parte, Segovia K.<sup>7</sup> realizó un estudio de tipo retrospectivo, donde reportó una incidencia de 0,44% ( $4,4 \times 10^{-3}$ ); si realizamos una interpolación con nuestro estudio, estas cifras no pueden ser comparables, debido a que la incidencia de RAM para medios de contraste, en nuestro estudio, están en el orden de  $10^{-5}$  ( $6,1 \times 10^{-5}$ ); además, debido a las diferencias metodológicas. Por otro lado, Castillo L.<sup>38</sup> menciona que los grupos terapéuticos frecuentemente implicados son los antimicrobianos (40%), seguidos de los analgésicos opioides (18,18%) y los AINEs (9,09%). En un estudio prospectivo, realizado en el Cuzco por Villavicencio H. *et al.*<sup>8</sup> mencionan que los antibióticos son responsables del mayor porcentaje (64,1%), le siguen los AINEs con 12,6% y los medios de contraste son responsables de un menor porcentaje de RAM (1,9%). Estudios retrospectivos internacionales como el de Chávez M.<sup>11</sup> y Botero J, *et al.*<sup>36</sup> señalan que el grupo farmacológico de mayor frecuencia fueron los antibacterianos con 94(20 %) y con 855 (28,76%) eventos respectivamente. Finalmente, diversos estudios, de diversas metodologías (serie de casos, retrospectivos, prospectivos, cohorte), reportan que los antibióticos de uso sistémico son causantes del mayor porcentaje de RAM.<sup>15-17,39</sup>

La tabla 3 muestra los principales medicamentos implicados en la RAM según la clasificación ATC, los medios de contraste fueron responsables del primer y quinto lugar, ocupados por el ioversol injection (Optiray) con el 22,9% (32) y el ácido gadotérico con 4,3% (6), respectivamente. Segovia K.<sup>7</sup> menciona que los contrastes yodados actuales son fármacos muy seguros con baja tasa de incidencia que es de 50

casos / 100,000 administraciones; entre las manifestaciones se encuentran la urticaria, hipotensión con taquicardia, broncoespasmo, edema laríngeo entre otras. Un estudio de revisión, realizado por Sartori P, *et al.*<sup>40</sup> menciona que los medios de contrastes no iónicos poseen menor incidencia de RAM, no obstante pueden ser más costosos.

En segundo lugar, la carboximaltosa de hierro (Ferinject) fue responsable del 5,7% (n=8) de las RAM. Coincidimos con un estudio de revisión, realizado por Madrazo Z, *et al.*<sup>31</sup>, donde menciona que la prevalencia de las RAM esta entre 2,2-5 casos/millón de dosis administradas, ahora si hacemos la interpolación obtendremos un valor de 1,3 casos/millón. Además, según Sirvent A, *et al.*<sup>30</sup> la carboximaltosa de hierro posee bajo riesgo de RAM de hipersensibilidad grave; sin embargo, las RAM que podrían presentarse pueden manifestarse en las primeras administraciones y luego desaparecen; en general, las RAM pueden atribuirse a la rápida infusión con sobresaturación de transferrina y al hecho de soltar hierro libre, que puede producir prurito generalizado y alteraciones de la sensibilidad.

En tercer lugar, la ceftriaxona representó el 5,7% de los casos de RAM identificada. Por su parte Vallejos A.<sup>13</sup> en su estudio de cohorte, menciona que la ceftriaxona es responsable del 15,5% de los casos RAM; así mismo, las RAM por este antibiótico se manifiestan principalmente con signos de nefrotoxicidad, alteraciones hematológicas y hepáticas. Estudios retrospectivos realizados por Kyonen M, *et al.*<sup>15</sup> y Alfonso I, *et al.*<sup>16</sup> mencionan que la ceftriaxona es responsable de un importante porcentaje de RAM (4,5 – 22,8%). Dentro de las RAM más frecuentes se encuentran la diarrea y colitis, disminución de la función renal y las RAM dermatológicas que comúnmente se manifiestan como rash que puede ser inocuo o potencialmente mortal; se debe sospechar de una RAM grave si presenta urticaria, alteración de las mucosas, ampollas, fiebre y la presencia de eosinofilia.<sup>41</sup> Las RAM mediadas por inmunoglobulina E suelen ser inmediatas, que se manifiestan por urticaria, rubor, prurito, angioedema, edema laríngeo, hipotensión, arritmia cardiaca o las combinaciones de estas manifestaciones; a su vez las RAM mediadas por otros mecanismos se presentan luego de las 72 horas de la administración del fármaco, y podrían estar mediadas por anticuerpos, inmunocomplejos, linfocitos T o mecanismos desconocidos.<sup>42</sup>

Finalmente, el ketoprofeno representó el 5,7% de casos de RAM. Existen muy pocos reportes de RAM por este fármaco, y el alto porcentaje sea probablemente por su uso



preferencial dentro del grupo de los AINEs. A su vez Chávez M.<sup>11</sup> reporta que los AINEs son responsables de 57 reportes (12,1%) de RAM en adultos mayores. Por otra parte las principales RAM de los AINEs son analizados bajo los criterios de gastrolesividad, que al inhibirse el sistema defensivo de la COX-1 se reduce la formación de prostaglandinas PGE2 y PGI2, lo cual afecta la secreción de moco, bicarbonato y el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica; el otro criterio es la cardiotoxicidad, que ante el desbalance entre la prostaciclina y tromboxanos A2 pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos; otro criterio es la nefrotoxicidad afectada por la inhibición de la COX-1, produciendo efectos contrarios a la dilatación vascular renal, a la disminución de la resistencia vascular renal y al incremento de la perfusión renal.<sup>43</sup>

