



**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**  
**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

Relación entre polifarmacia y reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica, del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud en el periodo de marzo-mayo de 2013

**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL  
DE QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**Presentada por**  
Luis Ricra, Luz Marlene

**Asesor**  
Mg. Ernesto Raúl Torres Véliz

**Lima-Perú**  
2014

## DEDICATORIA

A Dios, fuente de luz y sabiduría que guía mi camino, acompañándome a lo largo de la vida y brindándome fuerzas para vencer los obstáculos y hacer posible el logro de mis metas.

Dedico el presente trabajo a mis padres Gaspar y Venancia, quienes en todo momento de mi vida me apoyaron y orientaron para llegar a ser profesional.

A mi abuela Leonarda, que con su cariño y apoyo incondicional hizo de mí una profesional.

A mi amado esposo, Víctor, quien me dio su aliento, amor y apoyo en todo momento para lograr mi título.

A mis hermanos Elio, Miriam y Jhonny, que colaboraron de una u otra forma para que culminara mi carrera.

A mis suegros Zocimo y Vilma, que me apoyaron moral y emocionalmente en lo que estuvo a su alcance.

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Norbert Wiener y a la Facultad de Farmacia y Bioquímica,  
alma mater y templo del saber,  
que me forjo un futuro prometedor.

A los miembros del jurado: Dra. Emma Caldas Herrera,  
Dr. Víctor Reynaldo Herencia Torres y Dr. Humberto Martínez Vargas Aranibar

A mi asesor, Dr. Ernesto Torres Véliz,  
por su tiempo y orientación en el desarrollo de la tesis.

Al estadista Lic. Rony Fabricio Sosa Masías, por su gentil colaboración  
e interés en el trabajo de mi tesis.

## ÍNDICE

	Pág.
<b>I. EL PROBLEMA</b>	
1.1. Planteamiento del problema	8
1.2. Justificación del problema	9
1.3. Objetivos	10
1.4. Hipótesis y variables	10
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	
2.1. Antecedentes	12
2.2. Base teórica	17
<b>III. DISEÑO METODOLÓGICO</b>	
3.1. Diseño y tipo de investigación	37
3.2. Áreas donde se realizó la investigación	37
3.3. Diseño metodológico	38
3.4. Técnicas e instrumentos para la recolección de datos	39
<b>IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	
4.1 Resultados	43
4.2 Discusión	56
<b>V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	
5.1. Conclusiones	59
5.2. Recomendaciones	60
<b>Referencias bibliográficas</b>	61
<b>Anexos</b>	65

## RESUMEN

Se realizó el seguimiento de las reacciones adversas medicamentosas (RAM) en pacientes hospitalizados del servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular Periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud en el periodo marzo-mayo de 2013. Se hizo un estudio de tipo observacional, transversal, descriptivo simple, prospectivo en 127 pacientes. Objetivos de trabajo: relacionar polifarmacia y reacciones adversas medicamentosas, identificar RAM según sexo y edad seguido de la identificación de los grupos farmacológicos que produjeron las RAM, así como de los fármacos más comprometidos. La clasificación de las reacciones adversas, según la gravedad y el sistema de órgano afectado. Por último, evaluación de la causalidad de las RAM encontradas.

Los resultados más importantes muestran que la edad y el sexo más afectados fueron los pacientes de 56 a 74 años, los hombres en mayor porcentaje. Los grupos farmacológicos con mayor representatividad son nitratos, estatinas, diurético de asa y AINE, y fármacos más frecuentes fueron isosorbide, atorvastatina, furosemida, metamizol, diclofenaco y paracetamol. Las reacciones moderadas ocuparon el mayor porcentaje, así como las reacciones probables según la evaluación de la causalidad. Los sistemas y órganos más afectados fueron el sistema cardiovascular y el sistema gastrointestinal, con desordenes metabólicos.

**Palabras clave:** reacciones adversas medicamentosas, polifarmacia, farmacovigilancia, seguimiento farmacoterapéutico.

## SUMMARY

Monitoring of adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized patients from the Thoracic Surgery, Heart and Peripheral Vascular HNERM-Essalud in periods from March to May of 2013. Se made an observational study, was conducted cross simple descriptive, prospective in 127 patients. Constituted work objectives: Relate polypharmacy and adverse drug reactions, identify RAM followed by sex and age of the identification of pharmacological groups that produced the RAM and the most committed drugs. The classification of adverse reactions according to severity, affected organ system. Finally make causality assessment of ADRs found. The main results show that age and gender were the most affected patients 56-74 years men being higher percentage. The pharmacological groups most representative are the nitrates, statins, diuretics, NSAIDs and the most commonly used drugs were isosorbide, atorvastatin, furosemide, metamizol, diclofenac, paracetamol; moderate reactions occupied the highest percentage, as well as the likely reactions according to the assessment of causality. The system most affected organ was the cardiovascular system, gastrointestinal system and metabolic disorders.

**Keywords:** adverse drug reactions, polypharmacy, pharmacovigilance, drug therapy monitoring.

## I. EL PROBLEMA

En el presente estudio en pacientes hospitalizados del servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HNERM)-Essalud. Se buscó relacionar la polifarmacia como principal responsable de las reacciones adversas medicamentosas. Se realizó un estudio a pacientes de este servicio durante tres meses, por tener fácil acceso a sus historias clínicas. Se hizo seguimiento farmacoterapéutico utilizando las hojas de reporte de RAM y el algoritmo de la causalidad. Los casos de RAM llaman la atención, por ser un problema de salud pública y a su vez un indicador que puede generar señales de alerta inmediata durante la evolución clínica de los pacientes hospitalizados. También permite identificar claramente aquellos componentes farmacológicos que requieren mayor estudio y/o control de seguimiento, con la finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente.

Las patologías de los pacientes requieren en la indicación farmacoterapéutica del uso de varios grupos farmacológicos, en los cuales están incluidos antibióticos, antihipertensivos, diuréticos, hipoglucemiantes, anticoagulantes, analgésicos, hipolipemiantes, antiulcerosos, ansiolíticos y vitaminas, para enfermedades reincidentes tales como diabetes, obesidad o enfermedades cardiovasculares. Si algunas patologías son concurrentes, esto hará que el paciente utilice varios fármacos a la vez. Estos van ser los principales responsables de alterar sus funciones fisiológicas, lo que va a producir el requerimiento de otros fármacos para normalizar estas modificaciones, llevándoles obligadamente a una polifarmacia.

## 1.1. Planteamiento del problema

Según la OMS, consumir más de tres medicamentos se considera polifarmacia. Esto se ha convertido en un problema de salud pública. En la actualidad se acrecienta esta problemática por el descubrimiento de más fármacos con mejor eficacia terapéutica u otro beneficio mejorado a la anterior molécula<sup>2</sup>.

Es importante no dejar de evaluar y considerar que múltiples son los factores que pueden llevar a un paciente a consumir varios medicamentos concomitantes, por lo que será necesario evaluar aspectos como la capacidad funcional, el estado físico, el sexo, el tipo de enfermedad que padece y sobre todo el riesgo/beneficio ante el suministro de varios medicamentos. En el HNERM-Essalud, la polifarmacia se acrecienta aun más, debido a la diversidad de los contenidos de medicamentos para un mismo diagnóstico, lo que conlleva a una diversidad de los mismos.

En este sentido, la farmacovigilancia contribuirá a dar una solución a esta problemática, al realizar el seguimiento respectivo, para identificar las causas que ocasionan esta práctica no ajena a nuestra realidad, logrando, consecuentemente, disminuir las RAM y la polifarmacia. Es importante rescatar que, al tener las herramientas necesarias para afrontar esta problemática, solo debe darse a conocer a los entes competentes de decisión, para advertir que estamos ante un problema recurrente que va en perjuicio de los beneficiarios de la institución. Además de ello, al disminuir la polifarmacia disminuiría el gasto económico de la institución.

Lo que se pretende con este estudio es ayudar en la elección de la terapia farmacológica y evitar una reacción adversa medicamentosa, racionalizando el uso de los medicamentos aun más. No llegar a una polifarmacia irresponsable que pueda llegar a perjudicar al paciente prolongando su estancia en el hospital, lo cual lleva a un aumento de costos en tratamiento o estadía, entre otros.

### 1.1.1. Formulación del problema

¿Existe relación entre polifarmacia y reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud?

### 1.2. Justificación del problema

La importancia de este estudio es evaluar el grado de relación que existe entre la polifarmacia y las reacciones adversas medicamentosas, para así tomar medidas preventivas y evitar estas RAM tan indeseables y, sobre todo, tan dañinas para la salud de los pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférico, ya que son más propensos a ser afectados por las mismas. Además de ello, disminuir el consumo de medicamentos innecesarios, lo que conlleva a un menor gasto institucional por parte del HNERM-Essalud.

Lo que se debió hacer es tomar medidas preventivas para establecer criterios para la administración de medicamentos sin necesidad de ocasionar algún otro malestar. En tal sentido, este tipo de investigación ayuda a anticipar un problema de salud pública.

Sumado a ello, el estudio proporciona datos estadísticos sobre polifarmacia, reacciones adversas medicamentosas más comunes, edad de los pacientes más afectados, órganos y sistemas más comprometidos. Y todo ayuda a tener una estadística de la realidad que se vive actualmente en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica, para, con ello, establecer programas de prevención primaria. Esto contribuye con el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes hospitalizados. Lo que se pretende es lograr la seguridad del paciente y acortar su estancia en el hospital.

### **1.3. Objetivos**

#### **1.3.1. Objetivo general**

Determinar la relación entre la polifarmacia y las reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del HNERM-Essalud.

#### **1.3.2. Objetivos específicos**

- Determinar si existe polifarmacia en los pacientes.
- Determinar las reacciones adversas medicamentosas en los pacientes con polifarmacia.
- Identificar reacciones adversas medicamentosas según sexo y edad en los pacientes con polifarmacia.
- Identificar los principales grupos terapéuticos y fármacos que producen reacciones adversas medicamentosas en los pacientes con polifarmacia.
- Identificar los órganos y sistemas más afectados por reacciones adversas medicamentosas en los pacientes con polifarmacia.
- Determinar la evaluación de la causalidad de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados.

### **1.4. Hipótesis y variables**

#### **1.4.1. Hipótesis**

• HA: existe relación entre polifarmacia y reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-Essalud entre los meses de marzo y mayo de 2013.

### 1.4.2. Variables

#### Variable independiente

- La polifarmacia.

#### Variable dependiente

- Las reacciones adversas medicamentosas.

#### Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSION	INDICADORES	ESCALA	RANGO
REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS	Todo efecto de un medicamento, que es perjudicial y no deseado, que ocurre a dosis usadas con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico.	RAM	Presencia de al menos alguna reacción adversa medicamentosa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Presencia</li> <li>➤ Ausencia</li> </ul>
		Numero de RAM	Numero de Reacciones adversas medicamentosas presentes en el paciente	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 0 RAM</li> <li>➤ 0 a 1</li> <li>➤ 2 a más RAM</li> </ul>
		Tipo de RAM	Según la gravedad	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Moderada</li> <li>➤ Leve</li> <li>➤ Grave o Severa</li> </ul>
			Según la evaluación de la causalidad	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Condicional</li> <li>➤ Probable</li> <li>➤ Definida</li> <li>➤ Improbable</li> <li>➤ Posible</li> <li>➤ No clasificada</li> </ul>
POLIFARMACIA	Es la administración simultánea de más de tres medicamentos por paciente, la cual puede ser prescrita por uno o varios médicos especialista.	Prevalencia de polifarmacia	# de casos en un momento dado sobre la población total.	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li># casos</li> <li># total</li> </ul>
				Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Con polifarmacia</li> <li>➤ Sin Polifarmacia</li> </ul>

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes de la investigación

#### **Guevara, L. et al. (2011)**

Realizaron un estudio descriptivo transversal en el Policlínico Docente Comunitario José R. León. De un universo de 4813 adultos mayores, se conformó una muestra de 120, utilizando el muestreo probabilístico estratificado, con una selección posterior por sorteo. Se aplicó un cuestionario, se revisaron las historias clínicas familiares e individuales y se realizó el procesamiento estadístico. En el 49,1 % de los encuestados (59) existió polifarmacia, es decir, consumían cuatro o más medicamentos de forma permanente, mientras que en el 50,8 % (60) no se presentó. Partiendo de los resultados obtenidos se puede inferir que entre el 40 % y el 58 % de la población presentan polifarmacia, con un intervalo de confianza del 95 %. El mayor uso de fármacos estuvo presente en 24 pacientes (20 %) con cinco medicamentos. Al relacionar la polifarmacia con la edad, se pudo observar que, de los 59 ancianos que consumían cuatro o más medicamentos, la mayoría pertenecía al subgrupo de 70 a 79 años, lo que representa un 51 %, seguido de los grupos de 80 a 89 años para un 25 %, y, finalmente, un 22 % en las edades de 60 a 69 años. Aunque desde el punto de vista estadístico no existe significación en este aspecto, desde la perspectiva médica sí posee gran importancia, al considerar todas las implicaciones negativas del uso indiscriminado de fármacos en los ancianos, uso que se incrementa en edades más avanzadas. El grupo de analgésicos no opioides y antiinflamatorios no esteroideos, y el grupo de los diuréticos, constituyeron los fármacos de mayor consumo, con un 67,7 % cada uno, seguido de antihipertensivos, sedantes

y ansiolíticos, que representaron un 62,7 %. Entre las enfermedades crónicas y la polifarmacia se establece una relación altamente significativa. De un total de 59 adultos mayores que consumían cuatro o más medicamentos a la vez, es notoria la hipertensión arterial en 34 pacientes (57,6 %), las alteraciones osteomioarticulares con 25 (42,3 %) y los trastornos visuales con 21 (35,5 %). Aquí también influye la asociación de varias enfermedades en un mismo paciente; por ejemplo, se encontró 53 ancianos que, además de padecer de hipertensión arterial, tenían asociadas dos o más enfermedades. Se destacan la asociación de hipertensión arterial con afecciones del sistema osteomioarticular en 18 pacientes (52,9 %), con cardiopatía isquémica en 15 (44,1 %) y con enfermedades psiquiátricas en 9 (26,4 %), lo cual contribuye al uso de varios medicamentos.