La figura 7 muestra las vías de administración de fármacos en las RAM. El primer lugar lo ocupó la vía endovenosa con 75,0%(105), en segundo lugar fue la vía oral 18,6%(26) de los casos reportados. No coincidimos con Rangel C, *et al.*<sup>12</sup> en Colombia, en su estudio prospectivo, obtuvieron un mayor porcentaje para la vía oral (49,44%), seguido de la vía endovenosa (24,72%). Es importante mencionar que la vía parenteral es de gran utilidad en urgencias; sin embargo, éstas pueden aumentar el riesgo a las RAM, ya que posee efectos inmediatos y evitan la absorción, además que requiere de una administración lenta.<sup>33</sup>

La tabla 4 muestra los porcentajes del desenlace de las RAM, el 65,0% (91) de los casos reportados ameritó tratamiento (farmacológico (63,6%) y no farmacológico (1,4%)); en tanto un 27,9% (39) fue por resolución espontánea. Nuestros resultados coinciden aproximadamente con Rosete A.<sup>44</sup> donde menciona que 80,34% de todas las RAM ameritaron tratamiento para su resolución. A su vez, Sánchez I, *et al.*<sup>17</sup> mencionan que mientras sea más rápido el retiro del fármaco agresor, mejor será el pronóstico. La participación activa del Químico Farmacéutico será primordial en la prevención y la rápida detección de la ocurrencia de las RAM. Por otro lado, el porcentaje de pacientes que ameritaron tratamiento farmacológico para revertir las RAM fue el 65,7% (92); a su vez, el 1,4% (2) de los casos el tratamiento fue no farmacológico. Coincidimos con un estudio prospectivo realizado por Esteban O, *et al.*<sup>10</sup> donde menciona que en un gran número de casos de RAM, la primera medida fue la retirada del fármaco sospechoso, la disminución de la dosis, además del tratamiento farmacológico.

La figura 8 muestra la distribución de los medicamentos utilizados en el tratamiento farmacológico para revertir las RAM. Donde la clorfenamina de 10 a 20 mg vía E.V. fue el medicamento más utilizado con 59,5% (72), la hidrocortisona 250mg E.V. con 13,2% (16), la dexametasona de 4 a 12mg vía E.V con 12,4%(15) y la Ranitidina 50mg E.V. con 9,1% (11). Los fármacos antes mencionados pertenecen a los grupos de Antihistamínicos y Corticosteroides. Muñoz G.<sup>34</sup> menciona que ante una sospecha de RAM, la primera medida es suspender el medicamento, seguido de tratamiento farmacológico; si la manifestación clínica es urticaria de aparición inmediata sin el compromiso de otros órganos y sistemas, se puede utilizar un antihistamínico; ahora si el prurito es intenso, es preferible utilizar los fármacos de primera generación por su acción sedante; ante la sospecha de una reacción anafiláctica, es mejor el uso de adrenalina, si la reacción es grave o progresan muy rápidamente; ahora para reacciones retardadas pueden usarse los antihistamínicos, si los síntomas son graves por hipersensibilidad, es posible el uso corto de corticosteroides. Finalmente, es importante mencionar que lo reportado en el presente trabajo no pretende ni puede ser utilizado como tratamiento en ningún caso de RAM, sin la evaluación médica pertinente y la decisión conjunta del equipo de salud.

La figura 9 muestra la evaluación de causalidad con el algoritmo de Karch y Lasagna modificado, donde el 70,0% (98) de las RAM fueron de categoría probable, un 26,4% (37) posibles y un 2,9% (4) fueron definidas. Coincidimos con estudios nacionales como Castillo L.<sup>38</sup> que identificó un 60% de RAM como probables. Otros estudios Nacionales mencionan valores de 55,36 y 43,1% para las RAM catalogadas como probables.<sup>5,6</sup> Coincidimos con diversos estudios internacionales que mencionan a las RAM probables ocupan el primer orden con porcentajes que van desde 42% hasta 73,5%<sup>10-12,13</sup>. Sin embargo, Botero J, *et al.*<sup>36</sup> y Kyonen M, *et al.*<sup>15</sup> señalan que el juicio para la evaluación puede variar de persona a persona o diferentes resultados por el mismo evaluador a través del tiempo.

La figura 10 muestra la evaluación de la gravedad de las RAM, un 62,9% (88) fueron de gravedad Seria, en tanto un 6,4%(9) de las RAM son graves. Coincidimos aproximadamente con Dávila C, *et al.*<sup>5</sup> en su estudio reporto un 80,36% para las RAM serias. A su vez, coincidimos con estudios internacionales como Chávez M.<sup>11</sup> donde el 69,5% de las RAM son de gravedad seria; también con Botero J, *et al.*<sup>36</sup> donde el

58,9% son de gravedad seria. Sin embargo otros autores mencionan muy diversos porcentajes para cada evaluación, lo que evidencia poca concordancia en los criterios y las diversas metodologías de estudio existentes para las RAM.<sup>10,12,17</sup>

Nuestro estudio no es ajeno a las limitaciones, el que haya sido retrospectivo limitó de cierta manera la información, nos hemos circunscrito a lo reportado en las historias clínicas y en los formatos de reporte de RAM, en algunos casos la ilegibilidad de la letra del que reportó, las limitaciones propias de este tipo de estudios, la baja notificación y el abarcar fármacos únicamente utilizados en la institución.

Finalmente, recalcar que los datos de los pacientes fueron tratados con respeto, de manera confidencial y siguiendo criterios de las Buenas Prácticas Clínicas, además de ser un estudio retrospectivo. Por lo mencionado la presente investigación no se sometió a un comité de ética por considerarlo sin riesgo a exposición. La presente investigación garantiza el no plagio (anexo 5).

## VI. CONCLUSIONES

Se determinó una incidencia 23 casos de RAM por cada 100,000 pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima, 2014 - 2016.

El grupo de mayor porcentaje de RAM fueron los de 30 a 59 años con 63,6% (89) y el género femenino reportó el mayor porcentaje de RAM con el 75,7% (106) de los pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima, 2014 - 2016.

Las RAM más reportadas fueron de tipo dermatológico con 65,6% (103) y esta descrita básicamente por la erupción cutánea / rash con 50% (93) de los casos reportados en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima, 2014 – 2016.

Las RAM de Tipo B representaron el 75,0% y las de tipo A el 22,1% de los reportes en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima, 2014 – 2016.

La edad está relacionada con los tipos de RAM según la clasificación CTCAE, las de tipo dermatológico fueron mayores en el grupo de 30 a 59 años (73,3%) y las de tipo neurológico aumentan para el grupo de avanzada edad (30,0%). Sin embargo, el género no presenta relación significativa con los tipos RAM en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima, 2014 – 2016.

Los subgrupos terapéuticos más reportados fueron los medios de contraste con 27,1% (38) y los antibacterianos con el 23,6% (33); los medicamentos implicados fueron el ioversol injection, la carboximaltosa de hierro, la ceftriaxona y el ketoprofeno; la vía de administración endovenosa fue la de mayor frecuencia (75,0%) de las RAM en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima, 2014 – 2016.

En el desenlace de las RAM, el 65,0% ameritó tratamiento, el 27,9% fue por resolución espontánea. Además el 65,7% recibió tratamiento farmacológico; donde la Clorfenamina fue el medicamento más utilizado (59,5%) en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima, 2014 – 2016.

Según la evaluación de causalidad con el algoritmo de Karch y Lasagna el 70,0% de las RAM fueron de categoría Probable, el 26,4% posibles. Además el 62,9% fueron de gravedad seria y el 6,4 % fueron graves en los pacientes atendidos en la Clínica Internacional sede Lima, 2014 – 2016.

## **VII. RECOMENDACIONES**

Realizar estudios de tipo Prospectivo, que permita mejorar las notificaciones de sospechas de RAM.

Fortalecer los sistemas de farmacovigilancia con el propósito de progresar la cantidad y calidad de las RAM con la participación activa del Químico Farmacéutico y el equipo de salud (médico, licenciados en enfermería y otros profesionales de salud).

Promover el reporte claro y documentado en la Historia Clínica que permitiría evitar la reexposición de los pacientes a los eventos adversos. Por lo que invocamos darle la importancia debida al reporte oportuno de sospechas de RAM.

Finalmente, al profesional químico farmacéutico, la capacitación y la mejora continua forma parte de un buen desempeño profesional y podría influir en la cantidad y calidad de los reportes de las RAM.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bustamante C. Farmacovigilancia. Clínica Levidence Colombia [Internet]; 2016 [Citado 20 Jun 2017]; Vol. 1 (1). 1-5. Disponible en: <http://clinicalevidence.pbworks.com/w/file/attach/67704952/FV%20lectura%202013.pdf>
2. DIGEMID. Reacciones adversas a medicamentos en el adulto mayor. Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. 2015. [Citado 20 Jun 2017]; N° 10.2. Disponible en: [www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10\\_2015\\_10.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10_2015_10.pdf).
3. Cereza G. Notificaciones espontaneas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital: Identificación de obstáculos y análisis de una intervención de mejora. Departamento Farmacia de terapéutica y toxicología [Internet]; 2015 [Citado 22 Dic 2017]; 3:25. Disponible en: [https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl\\_10803\\_368238/mgcg1de1.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl_10803_368238/mgcg1de1.pdf)
4. Amado J, Vásquez R, Rojas C, Oscanoa T. Reacción adversa a medicamentos como causa de hospitalización de emergencia de adultos mayores, Acta Med Per [Internet]; 2014. [Citado 22 Jun. 2017]; Vol. 31. 1-6. Disponible en: [www.scielo.org.pe/pdf/amp/v31n4/a05v31n4.pdf](http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v31n4/a05v31n4.pdf)
5. Dávila C, Estrada R. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en la división de medicina del hospital nacional de la policía nacional del Perú “Luis N. Sáenz”. [Internet]. 2014. [Citado 23 Feb 2018]. Pág. 25-27. Disponible en: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/3622/1/Davila\\_ec.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/3622/1/Davila_ec.pdf)
6. Mejía N, Álvarez A, Solís Z, Matos E, Zegarra E, Del Águila S. Reacciones Adversas a Medicamentos reportadas como resultado de la implementación de Atención Farmacéutica en la Farmacia Institucional DIGEMID - Ministerio de Salud de Perú. Pharm Care Esp. [internet]; 2016 [Citado 21 Feb 2018]; Vol. 18 (1) 67-74. Disponible en: [www.pharmacareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/311/244](http://www.pharmacareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/311/244)
7. Segovia K. Reacciones adversas al uso de contraste yodado no iónico Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. USMP [internet]; 2015 [Citado 24 Feb 2018]; Vol. 78 (1) 26-75. Disponible en: [www.Repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/usmp/1238/1/Segovia\\_ka.pdf](http://www.Repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/usmp/1238/1/Segovia_ka.pdf)
8. Villavicencio H, Juárez A, Pérez H. Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Regional del Cusco. Rev. Soc. Perú Med Interna [internet]; 2017 [Citado 04 Feb 2018]; Vol. 30 (3). 14-20. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662016000200012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000200012)
9. Muñoz N. Reacciones adversas a medicamentos, reportadas en pacientes hospitalizados en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray-Essalud, Trujillo. Biblioteca digital. [Internet]; 2016 [Citado 04 Feb 2018]. Vol. 64 (2) 13-19. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/10109>
10. Esteban O, Navarro C, González F, Lanuza F, Montesa C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso

- humano en el medio hospitalario. Rev. Esp. Salud Pública [Internet]; 2017 [Citado 01 Feb 18]: Vol. 17 (1) 1-10. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662016000200012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000200012)
11. Chaves M. Caracterización de reacciones adversas a medicamentos en adultos mayores de 44 años en Bogotá, D.C. Biomédica [Internet]; 2015. [Citado 23 Feb 2018]: Vol. 35 (1): 42-90. Disponible en:  
[www.scielo.org.co/pdf/bio/v35n1/v35n1a06.pdf](http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v35n1/v35n1a06.pdf)
  12. Rangel C, Rojas S, López M, Caviedes G. Prevalencia y factores asociados a la presencia de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes tratados por medicina interna en el hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Rev medica Risaralda [internet]; 2016 [Citado 24 Feb 2018]; 22 (2): 97-90. Disponible en: [www.scielo.org.co/pdf/rmri/v22n2/v22n2a05.pdf](http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v22n2/v22n2a05.pdf)
  13. Vallejos A. Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidados intensivos pediátricos y neonatales ubicada en Bogotá, Colombia. Biomédica. [Internet]; 2007 [Citado 22 Abr 2018]: Vol. 27: 66-75. Disponible en: [www.scielo.org.co/pdf/bio/v27n1/v27n1a07.pdf](http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v27n1/v27n1a07.pdf)
  14. Gonzales M, Puga M, Lara H, Miranda O, Labañino A. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de quirúrgica de urgencia. Revista Cubana [internet]; 2014 [Citado 21 May 2018]; 13 (2): 216-227. Disponible en: [www.bvs.sld.cu/revistas/mil/vol43\\_2\\_14/mil10214.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/mil/vol43_2_14/mil10214.htm)
  15. Kyonen M, Folatre I, Lagos X, Vargas S. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos periodo 2003-2009. Rev. Med [Internet]; 2015 [Citado 21 May 2018]: Vol.1: 2-7. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v143n7/art09.pdf>
  16. Alfonso I, Jiménez G, Broche L, Lara C, García A. Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. Rev. Cubana de Medicina General Integral. [Internet]; 2013 [Citado 4 Jun 2018]; 29 (3): 1-12. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252013000400005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252013000400005)
  17. Sánchez I, Amador C, Plaza J, Correa G, Amador R. Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. Rev. Med Chile [internet]; 2014 [Citado 04 Jun 2018]: Vol.142: 1-8. Disponible en:  
[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872014000800007](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000800007)
  18. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios. [internet], Abril 2015. [citado 04 jun 2018]:1-4. Disponible en:  
[www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/docs/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/docs/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.pdf)
  19. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Criterios de Terminología de Eventos Adversos. Colección de Guías Distinguidas serie farmacológica [Internet]; 2014 {Citado 12 Jun 2018}; Vol. 1: 1-38. Disponible en: [www.siicsalud.com/pdf/gd\\_eventos\\_adversos\\_1.1\\_72114.pdf](http://www.siicsalud.com/pdf/gd_eventos_adversos_1.1_72114.pdf)