En los 59 pacientes en los que se encontró polifarmacia, se detectó la posibilidad de interacciones farmacológicas, producto del consumo de varios medicamentos al mismo tiempo, aunque no se pudo precisar mediante el interrogatorio si en realidad estas interacciones se manifestaron. La unión de antianginosos con antihipertensivos aparece en 14 pacientes (23,7 %); esto puede ocasionar el incremento del efecto hipotensor. En segundo lugar, se encontró la asociación de sedantes más diuréticos en 11 pacientes (18,6 %), lo cual también aumenta el efecto hipotensor. Esta misma reacción se puede producir por el uso simultáneo de antianginosos y aspirina. Esta unión estuvo presente en ocho ancianos, que representan un 13,5 %.

Todo esto condujo a considerar que en la muestra estudiada existió un uso indiscriminado de medicamentos, que puede deberse a múltiples factores, ya que, unida a la pluripatología característica en estas edades, hay una orientación inadecuada del tratamiento, porque los ancianos, frecuentemente, quieren que los síntomas propios del envejecimiento o de las enfermedades asociadas a este sean tratados mediante fármacos, y el médico casi siempre cede a estas expectativas<sup>1</sup>.

**Rodríguez, D. et al. (2010)**

Realizaron una investigación descriptiva y prospectiva, por lo cual se utilizó el método de farmacovigilancia, para caracterizar las notificaciones de sospechas de reacciones adversas medicamentosas en ancianos mayores de 60 años de edad, recibidas en la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Constituyeron objetivos del trabajo la identificación de los grupos farmacológicos que produjeron las reacciones adversas medicamentosas, así como los fármacos más comprometidos, la clasificación de las reacciones adversas según la gravedad, el mecanismo de producción, el sistema de órgano afectado y el grado de imputabilidad. De igual manera, se analizó si la presencia de factores como la polifarmacia y los antecedentes patológicos personales predisponen la aparición de la reacción adversa medicamentosa y su posible prevención. Los resultados más importantes muestran que los grupos farmacológicos con mayor representatividad resultaron los antibacterianos, con 29,8 %; los antihipertensivos, con 23,6 %; y los antiinflamatorios y analgésicos no opioides, con 15,4 %. Los fármacos más frecuentes fueron captopril, penicilina procaínica y nifedipino. El comportamiento con respecto a la gravedad fue el siguiente: el 55,7 % de las reacciones fueron leves, el 41,8 % fueron reacciones moderadas, el 1,8 % fueron graves. El sistema de órgano más afectado fue la piel, y anejos con 23,1 %. En segundo lugar las manifestaciones gastrointestinales, con 19,9 %; y con 17,7 % las alteraciones del sistema nervioso central. La presencia de antecedentes patológicos personales propició en gran medida la aparición de las reacciones adversas medicamentosas, lo que no ocurrió con la polifarmacia. Se pudo haber evitado el 82,3 % del total de las reacciones adversas medicamentosas estudiadas<sup>3</sup>.

**Pimienta, W. et al. (2011)**

Realizaron un estudio descriptivo, observacional y transversal con el objetivo de describir las características del comportamiento de eventos adversos a medicamentos en ancianos atendidos en una Unidad de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tepic, Nayarit. La muestra fue conformada por 248 ancianos en el periodo comprendido de febrero a julio de 2007. Los datos se obtuvieron mediante instrumento de recolección de información, expediente clínico e información aportada por los médicos. Se identificaron 69 eventos adversos a medicamentos. Los grupos farmacológicos más relacionados con los eventos adversos fueron los utilizados en afecciones cardiovasculares (40,5 %), musculoesqueléticas (27,5 %) y endocrinas (10,1 %). El sistema más afectado fue el gastrointestinal. Se comprobó alta frecuencia y características de los eventos adversos similares a los reportados en las revisiones sistemáticas de la literatura médica mundial. La regresión logística multivariada mostró asociación entre evento adverso y polifarmacia, considerada en todo el mundo como un factor de alto riesgo<sup>5</sup>.

**Royal Pharmaceutical Society (2011)**

Los pacientes de multimorbilidad demandan que el cuidado del paciente es altamente complejo, y que a menudo se llega a una polifarmacia, ya que en la actualidad los pacientes consumen un promedio de seis drogas diferentes por día. Las prescripciones erróneamente indicadas llevan a consecuencias potenciales y a una polifarmacia. Se encontró que el 57 % de mujeres de un total de 65 personas en los Estados Unidos toman más de cinco medicamentos con prescripción. Un estudio europeo mostró que el 51 % de pacientes toma más de seis medicamentos prescritos por día. Científicos de la red de German Priscus observaron que esos pacientes se medican con un promedio de seis drogas diferentes por día.

El número de drogas era significativamente más alto en pacientes mayores de 65 años. En el marco de la salud, el Gobierno federal ha señalado que un individuo no debe tomar más de cuatro medicamentos por día, pero, con respecto a enfermedades cardiovasculares, la prescripción de varios fármacos son necesarios clínicamente y explican índices de polifarmacia del 40 % en pacientes con este mal<sup>27</sup>.

#### **Chiang-Hanisko L. *et al.* (2014)**

La polifarmacia es una preocupación importante en el cuidado de los adultos mayores. Las personas con más de 65 años de edad con frecuencia tienen múltiples condiciones médicas y pueden tener cáncer, que requiere de múltiples medicamentos para el tratamiento. El uso de ellos aumenta el riesgo de las interacciones fármaco-fármaco, la falta de adherencia y las reacciones adversas a los medicamentos. La polifarmacia es un término que se refiere a un elevado número de medicamentos prescritos, por lo general cinco o por encima de esa cantidad, o al uso de más medicamentos de los clínicamente justificados. Aunque los medicamentos son un factor importante en la mejora y el mantenimiento de la calidad de vida de los adultos mayores, la polifarmacia aumenta los riesgos de morbilidad y mortalidad, la pérdida de la independencia funcional y una multiplicidad de problemas cognitivos y físicos en esta población. Las enfermeras deben estar familiarizadas con los regímenes de medicamentos, entender los factores principales que afectan a la adhesión y participar en la formación continua para mejorar su capacidad y poder salvaguardar la salud de los pacientes adultos mayores<sup>29</sup>.

**Haile, D. B. et al. (2013)**

Las reacciones adversas a los medicamentos representan la mayor proporción entre las causas de morbilidad y mortalidad en las salas clínicas, y plantean un reto considerable. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue conocer la prevalencia de las reacciones adversas a los medicamentos y los factores que contribuyen a su prevalencia.

Una revisión prospectiva se llevó a cabo en un hospital de tercer nivel de atención en el norte de la India entre agosto de 2010 y mayo de 2011, mientras que los pacientes ingresados en la sala debido a reacciones adversas a los medicamentos eran excluidos. El área donde se recogieron los datos tiene salas cardiovasculares y otros servicios. Se incluyó un total de 1033 sujetos ingresados en el hospital para cualquier tipo de tratamiento, cuyas historias clínicas fueron evaluadas: 167 (16,2 %) experimentaron una o más reacciones adversas a los medicamentos. Los sistemas metabólicos en 49 (24,6 %) fueron los más frecuentemente afectados por reacciones adversas a los medicamentos, seguidos de gastrointestinal, en 45 (22,6 %); hematológica, en 28 (14,1 %); y cutánea, en 21 (10,6 %). Las clases de fármacos más frecuentemente asociados con las reacciones eran antibióticos, en 40 (20,1 %); diuréticos, en 35 (17,6 %); y anticoagulantes, 30 (15,1 %). El número de drogas, la duración de la hospitalización y la cantidad de diagnósticos se identificaron como factores predisponentes importantes para los RAM<sup>30</sup>.

**2.2. Base teórica****2.2.1. Polifarmacia**

Existen varias definiciones. En general, “el uso de tres o cinco fármacos en forma simultánea, la indicación de fármacos innecesarios y la necesidad de indicar un medicamento para suplir los efectos colaterales de otro, son elementos considerados en la definición de polifarmacia. Su presencia conduce a mayor riesgo

de interacciones y RAM”<sup>6</sup>. La polifarmacia también se definen como la utilización de múltiples preparados farmacológicos prescritos o no<sup>31</sup>.

### **Polifarmacia en el adulto mayor**

Los adultos mayores constituyen un grupo poblacional que cada día va en aumento, y son ellos los que mayor medicación y atención médica requieren. Los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento producen modificaciones de la farmacocinética del medicamento; por ende, ellos pueden presentar reacciones adversas a medicamentos e interacciones medicamentosas en potencia. Por ello, los fármacos constituyen la primera fuente de trastornos iatrogénicos en los ancianos, atribuible a que muchas veces se indican a dosis muy elevadas y numéricamente muchos productos a la vez. También se dan frecuentes errores de los ancianos al tomar los productos, ya sea por trastornos de la memoria, de la visión, por la disminución de la destreza manual o por la presentación incorrecta de los preparados. A esto se añade el mal comportamiento de automedicarse, que es otro aspecto que acrecienta la aparición de polifarmacia<sup>2,11,28</sup>.

Los ancianos tienen más probabilidades, en una razón de 2 a 3, de tener una reacción adversa a los fármacos, algo explicable por la disminución marcada de la aclaramiento renal y hepática, por la afectación de la distribución tisular, y por la reducción de los niveles séricos de albúmina, que provoca más droga libre.

La polifarmacia se ha constituido, junto con el delirio, las demencias, las caídas, la inmovilidad y la incontinencia, en uno de los grandes retos a la geriatría de nuestros tiempos, considerándose un problema de salud para el adulto mayor<sup>6,22</sup>.

#### **2.2.2. Reacciones adversas a medicamentos**

La OMS define a las RAM como “cualquier respuesta perjudicial e inesperada a medicamentos administrados a las dosis habituales con fines terapéuticos, profilaxis o diagnóstico”<sup>2</sup>.

Según el formulario británico, “cualquier fármaco puede producir las reacciones adversas indeseadas o inesperadas. La detección, atención rápida de las reacciones adversas son de importancia vital, para asegurar que los medicamentos son usados sin peligro. Los profesionales de atención médica y funcionarios que investigan las muertes por causas súbitas, utilizan la tarjeta amarilla, también llamada hoja de reporte de RAM”<sup>26</sup>. Las RAM figuran entre las diez causas principales de defunción en todo el mundo. No hay medicamentos exentos de riesgos y todos tienen efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser mortales. Las RAM afectan a personas de todos los países del mundo. En algunos casos, los costos asociados a las RAM, con relación a hospitalización, cirugía y pérdida de productividad, sobrepasan el costo de los medicamentos<sup>2</sup>. Al menos el 60 % de las RAM son evitables, y sus causas pueden ser las siguientes:

- Diagnóstico erróneo.
- Prescripción del medicamento equivocado o de una dosis errada del medicamento correcto.
- Trastornos médicos, genéticos o alérgicos subyacentes que pueden provocar una RAM.
- Automedicación con medicamentos que requieren prescripción.
- Incumplimiento del tratamiento prescrito.
- Reacciones con otros medicamentos (incluidos los medicamentos tradicionales) y determinados alimentos.
- Uso de medicamentos de calidad inferior a la norma, cuyos ingredientes y composición no se ajustan a las especificaciones científicas apropiadas, y que pueden resultar ineficaces y a menudo peligrosos.
- Uso de medicamentos falsificados sin ingredientes activos o con ingredientes equivocados, que pueden ser peligrosos y hasta mortales.
- Incluso cuando se evitan las situaciones mencionadas, todos los medicamentos tienen efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser perjudiciales. No se pueden predecir con una certeza absoluta los efectos de ningún tratamiento con medicamentos<sup>2,31</sup>.

## Clasificación de reacciones adversas

**1. Con relación a su mecanismo de producción.** Según Laporte, J. y Espinoza, F.<sup>6,13</sup>, Las reacciones adversas a los medicamentos se producen por mecanismos farmacocinéticos, farmacodinámicos y farmacogenéticos. Entre ellos se tienen los siguientes:

**A. Farmacológicos.** Acciones conocidas, predecibles. Raramente tienen consecuencias que puedan comprometer la vida. Relativamente frecuentes y que guardan relación con la dosis. Por ejemplo, hipomagnesemia por dosis altas de bisacodilo.

**B. Idiosincrática.** Se tiene la llamada “verdadera”, con un comportamiento poblacional conocido en algún subgrupo; y la idiosincrática “alérgica”, dada por fenómenos inmunes<sup>6</sup>. Se presenta en algunos pacientes en forma infrecuente y se define como una sensibilidad peculiar a un producto determinado, motivada por la singular estructura de algún sistema enzimático. En general, se considera que se trata de un fenómeno de base genética y que las respuestas idiosincrásicas se deben a polimorfismo genético<sup>13</sup>.

**C. De efecto a largo plazo.** Debido habitualmente a mecanismos adaptativos, como la tolerancia a benzodiazepinas o la dicinesia tardía a neurolépticos. También los efectos de rebote a largo plazo por suspensión están incluidos dentro de esta clasificación. “La droga retardada efectúa ciertas reacciones (por ejemplo, cánceres, retinopatía de cloroquina y fibrosis retroperitoneal) pueden convertirse en meses manifiestos o los años después de la exposición”<sup>27</sup>.

**D. Efectos de latencia larga.** Se suscita cuando se consume un fármaco en tiempo prolongado, como en los efectos teratogénicos, “cuando un infante nace con una anomalía congénita”<sup>27</sup>.

**E. Efectos colaterales.** Son los inherentes a la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en un momento determinado a su aplicación.

**F. Efectos secundarios.** Son los debidos no a la acción farmacológica principal, sino a la consecuencia de su efecto buscado.

**G. Hipersensibilidad.** Para su producción es necesaria la sensibilización previa del individuo y la mediación de algún mecanismo inmunitario. Por lo tanto, es precisa la noción del contacto previo. Se trata de reacciones de intensidad claramente no relacionadas con la dosis administrada y en general se clasifican en cuatro tipos, según los criterios de Gell y Coombs<sup>13,14,17</sup>.

**Tipo 1:** reacciones de hipersensibilidad inmediata al alérgeno (el medicamento). Interacciona con anticuerpos del IgE, que se encuentran en la superficie de los basófilos y mastocitos. Estos determinan la liberación de mediadores químicos tales como la histamina, la sustancia de reacción lenta de anafilaxia (leucotrienos), las cininas y las prostaglandinas, lo que produce vasodilatación capilar, contracción del músculo liso y edema. Una reacción de tipo 1 puede limitarse a producir eritema y pápulas cutáneas o, por el contrario, resultar en una reacción anafiláctica sistémica con amenaza para la vida del paciente (caracterizada por *shock* y/o broncoconstricción), asma o edema angioneurótico.

**Tipo 2:** consisten en reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células (por ejemplo, glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). Algunos medicamentos, al unirse a las proteínas plasmáticas de la superficie celular, constituyen un antígeno completo contra el cual se forma un anticuerpo. Posteriormente, pueden producirse reacciones antigénicas completas contra lo cual se forma un

anticuerpo. Luego pueden producirse reacciones antígeno-anticuerpo con fijación del complemento, que conducen a la lisis del incolucrado. Ejemplos: anemia hemolítica autoinmune, enfermedad hemolítica del recién nacido, miastenia gravis y pénfigo.

**Tipo 3:** reacciones de complejo inmunológico tóxico. Ocurren cuando complejos antígeno-anticuerpos se depositan en órganos de tejido blanco. Cuando sucede esto, se activa el sistema de complemento y se produce daño tisular mediante la liberación de enzimas lisosomales. Este mecanismo puede producir glomérulo nefritis, enfermedades del colágeno, vasculitis cutánea y lupus eritematoso sistémico.

**Tipo 4:** mediación celular. Resultan de una interacción directa entre un alérgeno (el medicamento) y linfocitos sensibilizados, produciéndose la liberación de linfoquininas. La mayoría de los casos de eczema y dermatitis por contacto son reacciones mediadas por células e hipersensibilidad de tipo tuberculina.

## 2. Con relación a la dosis, según Castro, G. y Molero, D.<sup>16,32</sup>.

**A. Reacciones dosis-dependientes:** son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Por ejemplo, la bradicardia producida por betabloqueantes, la hipoglucemia producida por insulina o la hemorragia gástrica producida por antiinflamatorios no esteroides. Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción farmacológica, como la depresión del sistema nervioso central por sedantes hipnóticos. Este es el tipo de reacción más común (el 75 % de los casos aproximadamente). En estos casos, la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas son directamente proporcionales a la dosis administrada y, por lo tanto, se pueden prevenir y/o tratar mediante un ajuste en la dosis, de acuerdo con la necesidad y la tolerancia del paciente<sup>16,33</sup>.

**B. Reacciones dosis-independientes:** reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrado a las dosis habituales. Estas reacciones representan menos del 25 % de los casos y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Se pueden manifestar como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente al medicamento, debido a variantes farmacogenéticas inmunoalérgicas. Por ejemplo, la hipertermia maligna por anestésicos y las reacciones de hipersensibilidad alérgica. Son difíciles de estudiar en animales de experimentación. Son efectos independientes de la dosis, como la idiosincrasia, la intolerancia, o la alergia. Casi siempre son impredecibles<sup>16,33</sup>.

**3. Con relación a la gravedad,** según la Digemid<sup>16</sup>, se han establecido cuatro categorías:

- **Letales:** acaban directa o indirectamente con la vida del paciente.
- **Graves:** la reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización.
- **Moderadas:** la reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente.
- **Leves:** con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita tratamiento, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente ni prolongan la hospitalización<sup>16</sup>.

**4. Clasificación según Rawlins, Thompson y otros autores<sup>13,17</sup>:**

- **Las reacciones de tipo A** (del inglés *augmented*) serían el resultado de una acción y un efecto farmacológico exagerados. Su aparición está relacionada con dosis o concentraciones plasmáticas elevadas. Son predecibles, reproducibles y, en gran parte, prevenibles<sup>18</sup>.

- **Las reacciones de tipo B** (del inglés *bizarre*) se deben a causas inmunológicas y farmacogenéticas. Su aparición no está relacionada con la dosis y no son predecibles ni reproducibles. Son difícilmente prevenibles salvo que se evite su uso en las poblaciones de mayor riesgo.

Page *et al.*<sup>22</sup> adicionan los siguientes tipos:

- **Las reacciones de tipo C** (del inglés *continuous*) serían las asociadas a tratamientos prolongados, como la discinesia tardía por neurolepticos.
- **Las reacciones de tipo D** (del inglés *delayed*) serían las retardadas, como mutagénesis, inmunotoxicidad, carcinogénesis y teratogénesis.
- **Las reacciones de tipo E** (del inglés *ending of use*), como los síndromes de abstinencia y los efectos del rebote al suprimir bruscamente la medicación.

Edwards y Aronson<sup>23,24</sup> suman un tipo más a esta clasificación:

- **Las reacciones de tipo F.** Algunos autores consignan que la letra F se refiere al término *foreign*, definiendo este tipo de RAM como aquellos efectos causados por agentes ajenos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes).

**Con relación a factores predisponentes de RAM**, según Armijo, J., Laporte, J. y Tognoni, G., no todas las personas tienen la misma predisposición para presentar una reacción adversa medicamentosa. Muchas veces es importante preverlas. En otras ocasiones, puede detectarse algún factor de riesgo que pueda hacer pensar en dicha probabilidad. Dichos factores son tratados en el siguiente punto<sup>9,13</sup>.

## Factores dependientes del fármaco

- Farmacocinética
- Formulación
- Dosis
- Vía de administración
- Velocidad de administración
- Polifarmacia
- Factores dependientes del paciente
- Fisiológicos: edad, sexo, embarazo, desnutrición
- Patológicos: enfermedades concomitantes
- Predisposición alérgica
- Predisposición genética
- Factores dependientes de la gravedad:
  - Serio
  - No serio
  - Grave

### 2.2.3. Farmacovigilancia

Se denomina “farmacovigilancia” a la prevención y detección de los efectos adversos de los medicamentos. La evaluación atenta de los riesgos y beneficios de los medicamentos se aplica en todas las etapas del ciclo de vida de estos, desde antes de su aprobación hasta su uso por los pacientes.

Todo medicamento supone un compromiso entre los beneficios y los posibles perjuicios. Estos pueden reducirse al mínimo asegurando la buena calidad, seguridad y eficacia del medicamento, y su prescripción y uso racionales. A razón de ello nace la farmacovigilancia<sup>2</sup>.

### Importancia de la farmacovigilancia<sup>33</sup>

La llamada “explosión farmacológica” después de la Segunda Guerra Mundial ha permitido grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes conducían rápida e inexorablemente a la muerte o a una grave incapacidad. Este progreso se ha acompañado de accidentes, como la epidemia de focomelia atribuida a la talidomida que se registró en Europa y en otras regiones a principios de la década de los 60. Desde entonces, la preocupación por la seguridad de los medicamentos ha contribuido al desarrollo de métodos adecuados para la evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier tipo de intervención terapéutica, ya sea farmacológica o no<sup>28</sup>.

En los años 30 y 40, con la introducción en la terapéutica de las sulfonamidas y la penicilina se inició la “era de la terapéutica farmacológica”. Desde entonces ya se conocía la posibilidad de que los medicamentos produjeran efectos adversos, ya se habían descrito casos de agranulocitosis producidos por medicamentos, pero fue en esta época cuando ocurrió el primer accidente grave que dio lugar a modificaciones legislativas. En Estados Unidos se comercializó un jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol que ocasionó más de cien muertes. En Francia ocurrió algo similar, con más de cien fallecidos con stalinon, un compuesto orgánico de estaño para tratar forúnculos. Las mayores catástrofes se enfocaban en el problema de la toxicidad de los medicamentos. La aspirina fue usada por 39 años hasta que se descubrió como la principal responsable de hemorragia digestiva por su uso indiscriminado y tiempo prolongado<sup>33</sup>.

La OMS creó al mismo tiempo el Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, tratando de centralizar la información sobre seguridad de los mismos<sup>2</sup>. En el mercado farmacológico mundial y en nuestro país existen medicamentos de valor terapéutico potencial relativo, dudoso-nulo o inaceptable, de acuerdo con la clasificación cualitativa tomada de Laporte *et al.*<sup>2,13</sup>. Estos son comercializados como “sintomáticos” o en forma de combinaciones a dosis fijas irracionales para afecciones respiratorias o digestivas, antiinflamatorios con miorrelajantes, antiinfecciosos con expectorantes, etc.

Estos fármacos han producido en pacientes de nuestra región convulsiones tónico-clónicas, distimia, excitación, insomnio, hipersomnia, hipotermia, alucinaciones, trastornos cardiovasculares, hepatotoxicidad, hemorragia digestiva, urticaria, edema angioneurótico y *shock* anafiláctico fatal. Esto pone en evidencia la necesidad de evaluar globalmente la relación entre los beneficios y los riesgos que se pueden derivar del uso de los medicamentos<sup>2</sup>.

Cuando se intenta utilizar en terapéutica humana un principio activo nuevo, primero debe demostrarse la eficacia y la inocuidad del mismo. Para ello, se hacen investigaciones preclínicas y clínicas. En las investigaciones preclínicas se administra la sustancia en estudio a diferentes animales de experimentación, durante un lapso prolongado, bajo condiciones estandarizadas, y se evalúan posibles daños histopatológicos, fisiológicos, bioquímicos y otros. Si se supera esta etapa, se pasa a la investigación clínica, la cual se ejecuta en humanos y comprende cuatro fases cuidadosamente planeadas. Las tres primeras tienen lugar antes de la comercialización y la cuarta se inicia una vez que el fármaco ha sido aprobado para ser usado en terapéutica. Pero antes se ejecutaron las siguientes fases<sup>33</sup>:

**Fase I:** el fármaco es estudiado en un número reducido de voluntarios sanos, con el objetivo de obtener datos de la farmacocinética y la farmacodinamia. Los participantes están bajo estricto control clínico y en algunos casos ya se pueden detectar efectos indeseables.

**Fase II:** estudia los efectos de la administración del nuevo fármaco en un número reducido de enfermos cuidadosamente seleccionados. Se valoran la acción terapéutica y la dosis óptima, y se evalúan los efectos indeseables que puedan manifestarse. Si son graves o aparecen en un número elevado de pacientes, se suspende el estudio clínico del fármaco.

**Fase III o ensayo clínico controlado:** se realizan estudios más amplios, los pacientes participan en ensayos clínicos controlados prospectivos para evaluar los efectos terapéuticos del fármaco en estudio. También se valoran los efectos adversos. Debido al elevado costo de todo el proceso de desarrollo de una nueva molécula, se estudia un reducido número de pacientes (de 1000 a 4000) y durante un periodo limitado. De este modo, se podrían detectar reacciones adversas que se presentan con una alta frecuencia y que aparecen en periodos de administración del fármaco relativamente cortos. En el ensayo clínico controlado en general se excluyen determinados sectores de la población, como las embarazadas, los niños y los ancianos, que podrían potencialmente recibir el fármaco una vez comercializado. El objetivo final del desarrollo de un nuevo fármaco es obtener la aprobación por las autoridades sanitarias, el registro y la comercialización<sup>33</sup>.