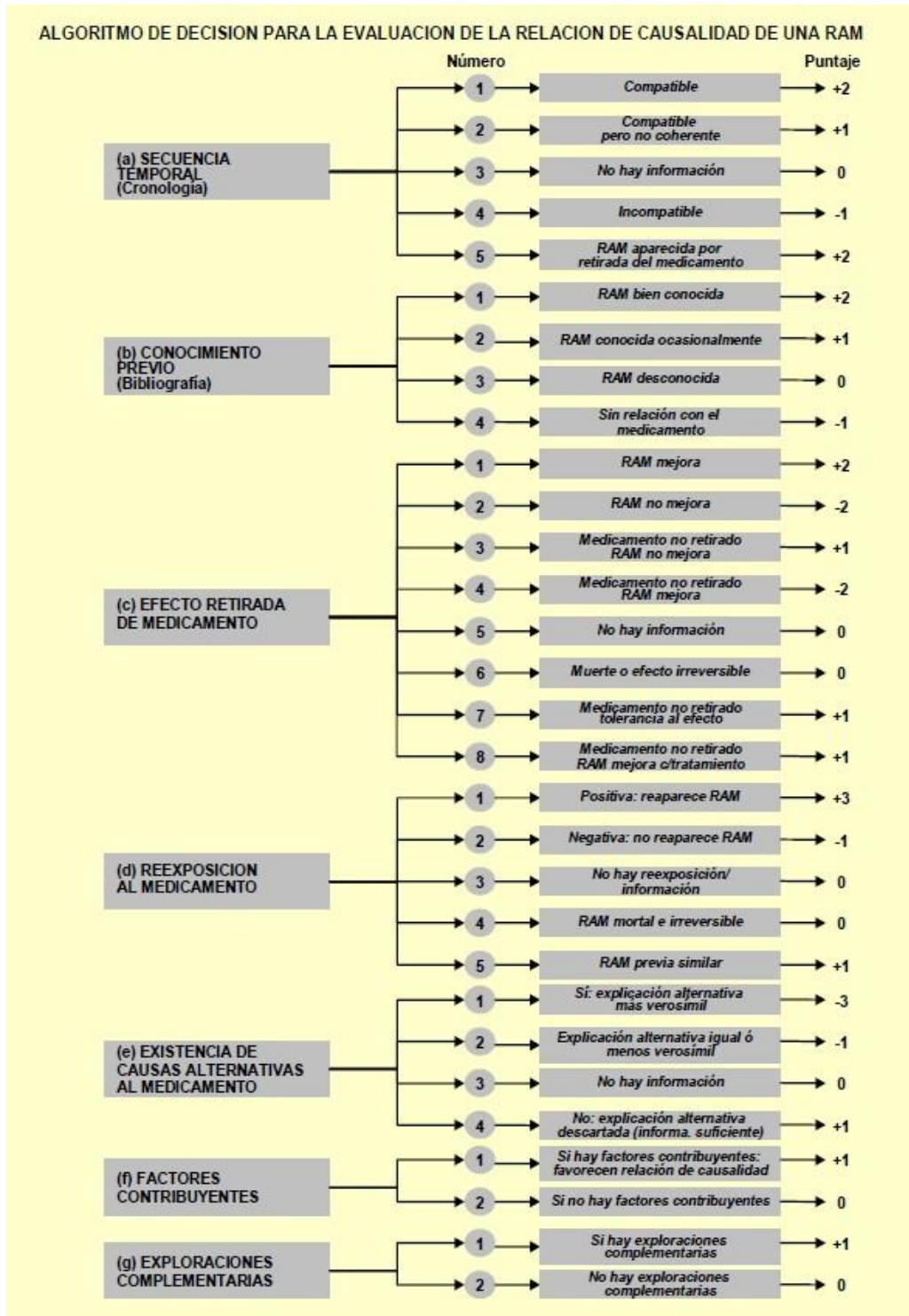
20. Betés de Toro M. Farmacología para fisioterapeutas. Pág. 35-37. Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana, 2008.
21. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J, Moro M, Portoles A. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. Pág. 74-80, 18ª edición, Buenos Aires, Ed. Médica Panamericana. 2008.
22. Bataller R. Toxicología clínica. Edición Universitaria de Valencia, ed. Maite Simón, pag.27, 28. 2004.
23. Iglesias F. Alergia a Antibióticos betalactámicos. procedimientos diagnósticos y características epidemiológicas en las poblaciones de Cantabria y santa cruz de Tenerife. [Internet], 2016 [Citado 23 Mar 2017]: 68 (1). 1-8. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/10928?show=full>
24. Ponte M. Coordinación de redes ministerio de salud de la ciudad Autónoma de Buenos Aires. Manual de Farmacovigilancia hospitalaria. [Internet]; 2011 [Citado 23 Mar 2018].3: 22-40. Disponible en: [www.researchgate.net/publication/235962401\\_Farmacovigilancia\\_Hospitalaria\\_Bases\\_y\\_fundamentos\\_para\\_la\\_practica\\_diaria](http://www.researchgate.net/publication/235962401_Farmacovigilancia_Hospitalaria_Bases_y_fundamentos_para_la_practica_diaria).
25. DIGEMID. Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). [Internet]; 2018 [Citado 23 Mar 2018]. Disponible en: [www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Instructivo\\_causalidad.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Instructivo_causalidad.pdf)
26. Fuentes P, Webar J. Prescripción de fármacos en el adulto mayor. Medwave [Internet]; 2013 [Citado 26 Mar 2018]; 13 (4):1-8. Disponible en: [www.medwave.cl/medios/medwave/Mayo2013/PDF/medwave.2013.04.5662.pdf](http://www.medwave.cl/medios/medwave/Mayo2013/PDF/medwave.2013.04.5662.pdf)
27. Álvarez M, Cervelo Y, Pérez B, González O. Detección de reacciones adversas a medicamentos metabolizados por el Citocromo P4502C9. Rev. Cubana de Farmacia [Internet]; 2015 [Citado 21 Mar 2018]; 49(1):1-9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v49n1/far05115.pdf>
28. Gervasini G, Carrillo J, Benítez J. Importancia del citocromo P-450 en terapéutica farmacológica. Advance your Research. [Internet]; 2015 [Citado 25 Mar 2018]; 1:2-20. Disponible en: [www.researchgate.net/publication/265997508](http://www.researchgate.net/publication/265997508)
29. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Estructura y Principios de la Clasificación ATC para Medicamentos. [Internet]; 2014 [Citado 12 Jun 18]. Disponible en: [www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/)
30. Sirvent A, Enríquez R, Redondo M, Millán I, González C, Amorós F. Reacción adversa por la administración intravenosa de hierro: ¿hipersensibilidad o efecto secundario? Nefrología (Madrid). [Internet]. 2013. [Citado 2018 Nov 18]; 33(1): 148-149. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v33n1/carta13.pdf>
31. Madrazo Z, García A, Rodríguez L, Rafecas A. Hierro Intravenoso. Cirugía Española [Internet]; 2009 [Citado 22 Abr 2018]: Vol. 86 196-203. Disponible en: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009739X09003674](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009739X09003674)
32. Cotillo P, Atención Farmacéutica Bases Farmacológicas, pág. 93. Lima Perú, editorial Fondo UNSM, 2004.
33. Buxton L. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Pg. 4-5. 11 ed. México DF: McGraw-Hill; 2007.