**Fase IV:** una vez que las autoridades regulatorias sanitarias de un país aprueban el nuevo fármaco, este puede ser comercializado. Después de años, pueden descubrirse nuevos efectos terapéuticos, como es el caso de la aspirina en la prevención secundaria del infarto de miocardio. Pero los estudios de fase IV son importantes para la detección precoz de reacciones adversas previamente desconocidas<sup>34</sup>.

### **Sistemas de farmacovigilancia**

Los estudios de farmacovigilancia constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar reacciones adversas y ocasionalmente efectos farmacoterapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento. La detección de reacciones adversas en el periodo de precomercialización tiene el inconveniente de que la población incluida en estos estudios es reducida, si se compara con aquella que efectivamente utilizará el medicamento (varios miles de seres

humanos), por lo que las reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo son más posibles de detectar en las etapas de poscomercialización. Es decir, que la información obtenida en los ensayos clínicos en la fase III no permite predecir lo que pasará en la práctica clínica habitual con respecto a la aparición de reacciones adversas. A pesar de la regulación y las legislaciones modernas sobre medicamentos, pueden ocurrir reacciones graves, que se ponen de manifiesto solo cuando el producto es comercializado y utilizado de manera general<sup>33-34</sup>.

El estudio de la seguridad de los medicamentos, tanto en aspectos cuantitativos como en los cualitativos, plantea problemas metodológicos, éticos y financieros. Hasta hace poco tiempo, los conocimientos sobre reacciones adversas a medicamentos se han basado en gran parte en descripciones anecdóticas de experiencias prácticas publicadas en revistas. Sin embargo, los medicamentos nuevos solo se deberían introducir en terapéutica en una población en que existan sistemas adecuados de seguimiento de su seguridad, como los sistemas nacionales de notificación espontánea de reacciones adversas. El valor de los efectos adversos se puede establecer definitivamente cuando el medicamento es utilizado por un gran número de pacientes en la población general y en la práctica clínica habitual. Con el objeto de investigar el comportamiento del medicamento luego de que su uso es aprobado por la autoridad sanitaria, muchos países han creado sistemas de farmacovigilancia destinados a recoger, analizar y distribuir información acerca de las reacciones adversas, recomendando las medidas que deben adoptarse sobre cualquier efecto perjudicial que ocurra tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica.

Un evento adverso se diferencia de una reacción o efecto adverso en que no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos relatados por los pacientes al médico requieren un exhaustivo interrogatorio, con el objeto de obtener la mayor información posible, la cual permitirá adjudicar causalidad y, con ello, decidir la imputabilidad o la responsabilidad a determinado medicamento

o medicamentos causales del evento adverso. Aplicando los criterios de imputabilidad, se podrá transformar un evento adverso en un efecto adverso. Los estudios de farmacovigilancia consisten básicamente en la identificación de las reacciones adversas, empleando técnicas de análisis poblacional con bases farmacoepidemiológicas para una evaluación permanente del riesgo-beneficio de los medicamentos consumidos por la población. Es decir, recolecta, registra y evalúa sistemáticamente la información respecto a reacciones adversas de los medicamentos, cuando son usados en la etapa poscomercialización por una población en condiciones naturales<sup>27,31</sup>.

La notificación de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, así como la cuantificación de series de pacientes que presentan una patología y una exposición farmacológica previa comunes (patología farmacológica), son los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso. Muchas de estas hipótesis son suficientemente graves o interesantes como para merecer estudios más profundos, para ser clarificadas o refutadas. Estos estudios pueden ser de tipo experimental, farmacológico o epidemiológico. La notificación sistemática de reacciones adversas y su análisis estadístico permanente permitiría generar señales de alerta sobre el comportamiento de los medicamentos en la población de nuestra región. El uso extendido del medicamento establece el alcance definitivo de los riesgos (efectos adversos) y de los beneficios (eficacia terapéutica) en sus diferentes indicaciones terapéuticas, dejando en evidencia la importancia de la farmacovigilancia para controlar el comportamiento del medicamento una vez que ha sido aprobado para su uso por la autoridad sanitaria<sup>33</sup>.

Se ha estimado que cerca del 30 % de todas las hospitalizaciones están relacionadas con el uso de medicamentos (enfermedades no tratadas, inadecuada selección del medicamento, reacciones adversas, incumplimiento, interacciones, uso de fármacos sin una indicación apropiada y sobredosis), situando sus costos entre las cinco primeras causas de morbilidad en el mundo desarrollado. Por otro lado, se conoce que aproximadamente el 4 % de las nuevas entidades químicas

y biológicas que se introducen en el mercado deben ser retiradas después por el descubrimiento de reacciones adversas no conocidas o no bien cuantificadas durante el desarrollo clínico<sup>6</sup>. El intercambio de información a escala mundial sobre los efectos adversos de los medicamentos fortalece la seguridad de estos en cada país, y puede transformarse en decisiones normativas oportunas que salvaguarden la seguridad de los pacientes cuando surgen problemas<sup>2,30</sup>.

### **Farmacovigilancia en el Perú**

La farmacovigilancia es una disciplina de reciente evolución. La OMS, en su informe técnico 425, definió la farmacovigilancia como “la notificación, el registro y la evaluación sistémica de las reacciones adversas a los medicamentos”<sup>13</sup>. Contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, supervisando y evaluando permanentemente sus riesgos. Si bien los medicamentos antes de su comercialización son sometidos a una serie de estudios en animales y en el hombre que definen sus características farmacológicas, existen una serie de efectos adversos infrecuentes, desconocidos, que no pueden evaluarse totalmente hasta su uso general en la práctica médica. El carácter restrictivo del ensayo clínico controlado (ECC) en cuanto a la selección de pacientes hace imposible conocer el efecto de los fármacos sobre determinados pacientes, ya sea con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, embarazadas, niños o ancianos, entre otros<sup>12</sup>.

El Perú está incorporado al sistema internacional de farmacovigilancia de la OMS en el número 67<sup>11,26</sup>. Más adelante, otras instituciones asistenciales de salud (tal es el caso del hospital de la Fuerza Aérea Peruana, Sanidad de las Fuerzas Policiales y del Programa Nacional de Control de Tuberculosis del Ministerio de Salud) contribuyeron al desarrollo de esta actividad<sup>10,15,19</sup>.

En la actualidad, el Perú ya cuenta con la base legal necesaria para establecer y desarrollar la farmacovigilancia (Ley General de Salud 26842 del 23 de diciembre de 1997), lo que permitirá consolidar el trabajo que se viene desarrollando en este campo<sup>17,20</sup>.

La Resolución Directoral 354-99-DG-DIGEMID aprueba el sistema peruano de farmacovigilancia<sup>11,27</sup>. El Ministerio de Salud, a través del organismo regulador de medicamentos (Digemid), tiene la responsabilidad de conducir las acciones de farmacovigilancia en el país<sup>11,26</sup>. La Resolución Ministerial 502-98 SA/DM creó el Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia, grupo técnico asesor de la Digemid encargado de diseñar una propuesta para desarrollar el sistema peruano de farmacovigilancia<sup>11</sup>.

### **Resolución Directoral 813-2000-DG-DIGEMID**

La aplicación de algoritmos según Karch y Lasagna ha demostrado ser útil para unificar criterios. Los factores considerados para determinar la relación de causalidad en las notificaciones de casos o de series de casos de sospecha de reacciones adversas a medicamentos son los siguientes: secuencia temporal adecuada, conocimiento previo, efecto del retiro del medicamento, efecto de reexposición al medicamento sospechoso, existencia de causas alternativas, factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias. Para completar la evaluación se requiere determinar la gravedad de la reacción adversa presentada.

### **Decreto Supremo 023-2005-SA. ROF del Ministerio de Salud-Digemid: objetivo funcional. Artículo 56<sup>25</sup>.**

- Normar, conducir, desarrollar, promover, monitorear, vigilar, supervisar y evaluar el sistema nacional de farmacovigilancia en coordinación con las entidades del sector salud.
- Promover desarrollar y difundir estudios farmacoepidemiológicos
- Evaluar el perfil de seguridad de los medicamentos en ensayos clínicos.
- Participar en la elaboración de normas y procedimientos para la realización de ensayos clínicos en el país, en coordinación con entidades del sector salud.

- Brindar asistencia técnica a las direcciones regionales de salud a escala nacional en asuntos de su conveniencia.

### **Decreto Supremo 013-2014-SA. Dictan disposiciones referidas al sistema peruano de farmacovigilancia y tecnovigilancia**

**Que, el artículo 35°** de la Ley N° 29459, Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios establece que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios conduce el Sistema Peruano de Farmacovigilancia de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios y promueve la realización de los estudios de farmacoepidemiología necesarios para evaluar la seguridad de los medicamentos autorizados; como consecuencia de sus acciones adopta las medidas sanitarias en resguardo de la salud de la población. El Sistema Peruano de Farmacovigilancia incluye la tecnovigilancia de dispositivos médicos y productos sanitarios<sup>17,25</sup>.

**Que, el artículo 144°** del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado con Decreto Supremo N° 016- 2011-SA, dispone que: “La Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, los Órganos Desconcentrados de la Autoridad Nacional de Salud (OD), las Autoridades Regionales de Salud (ARS) a través de las Autoridades de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios de nivel regional (ARM), los profesionales y establecimientos de la salud, deben desarrollar actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión, información y prevención de los riesgos asociados a los productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios”<sup>23,34</sup>.

Que, en ese sentido, resulta necesario dictar disposiciones referidas al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia; De conformidad con lo dispuesto en el numeral 8 del artículo 118° de la Constitución Política del Perú y en la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo; Decreta:

**Artículo 1º.** De los Integrantes del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. El Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios está integrado por:

1. La Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), quien conduce el Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.
2. Los Órganos Desconcentrados de la Autoridad Nacional de Salud (OD).
3. Las Autoridades Regionales de Salud (ARS), a través de las Autoridades de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios de nivel regional (ARM).
4. El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.
5. Los Centros de Referencia Regional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.
6. Los Centros de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.
7. Los titulares de registro sanitario y del certificado de registro sanitario.
8. La Sanidad de las Fuerzas Armadas y de la Policía Nacional del Perú.
9. El Seguro Social de Salud (EsSALUD).
10. Los establecimientos de salud públicos y privados.
11. Los establecimientos farmacéuticos.
12. Los profesionales de la salud.

**Artículo 2º.** De los objetivos del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Son objetivos del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios:

1. Contribuir al cuidado y seguridad de los pacientes en relación al uso de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.
2. Contribuir a la salud pública en relación al uso de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.
3. Promover los estándares respecto a la seguridad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.
4. Contribuir al uso seguro y racional de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, analizando la relación beneficio – riesgo.
5. Minimizar el riesgo asociado al uso de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, mediante la recolección, evaluación y difusión de la información sobre reacciones adversas e incidentes adversos.
6. Contribuir en la evaluación del beneficio y riesgo de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, con la realización de estudios epidemiológicos.

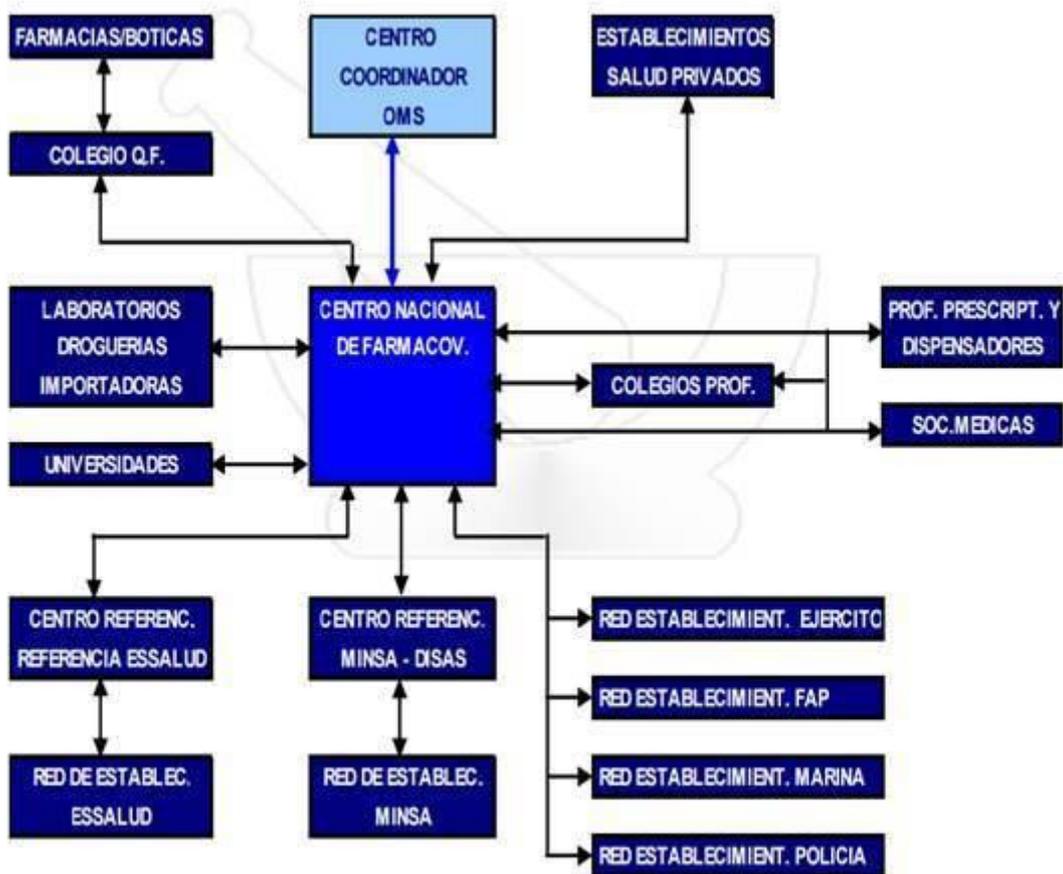
**Artículo 3º.** Del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia a cargo de la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas se ocupará de:

1. Desarrollar acciones para la prevención, detección, registro, notificación, evaluación, verificación e información de los eventos adversos relacionados y ocasionados por los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios que se comercializan y usan en el país, con el fin de determinar su posible causalidad, frecuencia de aparición y gravedad.
2. Coordinar con los demás integrantes del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.
3. Establecer y desarrollar la red de información del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.

**Artículo 4º.** De los Centros de Referencia Regional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia La implementación y conducción de los Centros de Referencia Regional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia corresponde a las Autoridades de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios de nivel Regional (ARM) de las Autoridades Regionales de Salud<sup>34</sup>.

**Artículo 5º.** De los Centros de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia La implementación y conducción, a nivel nacional o regional, de los Centros de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia corresponde a las autoridades del Seguro Social de Salud (Essalud), de las Sanidades de las Fuerzas Armadas y de la Policía Nacional del Perú.

**Artículo 6º.** De la regulación de actividades El Ministerio de Salud, como Autoridad Nacional de Salud (ANS), mediante Resolución Ministerial, queda facultado a regular las demás actividades de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios a desarrollar por los integrantes del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios<sup>25,34</sup>.



### III. DISEÑO METODOLÓGICO

#### 3.1. Diseño y tipo de investigación

##### 3.1.1. Diseño de la investigación

Observacional, transversal, descriptivo simple, prospectivo.

##### 3.1.2. Tipo de investigación

Según el nivel o alcance: investigación descriptiva.

Según la estrategia utilizada: investigación de campo.

Según la tendencia o enfoque: investigación cuantitativa.

Según el propósito u orientación: investigación aplicada.

#### 3.2. Áreas donde se realizó la investigación

- Servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud.
- Área de archivos del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud.

### 3.3. Diseño metodológico

#### 3.3.1. Población

Se tuvo una población de 190 pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del HNERM-Essalud, conformada por pacientes hospitalizados entre los meses de marzo y mayo de 2013.

#### 3.3.2. Muestra

La unidad maestra fue de 127 pacientes que reúnan características principales de la población, teniendo que cumplir con los criterios de inclusión y exclusión. El muestreo fue tipo no probabilístico estratégico por conveniencia o intencional, ya que la población era pequeña y se podía acceder a ella sin restricciones. Basada en el conocimiento y criterio de investigación. La muestra fue constituida por pacientes que ingresan al servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica en los tres meses de estudio.

Fórmula:

$$n = \frac{N \cdot p \cdot q \cdot K^2}{e^2 \cdot (n-1) + k^2 \cdot p \cdot q} = \frac{3.8416 \cdot 190 \cdot 1 \cdot 1}{0.01 \cdot 190 + 3.8416 \cdot 1 \cdot 1} = 127$$

Donde

N = población (190)

K<sup>2</sup> = (1,96)<sup>2</sup> para el 95 % de confianza

p = 1 probabilidad a favor del factor por estudiar

e<sup>2</sup> = (0,1)<sup>2</sup> error admisible

q = 1 probabilidad en contra

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del HNERM-Essalud entre los meses de marzo y mayo de 2013.
- Pacientes que no padecen trastornos cognitivos, responden coherentemente y no tiene problemas con los siguientes aspectos: atención, pensamiento, concentración, emoción y memoria.
- Pacientes con historia clínica antigua con todos los componentes; por ejemplo, recetas médicas.

### **Criterios de exclusión**

- Paciente con diagnóstico de carcinoma
- Enfermedad autoinmune
- Enfermedad neurodegenerativa
- Paciente que esté llevando atención ambulatoria

### **3.3.3 Método**

Consiste en obtener la información que fue proporcionada por el personal médico y de enfermería, quienes reportaron los problemas de reacción adversa de los fármacos en las terapias ya establecidas. Ayudados por las historias clínicas de cada paciente, se constituye un buen material de estudio.

### **3.4. Técnicas e instrumentos para la recolección de datos**

En este caso se realiza la entrevista al personal médico y de enfermería. Esto, sumado a las historias clínicas, brindó la información necesaria de los pacientes hospitalizados.

### 3.4.1. Instrumentos de recolección de datos

El tipo de instrumento que se utilizó para la recolección de datos fue un documento ya establecido por las normas de Essalud

1. Hojas de seguimiento farmacoterapéutico
2. Hojas de reporte de reacciones adversas medicamentosas
3. Formato de evaluación de la causalidad

### 3.4.2. Procedimientos de recolección de datos

Se realiza manual y electrónicamente mediante los programas Microsoft Office Excel y el paquete estadística SSPS versión 20, a través de tablas y gráficos.

Utilizando el programa, se tabularon los datos de edad, sexo, cantidad de medicamentos, número de RAM y la interrelación entre ellas. También se procedió a establecer la relación entre la prevalencia de polifarmacia y las RAM.

Se determinó polifarmacia y reacciones adversas en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del HNERM- Essalud entre los meses de marzo y mayo de 2013. Se utilizó el paquete estadístico de SSPS versión 20 para hallar la significancia estadística en la prueba de chi-cuadrado entre dos variables para comprobar la hipótesis.

- Con la tabla se determina RAM por paciente.
- Significancia estadística.
- Casos de polifarmacia.
- Cantidad de medicamentos tomados por los pacientes.
- Proporción de paciente de muestra en reacción al sexo y la edad.
- Sistemas y órganos más afectados.
- Grupos terapéuticos y fármacos más comunes que producen RAM.

### **Procedimiento estadístico**

Para establecer estadísticamente la influencia de polifarmacia en las RAM en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del HNERM-Essalud, se procedió a contrastar la hipótesis. Se utilizó la prueba de independencias de criterios chi-cuadrado para poder determinar la asociación estadística.

#### **Planteamiento de la hipótesis estadística**

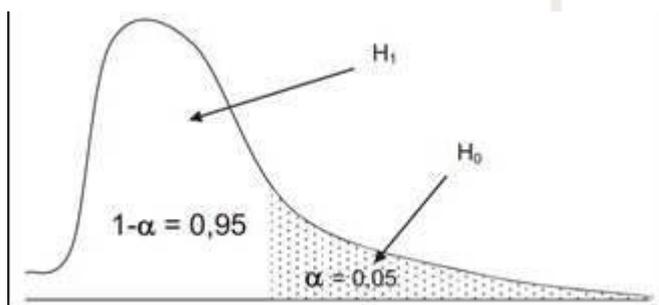
HA: la polifarmacia influye en que los pacientes tengan RAM.

#### **Estimación de confiabilidad y error estándar**

$\alpha = 0,05$

$1 - \alpha = 0,95$

### Representación gráfica



$$X^2 = 40,15 \quad p = 0.00$$

Análisis:

	N°	Con RAM Porcentaje	N°	Sin RAM Porcentaje
Con Polifarmacia	93	73,2%	19	15,0%
Sin Polifarmacia	1	,8%	14	11,0%

$$X^2 = 40,15 \quad p = 0.00$$

$X^2$ = test chi cuadrado  $p$ = nivel de significancia.

## IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Resultados

**Tabla 1. Casos de polifarmacia en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud en el periodo de marzo a mayo de 2013**

	N.º	Porcentaje
Con polifarmacia	112	88,2
Sin polifarmacia	15	11,8
Total	127	100,0

En el periodo en que se desarrolló el presente estudio se evaluaron datos de 127 pacientes, y se detectaron 112 casos de polifarmacia, lo que representa el 88,2 %.

**Gráfico 1**

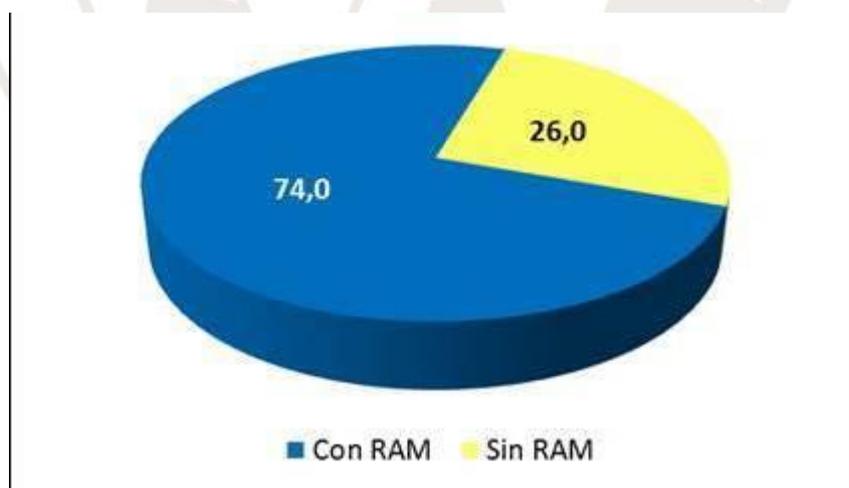


**Tabla 2. Casos de RAM en pacientes con polifarmacia hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud en el periodo de marzo a mayo de 2013**

	N.º Porcentaje	
Con RAM	94	74,0
Sin RAM	33	26,0
Total	127	100,0

En el periodo en que se desarrolló el presente estudio se evaluaron datos de 127 pacientes hospitalizados, y se detectaron 94 pacientes con casos de RAM, lo que representa el 74 %.

**Gráfico 2**

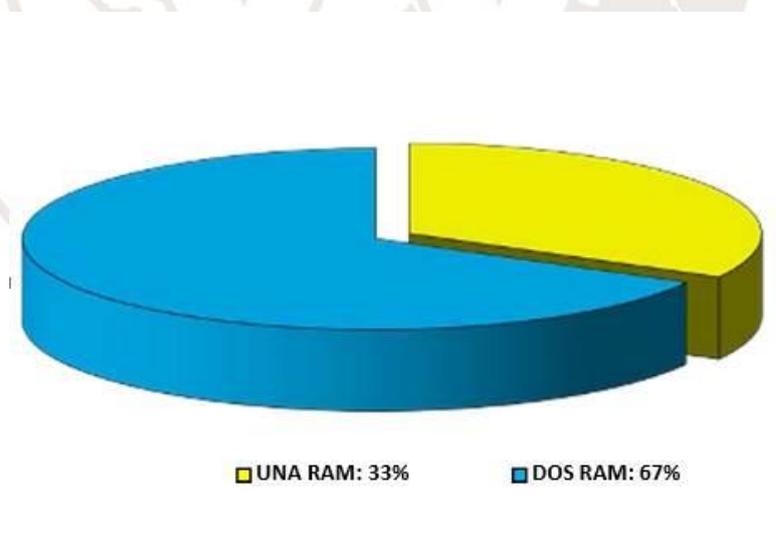


**Tabla 3. Casos de uno o más RAM por pacientes con polifarmacia hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud en el periodo de marzo a mayo de 2013**

Numero de RAM por paciente	Pacientes	%	Total de RAM
Una RAM	31	33 %	31
Dos a más RAM	63	67 %	126
Total	94	100 %	157

De los 94 casos de RAM, el 33 % de los pacientes presentaron una reacción adversa, mientras que el 67 % presentaron más de una reacción adversa a medicamentos.