34. Muñoz, G. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. *Pediatría Integral*, 17(9). 2013. [Citado 22 Abr 2018]: 31:44-54. Disponible en: [www.aeped.es/sites/default/files/documentos/1-alergia\\_farmacos\\_0.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/1-alergia_farmacos_0.pdf)
35. Biored del Sur. Manual de Farmacovigilancia para pacientes. [Internet]. 2017. [Citado 06 marzo 2018]: 1 - 29. Disponible en: [http://masvida.org.ar/wp-content/uploads/MANUAL-FVG-BIORED-SUR\\_DIGITAL\\_final.pdf](http://masvida.org.ar/wp-content/uploads/MANUAL-FVG-BIORED-SUR_DIGITAL_final.pdf)
36. Botero J, Restrepo A. Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos reportado al programa de Farmacovigilancia de un hospital de alta complejidad y factores asociados con su evitabilidad. *Medicina U.P.B. [interne]*, 2013 [citado 15 Mar 2018];3 (32): 127-137. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=159032387003>
37. Pino D, Madrigal J, Ceballos M, Cano A, Amariles P. Resultado de la implementación de reportes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por pacientes: Revisión estructural. *Rev Univ Ind Santander Salud. Internet*; 2017. [citado 22 abril 2018].50 (2): 136-142. Disponible en: <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/8245>
38. Castillo L. Características de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes atendidos en el hospital Belén de Trujillo Enero – Setiembre 2013. Biblioteca digital, Dirección de sistema de informática y comunicación [Internet]; 2014 [Citado 22 Dic 2017]; 41 (1). 11-14. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662016000200012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000200012)
39. Chaio S, Toibaro J, Valicenti P, Saidón P. Reacciones adversas medicamentosas y errores de prescripción: Morbi-mortalidad. *Med. [internet]*; 2013 [Citado 4 Jun 2018]; 73 (2): 1-8 Disponible en: [www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802013000200003](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000200003)
40. Sartori P, Rizzo F, Taborda N, Anaya V, Caballero A, Caraballo A, *et al.* Medios de contraste en imágenes. Buenos Aires. [Internet]; 2013 [Citado 22 Abr 18]. Vol. 77. Disponible en: [www.scielo.org.ar/pdf/rar/v77n1/v77n1a08.pdf](http://www.scielo.org.ar/pdf/rar/v77n1/v77n1a08.pdf)
41. Palavecino M. Toxicidad Antibacterianos: Farmacocinetica – Farmacodinamia: Prevencion y manejo. [Internet]; 2014 [Citado 18 Nov 18]. Vol. 25. Núm. 3. 445-454. Disponible en: [www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-toxicidad-antibacterianos-farmacocinetica-farmacodinamia-prevencion-manejo-S0716864014700616](http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-toxicidad-antibacterianos-farmacocinetica-farmacodinamia-prevencion-manejo-S0716864014700616)
42. Suarez C, Gudiol F. Antibióticos Betalactámicos. *Rev Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica. Barcelona. [Internet]*; 2009 [Citado 15 Nov 18]. Vol. 27. Núm. 2. Disponible en: [www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-antibioticos-betalactamicos-S0213005X08000323](http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-antibioticos-betalactamicos-S0213005X08000323)
43. Oscanoa T, Lizaraso F. Antiinflamatorios no esteroideos: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. *Rev Gastroenterol Perú. Lima. [Internet]*; 2015; 35(1):63-71 [Citado 15 Nov 18]. Disponible en: [www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292015000100007](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292015000100007)
44. Rosete A. Farmacovigilancia en instituciones de Salud. *Rev Invest Med Sur Mex [internet]*, 2011 [Citado 21 May 2018]: 18 (3): 102- 110. Disponible en: [www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2011/ms113b.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2011/ms113b.pdf)

## IX. ANEXOS

ANEXO 1 Algoritmo de evaluación de la relación de causalidad de una RAM.