**Gráfico 3**

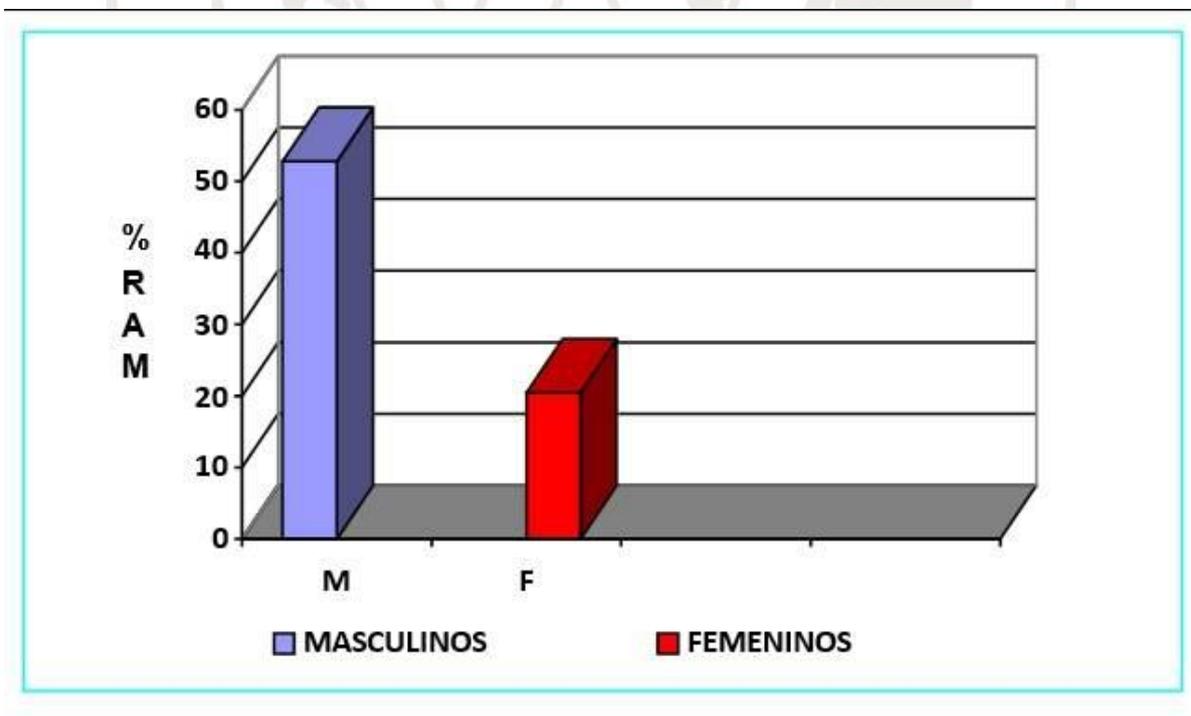


**Tabla 4. Casos de RAM según sexo en pacientes con polifarmacia que están hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud en el periodo de marzo a mayo de 2013**

Sexo	Con polifarmacia			
	Con RAM		Sin RAM	
	N.º	Porcentaje	N.º	Porcentaje
Femenino	26	20,5	12	9,4
Masculino	67	52,8	7	5,5

El 52,8 % de pacientes con polifarmacia y con RAM son del sexo masculino, mientras que el femenino solo representa el 20,5 %.

**Gráfico 4**

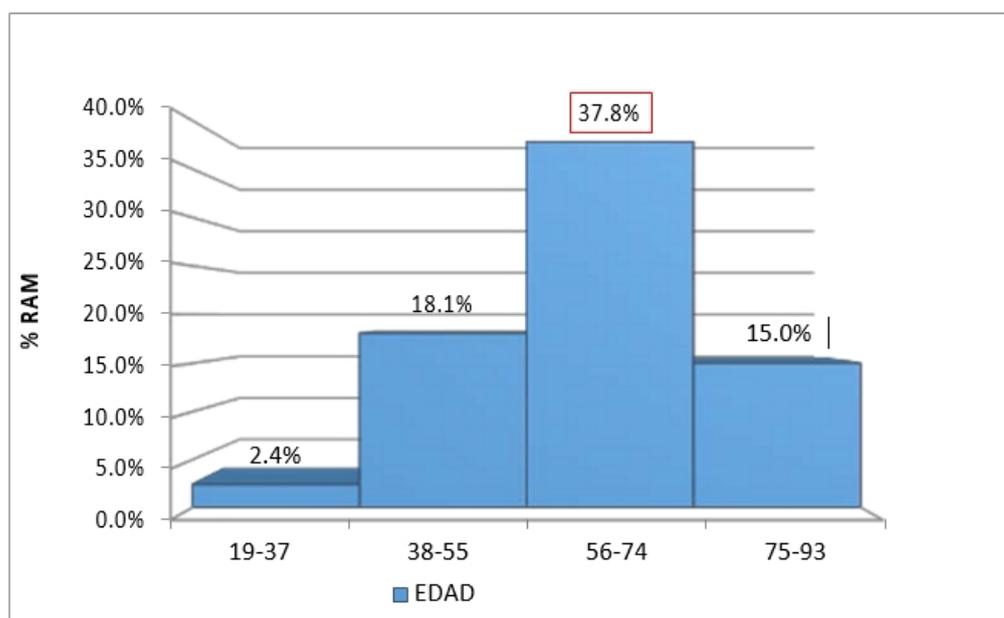


**Tabla 5. Casos de RAM por edad en pacientes con polifarmacia que están hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud en el periodo de marzo a mayo de 2013**

Edades	Con polifarmacia			
	Con RAM		Sin RAM	
	N.º	Porcentaje	N.º	Porcentaje de 19 a
37	3	2,4	2	1,6
De 38 a 55	23	18,1	13	10,2
De 56 a 74 de 75 a más	48	37,8	4	3,1
	19	15,0	0	0,0

Según la edad, los grupos más vulnerables fueron los comprendidos entre 56 y 74 años, con 37,8 %; y entre 38 y 55 años, con 18,1 % de reacciones adversas a medicamentos. Los pacientes de 75 a más años representaron solo el 15 %, y el grupo de menos casos fue el de 19 a 37 años, con 2,4 %.

**Gráfico 5**

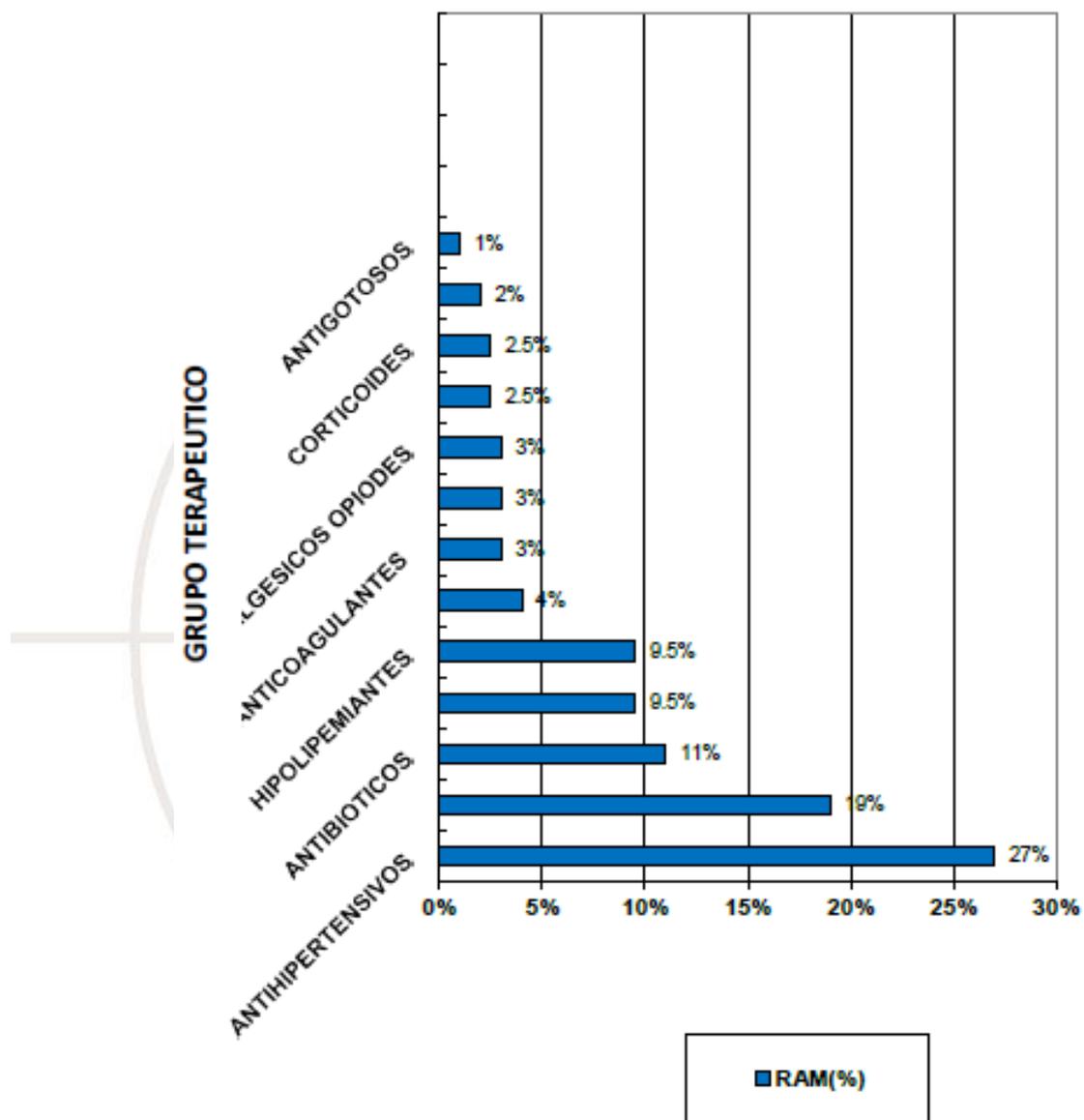


**Tabla 6. Casos de RAM por grupo terapéutico detectados en pacientes con polifarmacia hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud en el periodo de marzo a mayo de 2013**

Grupo terapéutico	Nº	%
Hipolipemiantes	15	9.5%
AINES	29	19%
Antihipertensivos	42	27%
Antibióticos	16	11%
Diuréticos	15	9.5%
Hipoglucemiantes	5	3%
Cardiotónicos	6	4%
Ansiolíticos	2	1%
Analgésicos opioides	5	3%
Anticoagulantes	5	3%
Corticoides	4	2.5%
Broncodilatadores	3	2%
Antiparasitarios	2	1%
Antiulcerosos	1	0.5%
Antigotosos	2	1%
Antimalárico	1	0.5%
Laxantes	4	2.5%
<b>TOTAL</b>	<b>157</b>	<b>100%</b>

Entre los principales grupos terapéuticos implicados estuvieron los antihipertensivos, con 27 %; los AINE, con 19 %; y los antibióticos, con 11 %.

Gráfico 6



**Tabla 7. Fármacos causantes de RAM detectados en pacientes con polifarmacia hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud en el periodo de marzo a mayo de 2013**

Fármaco	Reacción adversa (signos y síntomas)	N° RAM	%
Isosorbide 40mg	Taquicardia	17	11%
Atorvastatina 40mg	Dolor muscular inespecífico	15	9.5%
Furosemida 40mg	Hipokalemia, hipopotasemia	15	9.5%
Metamizol 1g	Hemorragia digestiva alta	10	6.3%
Diclofenaco 75mg	Hemorragia digestiva alta	10	6.3%
Paracetamol 500mg	Daño hepático, insuficiencia renal	9	6%
Captopril 25mg	Hipotensión profunda, tos seca	7	5%
Digoxina 0.25mg	Arritmias, bloqueo cardiaco	6	4%
Nifedipino 10 mg	Hipotensión	6	4%
Ciprofloxacino 200mg,500mg	Convulsiones, daño hepático	5	3.2%
Amlodipino 20mg	Palpitaciones, fatiga	4	2.6%
Bisacodilo 5mg	Hipomagnesemia	4	2.6%
Tramadol 100mg	Estreñimiento, convulsiones	4	2.6%
Insulina NPH.R	Hipoglucemia	4	2.6%
Warfarina 5mg	Hemorragia digestiva, sangrado en encías.	4	2.6%
Prednisona 20mg	Retención de sodio y líquidos, indigestión.	4	2.6%
Imipenem 1.5g	Convulsiones	2	1.3%
Vancomicina 2g	Insuficiencia renal	2	1.3%
Fenoterol	Taquicardias	2	1.3%
Amikacina 500mg	Nefrotoxicidad	2	1.3%
Ceftriaxona 2g	Hepatotoxicidad	2	1.3%
Atenolol 100mg	Hipotensión, bradicardia	2	1.3%
Colchicina 10mg	Caída del cabello, pérdida del apetito	2	1.3%
<b>TOTAL: 39 FARMACOS</b>		<b>157</b>	<b>100%</b>

Entre los principales fármacos implicados estuvieron isosorbide, con 11 %; seguido de atorvastatina y furosemida, con 9,5 %; y metamizol y diclofenaco, con 6,5 %.

**Tabla 8. Distribución por órganos y sistemas afectados por RAM en pacientes con polifarmacia hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud en el periodo de marzo a mayo de 2013**

Órganos y sistemas	N.º %	
Sistema cardiovascular	46	29,5
Sistema gastrointestinal	30	18,5
Desórdenes metabólicos, nutricionales, y electrolitos	29	18
Desórdenes generales del cuerpo	11	7
Sistema hepático y biliar	10	6,3
SNC y SNP	9	5,7
Sistema urinario	8	5,5
Sistema endocrino	5	3,5
Sistema respiratorio	3	2
Piel y anexos	3	2
Sistema hematológico	3	2
TOTAL	157	100

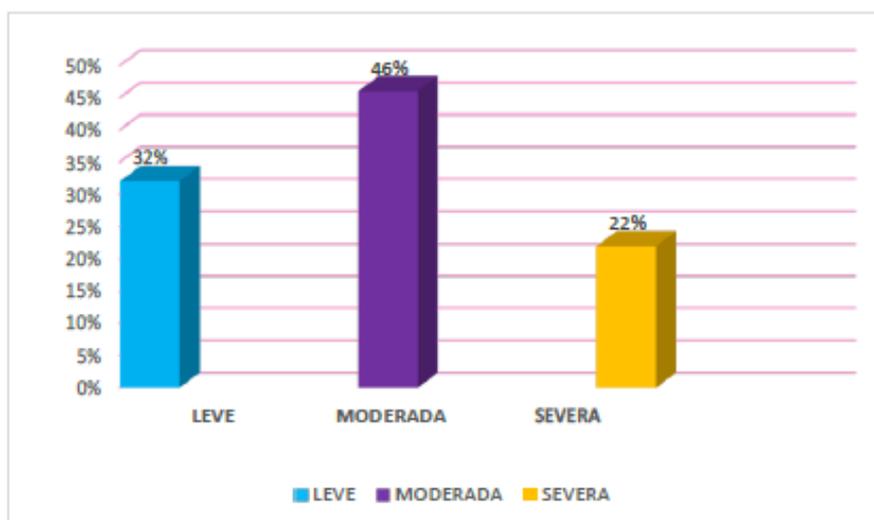
De acuerdo con los órganos y sistemas comprometidos en las reacciones adversas a medicamentos, el sistema más afectado es el cardiovascular, con 29,5 %; seguido del sistema gastrointestinal, con 18,5 %; y de los desórdenes metabólico, nutricional y electrolítico, con 18 %.

**Tabla 9. Casos de RAM según gravedad en pacientes con polifarmacia hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud en el periodo de marzo a mayo de 2013**

Grado de intensidad	Nº	%
Moderada	72	46
Leve	50	32
Grave o severa	35	22
<b>TOTAL</b>	<b>157</b>	<b>100</b>

De acuerdo con la distribución de RAM según gravedad, las reacciones moderadas fueron las que representaron mayor porcentaje, con 46 %; seguidas de las RAM leves, con 32 %; y graves, con 22 %.

**Gráfico 7**



**Tabla 10. Casos de RAM según la evaluación de la causalidad encontrada en los pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud en el periodo de marzo a mayo de 2013**

Clasificación según causalidad	Número de casos de RAM	Porcentaje (%)
Condicional	26	27,65
Probable	46	48,93
Definida	4	4,25
Improbable	11	11,7
Posible	7	7,44
No clasificada	0	0,00
TOTAL	94	100

Según la evaluación de la causalidad, las RAM encontradas fueron 48,93 % de tipo probable y 27 % de tipo condicional.

**Gráfico 8**

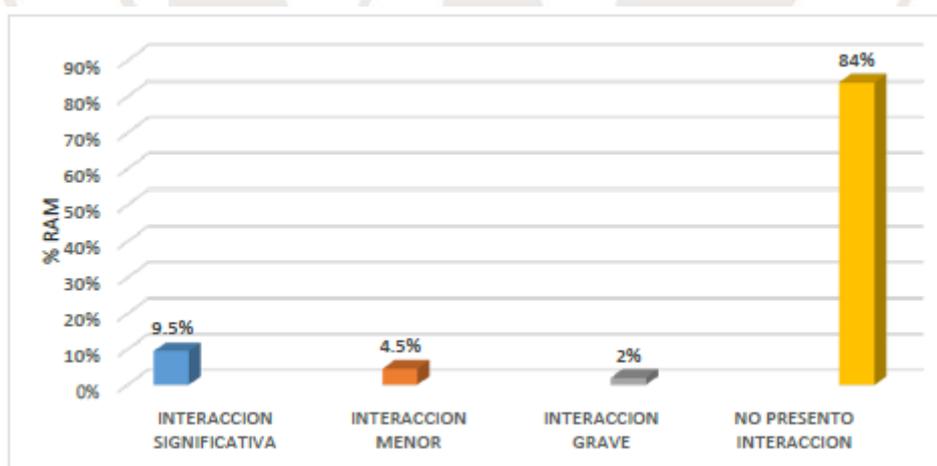


**Tabla 11. Casos de RAM con relación a interacciones medicamentosas en pacientes con polifarmacia hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud en el periodo de marzo a mayo de 2013**

RAM En relación con interacciones medicamentosas	N.º	Porcentaje (%)
Interacción significativa	15	9,5
Interacción menor	7	4,5
Interacción grave	3	2
Total de interacciones	25	16
No presento interacción	132	84
<b>TOTAL</b>	<b>157</b>	<b>100</b>

Según la distribución de RAM con relación a interacciones medicamentosas, se obtuvo un 16 % de interacciones.

**Gráfico 9**

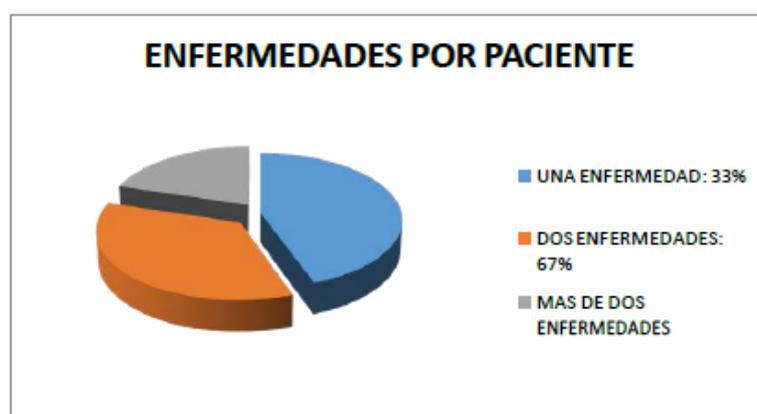


**Tabla 12. Casos de una o más enfermedades por pacientes con polifarmacia hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud en el periodo de marzo a mayo de 2013**

Numero de enfermedades por paciente	Pacientes	%	Total de enfermedades
Una enfermedad	42	44.68	42
Dos enfermedades	33	35.1	66
Más de dos enfermedades	19	20.2	57
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>100%</b>	<b>165</b>

De los 94 casos con RAM, el 44,68 % de los pacientes presentaron una sola enfermedad, mientras que el 35,1 % tuvieron dos enfermedades y el 20,2 % presentó más de dos enfermedades.

**Gráfico 10**



## 4.2. Discusión

En el presente estudio observacional, descriptivo simple, prospectivo y transversal se evaluó la relación entre polifarmacia y reacciones adversas en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del HNERM-Essalud entre los meses de marzo y mayo de 2013. Al establecer estadísticamente la influencia de estas variables, se contrastó la hipótesis afirmativa. Para ello, se aplicó la prueba de independencias de criterios chi-cuadrado y se obtuvo como resultado un 73,2 % de afirmación. Por lo cual, sí existe relación entre polifarmacia y RAM.

Se encontraron 112 pacientes con casos de polifarmacia, lo que representa un 88,2 %. Los artículos publicados no concuerdan con el resultado. En el estudio de Guevara, F. *et al.*<sup>1</sup>, de tipo descriptivo transversal, se encontró que el 49,1 % de los encuestados (59) presentó polifarmacia; es decir, consumían cuatro o más medicamentos de forma permanente<sup>1</sup>. El estudio europeo de Pimienta, W. *et al.*<sup>5</sup> mostró que el 51 % de pacientes toma más de seis medicamentos prescritos por día. Según científicos de la red de German Priscus<sup>27</sup>, con respecto a enfermedades cardiovasculares, la prescripción de varios fármacos es necesaria clínicamente, y explican índices de polifarmacia del 40 % en pacientes con enfermedades cardiovasculares<sup>27</sup>. Estas discrepancias se deben a la diferencia de métodos de estudio y al grupo de pacientes con distintas patologías.

En el presente estudio, se encontró 94 pacientes con casos de RAM, que representan el 74 % de la población, porcentaje mayor en comparación con la literatura de estudios anteriores. Los artículos publicados no concuerdan con el resultado. Tal es el caso del estudio descriptivo, observacional y transversal de Pimienta, W. *et al.*<sup>5</sup>. Con el objetivo de describir las características del comportamiento de eventos adversos a medicamentos en ancianos atendidos, identificaron 69 RAM, lo que corresponde al 27,8 %. Estas diferencias se deben al tipo de servicio: en el servicio de cirugía se encuentran pacientes pre- y posoperación, expuestos a mayor terapia farmacológica.

El estudio de Rodríguez, D. *et al.*<sup>3</sup> sí concuerda con el resultado: obtuvo 82,3 % de RAM en pacientes ancianos con enfermedades crónicas.

En el presente estudio se obtuvieron casos de RAM según sexo y edad en pacientes con polifarmacia hospitalizados. Se encontró que el sexo más afectado fue el masculino, con 52,8 %, en comparación con el femenino, con 20,5 %. Esto se debe a que la mayoría de pacientes en el servicio son hombres. Según la edad, el grupo más vulnerable fue el comprendido entre 56 y 74 años, con 37,8 %. Esto se debe a que los pacientes son, en su mayoría, adultos mayores, que, en comparación con los grupos más jóvenes, sufren enfermedades crónicas y a veces tienen más de dos patologías.

Los principales grupos terapéuticos implicados fueron los antihipertensivos, con 27 %; seguidos de las AINE, con 19 %; los antibióticos, con 11 %; y los hipolipemiantes, con 9,5 %. Entre los principales fármacos implicados estuvieron isosorbide, con 11 %; seguido de atorvastatina, ciprofloxacino y furosemida, con 9,5 %; y metamizol, diclofenaco, con 6,5 %. En comparación con el estudio de Pimienta, W *et al.*<sup>5</sup>, este muestra que los grupos farmacológicos con mayor representatividad resultaron ser los antibacterianos, los antihipertensivos y los antiinflamatorios y analgésicos no opioides; los fármacos más frecuentes fueron captopril, penicilina procaínica y nifedipino. Estas diferencias se deben a la frecuencia en el uso de medicamentos.

De acuerdo con los órganos y sistemas comprometidos en las reacciones adversas a medicamentos, el sistema más afectado es el cardiovascular, con 29,5 %, seguido del sistema gastrointestinal, con 18,5 % y los desórdenes metabólico, nutricional y electrolítico con 18 %, resultado que difiere del estudio realizado por Rodríguez, D. *et al.*<sup>3</sup>, en que el sistema y el órgano más afectado fue la piel y anejos, con 23 %; en segundo lugar, las manifestaciones gastrointestinales con 20 % y el sistema cardiovascular con 13 %. Estas variaciones se deben a tipos de fármacos que se usan con más frecuencia. Según la distribución de RAM con relación a interacciones medicamentosas, se obtuvo 16 %. Los fármacos que se usaron en combinación fueron losartan con captopril, produciendo hipotensión, resultado que no concuerda con el estudio realizado por

Guevara, L. *et al.*<sup>1</sup> quien obtuvo 23,7 % al combinar un antihipertensivo con un antianginoso, incrementando el efecto hipotensor.

De acuerdo con la distribución de RAM según gravedad, las reacciones moderadas fueron las que tuvieron mayor porcentaje, con 46 %; seguidas de las RAM leves, con 32 %, y las severas, con un menor porcentaje de 22 %. En comparación con Rodríguez, D. *et al.*<sup>3</sup>, las reacciones leves fueron 55,7 % y ocuparon el mayor porcentaje, seguidas de las moderadas con 41,8 % y de las graves con 1,8 %. Diferencias muy notorias, ya que se hace el seguimiento farmacoterapéutico constantemente a los pacientes.

La evaluación de la relación de causalidad de una RAM es un punto decisivo. En este estudio no se ha podido determinar niveles plasmáticos y la readministración no fue posible ni ética. De tipo probable, que fue de 48,93 %; de tipo condicional, 27 %. Estos resultados se diferencian del artículo publicado por Rodríguez *et al.*, quien halló 77,8 % de reacción de tipo probable y 14,8 % de tipo posible.

## V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1. Conclusiones

1. Se determinó que la polifarmacia y las RAM se encuentran asociados de forma estadísticamente significativa, con un porcentaje de 73,2 %.
2. Los casos de polifarmacia en los pacientes hospitalizados fueron el 88,2 %.
3. Los casos de RAM en pacientes hospitalizados del servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica fueron de 74 %.
4. Los pacientes del sexo masculino fueron los más afectados por RAM con 52,8 %, seguidos del femenino, con 20,5 %. El grupo de edad más vulnerable fue el comprendido entre 56 y 74 años (37,5 %).
5. Los principales grupos terapéuticos fueron antihipertensivos, con 27 %; AINE, con 19 %; y antibióticos, con 11 %. Entre los principales fármacos implicados estuvieron isosorbide, con 11 %; atorvastatina y furosemida con 9,5 % y metamizol y diclofenaco, con 6,5 %.
6. Entre los órganos y sistemas más afectados estuvieron el sistema cardiovascular, con 29,5 %; el sistema gastrointestinal, 18,5 %; y desórdenes metabólico, nutricional y electrolítico, con 18 %.
7. Según la evaluación de la causalidad, el mayor porcentaje fue RAM de tipo probable, con 48 %. Según la gravedad, las reacciones moderadas fueron las que representaron mayor porcentaje, con 46 %.