**ANEXO 2. Formato de reporte de sospecha de RAM.**



HC 528521 9

**REPORTE DE SOSPECHA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS E INSUMOS CONFIDENCIAL**

**Datos del Paciente**

Apellidos y Nombres \_\_\_\_\_ DNI \_\_\_\_\_  
 Dirección \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_  
 Sexo Masculino ( ) Femenino ( X ) Edad (Años) 39 Peso (kg) 66 Kg  
 Precedencia atención Hospitalizado ( ) Ambulatorio ( ) Emergencia ( X ) N° Admisión \_\_\_\_\_  
 Sede Una

**Persona que Notifica**

Apellidos y Nombres Ortiz para Danic DNI \_\_\_\_\_  
 Profesión Enfermero Nro de Colegio Prof. 66729 Teléfono / Celular \_\_\_\_\_  
 Fecha de la Ocurrencia: 07/09/2015 Fecha que reporta: 07/09/2015

**Datos del medicamento o producto relacionado a la sospecha de RAM**

Nombre Genérico Genacitina Clamirel Dexametasona Nombre Comercial \_\_\_\_\_  
 Lote / Fecha de Vencimiento \_\_\_\_\_ Laboratorio \_\_\_\_\_  
 Dosis Administrada 1 amp / Una Dexametasona Vía de Administración BU  
 Fecha de Inicio de la Administración 07/09/2015 Fecha de Final de la Administración 07/09/2015  
 Motivo de la prescripción Infección Vías Aeri

**Factor Causal (Marcar con X, el probable factor causal)**

|                                     |                          |   |                          |                                      |                                     |
|-------------------------------------|--------------------------|---|--------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| No conformidad en la prescripción   | <input type="checkbox"/> | Error por letra ilegible                      | <input type="checkbox"/> | Falla Terapéutica del producto (*)   | <input type="checkbox"/>            |
| No conformidad en la transcripción  | <input type="checkbox"/> | Medicamento en paciente equivocado            | <input type="checkbox"/> | Falla en la calidad del producto (*) | <input type="checkbox"/>            |
| No conformidad en la dispensación   | <input type="checkbox"/> | Error en la entrega (un medicamento por otro) | <input type="checkbox"/> | Ninguno                              | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No conformidad en la administración | <input type="checkbox"/> | Confusión por medicamento similar             | <input type="checkbox"/> |                                      |                                     |
| No conformidad en monitoreo         | <input type="checkbox"/> | Medicamento contraindicado                    | <input type="checkbox"/> |                                      |                                     |

**Reacción adversa medicamentosa sospechada**

Descripción de la Reacción (Marcar con X)

|                         |                                     |                 |                          |             |                          |
|-------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| Erupción Cutánea / Rash | <input checked="" type="checkbox"/> | Mareo           | <input type="checkbox"/> | Mialgia     | <input type="checkbox"/> |
| Cefaleas                | <input type="checkbox"/>            | Dolor Abdominal | <input type="checkbox"/> | Somnolencia | <input type="checkbox"/> |
| Nauseas                 | <input type="checkbox"/>            | Prurito         | <input type="checkbox"/> | Urticaria   | <input type="checkbox"/> |
| Vómito                  | <input type="checkbox"/>            | Diarrea         | <input type="checkbox"/> |             |                          |

Otras reacciones: \_\_\_\_\_  
 Fecha de Inicio 07/09/2015 Fecha de Fin 07/09/2015  
 Evolución (mortal, se recupera, continua) Se recupera

**Describa Breve Historia médica relevante (p.e. alergias, exposición ambiente u ocupacional, etc)**

Reacción positiva Clásica Clínica de Erupción Cutánea por administración de penicilina Clamirel y Dexametasona

**Otros medicamentos usados en los últimos 3 meses (incluyendo automedicación)**

|                                      | Medicamento 1 | Medicamento 2 | Medicamento 3 | Medicamento 4 |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Nombre Genérico                      |               |               |               |               |
| Nombre Comercial                     |               |               |               |               |
| Dosis / Vía Administrada             |               |               |               |               |
| Fecha de Inicio de la Administración |               |               |               |               |
| Fecha de Final de la Administración  |               |               |               |               |
| Motivo de la prescripción            |               |               |               |               |

**Evolución de la reacción (marcar con X)**

Acciones médicas: Disminuyó la dosis? SI ( ) NO ( ) Suspendió la Terapia? SI ( X ) NO ( )  
 Al reducir la dosis o suspender el Fármaco, desapareció la reacción? SI ( ) NO ( )  
 Desenlace: Resolución espontánea ( ) Ameritó tratamiento ( X )  
 Incapacidad ( ) Ameritó hospitalización ( )  
 Muerte ( ) Prolongó hospitalización ( )

**Observaciones Adicionales Relevantes**

(\*) Detallar la falla terapéutica o falla en la calidad del insumo / producto.  
Intubamiento para la Ram, Oxigenación Jamp y Nebulización surop BU.

INSTRUCTIVO:  
 1. La información de este reporte es absolutamente confidencial.  
 2. Se considera una reacción adversa a medicamento (RAM), la respuesta nociva y no intencional que ocurre a dosis normalmente utilizadas del medicamento con fines profilácticos, de diagnóstico, tratamiento o modificación de una función fisiológica.  
 El abuso, la dependencia e interacciones pueden ser consideradas como RAM.

**ANEXO 3. Validación del instrumento de recolección de datos.**


**EVALUACIÓN DE EXPERTOS**

Estimado profesional, usted ha sido seleccionado a participar en el proceso de evaluación de un instrumento de recolección de datos de los formatos de RAM de pacientes atendidos en Clínica Internacional sede Lima, entre los años 2014 al 2016. Por tal razón se le hace entrega del instrumento motivo de evaluación, en el cual usted podrá hacernos llegar sus apreciaciones para cada ítem del instrumento de investigación.

Agradecemos de antemano sus aportes que permitirán validar el instrumento y obtener información con criterio científico para la presente investigación.

A continuación identifique el ítem y conteste marcando con una aspa en la casilla que usted considere conveniente, además puede hacernos llegar sus observaciones que gustosamente consideraremos.

| Ítem | Validez de contenido                                  |    | Validez de constructo                             |    | Validez de criterio   |    | observaciones   |
|------|---|----|---|----|---|----|---|
|      | El ítem corresponde a alguna dimensión de la variable | No | El ítem contribuye a medir el indicador planteado | No | El ítem permite clasificar a los sujetos en categorías establecidas | No |   |
| I    | Si <input checked="" type="checkbox"/>                | No | Si <input checked="" type="checkbox"/>            | No | Si <input checked="" type="checkbox"/>                              | No |   |
| II   | Si <input checked="" type="checkbox"/>                | No | Si <input checked="" type="checkbox"/>            | No | Si <input checked="" type="checkbox"/>                              | No |   |
| III  | Si <input checked="" type="checkbox"/>                | No | Si <input checked="" type="checkbox"/>            | No | Si <input checked="" type="checkbox"/>                              | No | Tener cuidado a la momento de Ingresar los datos a la Base de Datos |
| IV   | Si <input checked="" type="checkbox"/>                | No | Si <input checked="" type="checkbox"/>            | No | Si <input checked="" type="checkbox"/>                              | No |   |
| V    | Si <input checked="" type="checkbox"/>                | No | Si <input checked="" type="checkbox"/>            | No | Si <input checked="" type="checkbox"/>                              | No |   |

  
 Pedro Sarmy R.  
 Estadístico.  
 21/07/17

**ANEXO 4.** Instrumento de recolección de datos de los casos de RAM.



**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Ficha N°: 133

**I. DATOS DEL PACIENTE:**

| CÓDIGO DE PACIENTE | EDAD                 | GÉNERO        |
|--------------------|----------------------|---------------|
| VTA207035116       | De 0 a 29 años ( )   | Masculino ( ) |
|                    | De 30 a 59 años ( )  | Femenino (X)  |
|                    | Mayor de 59 años (X) |               |

**II. DATOS DEL MEDICAMENTO:**

| FECHA INICIO ADMINISTRACIÓN | FECHA FINAL ADMINISTRACIÓN | GRUPO TERAPEÚTICO IMPLICADO(ATC)                                 | MEDICAMENTO                      | VÍA DE ADMINISTRACIÓN   |
|-----------------------------|----------------------------|--|----------------------------------|---|
| 19-10-16                    | 19-10-16                   | A10 : <u>Drugs utilizados en la diabetes</u>                     | <u>Sexagliptina + Metformina</u> | 1) E.V.<br>2) I.M.<br>3) V.O.<br>4) V. Sublingual<br>5) Otra..... |
|                             |                            | A10BD10 <u>Combinación de Formadores hipoglucemiantes orales</u> | <u>(Komblyglize)</u>             |   |

**III. DATOS DE LA RAM:**

| FECHA INICIO | FECHA FINAL | TIPO DE RAM (CTCAE)   | DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN   |
|--------------|-------------|---|--|
| 19-10-16     | 19-10-16    | <u>RAM Dermatológica (Eventos Dermatológicos)</u><br><u>TIPO: B</u> | 1) Erupción cutánea / Rash<br>2) Cefalea<br>3) Náuseas<br>4) Vómitos<br>5) Mareo<br>6) Dolor abdominal<br>7) Prurito<br>8) Diarrea<br>9) Mialgia<br>10) Somnolencia<br>11) Urticaria<br>12) Otro:..... |

**IV. EVOLUCIÓN DE LA RAM:**

| DESENLACE   |   | TRATAMIENTO RAM  |
|---|---|--|
| 1) Resolución espontánea<br>2) Incapacidad<br>3) Muerte | 4) Ameritó tratamiento<br>5) Ameritó hospitalización<br>6) Prolongo hospitalización | (en caso ameritó tratamiento)<br>1) No farmacológico.<br>2) Farmacológico: ..... |

**V. EVALUACIÓN**

| CRITERIO DE EVALUACIÓN   | CATEGORÍAS DEL ALGORITMO DE CAUSALIDAD   | GRAVEDAD  |
|--|--|---|
| a) Secuencia temporal (+2)   | 1) Definida (>= 8) ( )                   | 1) No serio (X)<br>2) Serio ( )<br>3) Grave ( ) |
| b) Conocimiento previo (0)   | 2) Probable (6 - 7) ( )                  |   |
| c) Efecto de retiro del fármaco (+2)                                   | 3) Posible (4 - 5) (X)                   |   |
| d) Efecto de Reexposición al medicamento sospechoso (0)                | 4) Imposible (<= 0) ( )                  |   |
| e) Existencia de causas alternativas (0)                               | 5) Condicional (1 - 3) ( )               |   |
| f) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad (0) | 6) No clasificada, falta información ( ) |   |
| g) Exploraciones complementarias (+1)                                  |  |   |
| <b>Puntaje total: (+5)</b>   |  |   |

## ANEXO 5. Constancia de no plagio.



### Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: **Juan Edgar Santa Cruz Olivos**  
Título del ejercicio: **Revision 1**  
Título de la entrega: **INCIDENCIA DE REACCIONES ADV...**  
Nombre del archivo: **Edgar\_Santa\_Cruz\_2.docx**  
Tamaño del archivo: **10.14M**  
Total páginas: **102**  
Total de palabras: **20,420**  
Total de caracteres: **121,429**  
Fecha de entrega: **12-sep-2018 06:39p.m. (UTC-0500)**  
Identificador de la entrega: **1000934386**