## 5.2. Recomendaciones

1. Realizar estudios de farmacovigilancia con la participación del profesional químico farmacéutico en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica del HNERM-Essalud, con el fin de prevenir la aparición de reacciones adversas medicamentosas y polifarmacia.
2. Implementar en el HNERM-Essalud un centro de información del medicamento, cuyas acciones sean coordinadas con las actividades de farmacovigilancia, para proporcionar información completa y actualizada a los profesionales de salud.
3. Promover y coordinar los diferentes recursos de la atención sanitaria desde todas sus perspectivas y ámbitos de actuación, desde médicos, farmacéuticos y enfermeras, pues sería una gran aportación a las necesidades que exige nuestra sociedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guevara, T., Nancy, L., Padilla, N., Hernández, O. (2010). Polifarmacia en el adulto mayor. UCM Dr. Serafín Ruiz de Zárate, Villa Clara. *Rev. Cubana* 1(2) [revista en internet]. [Citado: 11 de mayo de 2013]. Disponible: en <http://scielo.sld.cu/scielo.php>
2. OMS. (2005). Medicamentos: seguridad y reacciones adversas. Nota descriptiva 293. [Internet] [Citado: 1 de febrero de 2014]. Disponible en [mediainquiries@who.int](mailto:mediainquiries@who.int)
3. Rodríguez, R., Jiménez, G., López, G., Fernández, E. y Gonzales, B. (2010). Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. *Revista Ebscom*. [Internet] [Citado: 10 de abril de 2013]. Disponible en [giset@mcd.sld.cu](mailto:giset@mcd.sld.cu)
4. Martínez, C., Pérez, V., Caballo, M. y Viera, L. (2005). Polifarmacia en los adultos mayores. *Rev. Cubana de Medicina Geriátrica Integral*.
5. Pimienta, R., Rosa, M. y Fernández, R. (2011). *Eventos adversos medicamentos en ancianos atendidos en un servicio de medicina familiar en Nayarit* 41(3). [Revista en internet]. [Citado: 9 de junio de 2013]. Disponible: en <http://scielo.sld.cu/scielo.php>
6. Homero, G. (2012). Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. *Revista Medcun Condes* 23(1)31-35. Facultad de medicina, Pontificia Universidad Católica del Perú.
7. Fonseca Reyes, S., Parra Carrillo, J. y Fregoso, A. (2001). Prescripción de antihipertensivos en un centro de atención primaria. *Medicina Interna de México* 17(5).
8. Baster, J., Fernández, M., González, M. y Calero, L. (2005). *Farmacovigilancia en el adulto mayor* 9(2). Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Dirección Provincial de Salud. Correo Científico Médico de Holguín.

9. Armijo, J., Gonzales, M. (2001). *Estudios de seguridad de medicamentos: método para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto* 165. España.
10. Digemid. (2000). *Sistema peruano de farmacovigilancia*. Boletín del Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia. Perú: Autor.
11. Fernández, K. (2002). *Factores asociados a las reacciones adversas dermatológicas en el HNGAI, julio-setiembre de 2001* (tesis para optar al título profesional de químico farmacéutico). Huancayo, Perú.
12. Fobelo, M. (1999). Utilización racional de antibióticos. *Farmacia Hospitalaria* 23(6). Ebscom [Internet] [Citado: 10 de abril de 2013] Disponible en <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis>
13. Laporte, J. y Tognoni, G. (2009). *Principios de epidemiología del medicamento* (2.<sup>a</sup> ed.). Ediciones Científicas y Técnicas. [Citado: 1 de abril de 2013]. Disponible en <http://www.icf.uab.es/pem/cap1.asp>
14. Meyboom, R., Linqvist, M. y Egberts, A. (2000). An ABC of Drug-Related Problems. *Drug Safety* 22: 415-423. [Internet] [Citado: 1 de octubre de 2014]. Disponible en [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](http://www.drugs.com/drug_interactions.html)
15. Minsa. Resolución Directoral 354-99-DG-DIGEMID del 22 de abril de 1999: aprueban el sistema peruano de farmacovigilancia. Perú. Disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/normatividad/RD81300>
16. Molero, D. (2000). *Estudios de monitorización o farmacovigilancia en el HNGAI*. Lima: Departamento de Garantía de Calidad. Servicio de Farmacovigilancia.
17. OPS-OMS. (2011). *El monitoreo de la seguridad de los productos medicinales y guía para la instalación y funcionamiento de centros de farmacovigilancia*. Uppsala, Suecia: Monitoring Centre.
18. Portoles, A., Vargas, E. y Moreno, A. (2008). Mecanismos de producción de las reacciones adversas a medicamentos. *Medicine* 7(130): 6145.

19. Rivera, E. (2009). *Reacciones adversas medicamentosas en el servicio de emergencia del Hospital PNP Augusto B. Leguía, julio 2000-junio 2001* (tesis para optar el título de químico farmacéutico especialista en farmacia clínica). Lima: UNMSM,
20. Hevia, J. y Sánchez, L. (2001). *Reacciones adversas a medicamentos en un servicio de urgencias hospitalario*. Segunda Jornada de Farmacovigilancia. Zaragoza, España.
21. Sáenz, V. y Clemente, Y. (2011). *Incidencia de reacciones adversas a antibacterianos durante la profilaxis y tratamiento en pacientes del servicio de cirugía general del HNGAI, enero-marzo 2001* (tesis para optar el título profesional de químico farmacéutico). Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM.
22. Page, C. (2009). *Seguridad farmacológica y farmacovigilancia. Farmacología Integrada*. España: Harcourt.
23. Pérez, A. (2011). *Farmacovigilancia seguridad en el uso de medicamentos*. Curso-taller "Farmacia asistencial y gestión estratégica. Colegio Químico Farmacéutico Departamental de Lima.
24. Edwards, I. y Aronson, J. (2000). Adverse drug reaction: definitions, diagnosis and managment. *Lancet* 356: 1255-1259.
25. Ministerio de Salud. (Diciembre de 2011). Ley general de salud; reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos y afines. [Internet] [Citado: 24 de octubre de 2013]. Disponible en <http://www.minsa.gob.pe/infodigemid>
26. Espinoza, B. y Martínez, S. (2010). *Factores asociados a la polifarmacia en pacientes de consulta externa de un hospital de segundo nivel*. Facultad de Estudios Superiores, Zaragoza. [Internet] [Citado: 10 de noviembre de 2013]. Disponible en [beatriz@avantel.net](mailto:beatriz@avantel.net)
27. Royal Pharmaceutical Society. (2011). *Adverse reactions to drugs British National Formulary*. Edit.bng.org.  
Disponible en [www.dvla.gov.uk/medical.aspx](http://www.dvla.gov.uk/medical.aspx)

28. Bello, N. y Tello, M. (2011). *Polifarmacia y reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados de la clínica geriátrica del ejército durante los meses de junio y julio de 2010*. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener, EAP de Farmacia.
29. Chiang-Hanisko, L., Tan, J. Y. y Chiang, L.C. (2014). Polypharmacy issues in older adults. *PubMed* 104. China [Internet]. [Citado: 9 de setiembre de 2014]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
30. Haile, D. B., Ayen, W.Y. y Tiwari, P. (2013). Prevalence and assessment of factors contributing to adverse drug reactions in wards of a tertiary care hospital. India. *PUBMED* 23(1):39-48. [Internet] [Citado: 30 de setiembre de 2014]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Haile>
31. Espinoza, F. y Santiago, B. (2005). *Factores asociados a la polifarmacia en pacientes de consulta externa de un hospital de segundo nivel*. *Zaragoza* 6(4): 105-108.
32. Castro, G. (2013). Dose-dependent transitions in mechanisms of toxicity and risk assessment in toxicology, *Acta Bioquím Clín Latinoam Argentina* 47 (3): 561-85. Disponible en <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v47n3/v47n3a10>
33. Valcesia, M. (2013). *Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos*. Argentina: Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina. Cátedra de Farmacología.
34. Digemid. (2014). Dictan disposiciones referidas al sistema peruano de farmacovigilancia y tecnovigilancia. Decreto Supremo 013-2014-SA. Perú. Disponible en [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Norma-tivida/2014/DS\\_013-2014.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Norma-tivida/2014/DS_013-2014.pdf)



**FORMATO DE EVOLUCION SOAP**

HOSPITAL .....		FARMACIA CLINICA		SERVICIO DE FARMACIA	
PACIENTE .....		EDAD :	SEXO :		
SERVICIO :		CAMA :	I.H.C :	PESO :	
DIAGNOSTICO DE INGRESO :					
<b>IDENTIFICACION DE PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS:</b>					
1.-				R	P
2.-				R	P
3.-				R	P
4.-				R	P
5.-				R	P
<b>PROBLEMA</b>			<b>FECHA</b>		
S					
O					
A					
P					
<b>EVALUADOR</b>					
S					
O					
A					
P					
<b>EVALUADOR</b>					
<b>PROBLEMA</b>			<b>FECHA</b>		
S					
O					
A					
P					
<b>EVALUADOR</b>					

### FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE RAM

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE Chile N° DE REGISTRO

Teléfono del Comité Local de Farmacovigilancia de Chile: \_\_\_\_\_

E-mail del Comité Local de Farmacovigilancia de Chile: \_\_\_\_\_

#### REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

CONFIDENCIAL

---

**DATOS DEL PACIENTE**

EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO:  M  F PESO: \_\_\_\_\_ N° DE DOCUMENTO: \_\_\_\_\_

CENTRO ASISTENCIAL: \_\_\_\_\_ SERVICIO: \_\_\_\_\_ N° CAMA: \_\_\_\_\_

RIC (RESUMEN INICIAL) \_\_\_\_\_ CONSULTA: \_\_\_\_\_

PROFESIONAL DE LA SALUD QUE NOTIFICA FECHA: \_\_\_\_\_

MÉDICO  ODONTÓLOGO  FARMACÉUTICO  ENFERMERA  OTRO: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_ N° COLEGIO PROF.: \_\_\_\_\_

SERVICIO: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

TELÉFONO: \_\_\_\_\_ ANEXO: \_\_\_\_\_

**MEDICAMENTO(S) SUSPECTO(S)**

NOMBRE		LEFORMA-	LOTE	DOSIS	INTER-	VIA	FECHA	FECHA	FECHA	INDICACIÓN
GENÉRICO (DCI)	MARCA	TORO			VIALE	COM	INICIO	SUSPENSIÓN	RENIDO	TERAPÉUTICA

**REACCIÓN(ES) ADVERSA(S) SUSPECTADA(S)**

REACCIÓN ADVERSA	FECHA INICIO	FECHA FINAL

**EVOLUCIÓN DE RAM**

- REACCIÓN POR **DECOMPOSICIÓN**.....
- RECUPERADO.....
- PRODUJO INCAPACIDAD PERMANENTE.....
- SI UN NO SE RECUPERÓ.....
- REQUIRIÓ HOSPITALIZACIÓN.....
- PROLONGÓ HOSPITALIZACIÓN.....
- MUERTE POR RAM.....
- DESCONOCIDO.....
- OTRO: .....

**TRATAMIENTO DE LA RAM:** .....

**OTROS MEDICAMENTOS O PRODUCTOS AFINES UTILIZADOS (Incluido en los últimos 3 meses)**

NOMBRE		DOSIS	INTER-	VIA	FECHA	FECHA	INDICACIÓN
GENÉRICO (DCI)	MARCA		VIALE	COM	INICIO	SUSPENSIÓN	TERAPÉUTICA

**OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES:**

ANTECEDENTES: \_\_\_\_\_

ALERGIA:  ALERGIAS:  EMBARAZO:  ALERGIAS: \_\_\_\_\_

HABITOS NOBIS: \_\_\_\_\_

**EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE LA RAM**

EXAMENES AUXILIARES (INFORMAR): \_\_\_\_\_

a.- SECUENCIA TEMPORAL	
b.- CONOCIMIENTO PREVIO	
<b>EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD</b>	
c.- EFECTO DE REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SUSPECHOSO	
d.- EFECTO DE REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SUSPECHOSO	
e.- EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS	
<b>DE LA RAM</b>	
f.- FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN RELACIÓN DE CAUSALIDAD	
g.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	

\_\_\_\_\_

**MEDICAMENTO**

**SOSPECHOSO:**

* RAM MEJORA.....	<input type="checkbox"/>
* RAM NO MEJORA.....	<input type="checkbox"/>
* MEDICAMENTO NO RETIRADO, RAM MEJORA.....	<input type="checkbox"/>
* NO HAY INFORMACIÓN.....	<input type="checkbox"/>
* MUERTE O EFECTO IRREVERSIBLE.....	<input type="checkbox"/>
* MEDICAMENTO NO RETIRADO, TOLERANCIA AL EFECTO.....	<input type="checkbox"/>
* MEDICAMENTO NO RETIRADO, RAM MEJORA C/TRATAMIENTO.....	<input type="checkbox"/>

**RAM:** .....

**CRITERIOS DE EVALUACIÓN:**

**PUNTAJE** \_\_\_\_\_

**Información Complementaria para la Evaluación de la RAM**  
(a ser llenado por el responsable de Farmacovigilancia)

CLASIFICACIÓN DE RAM (Según indicativo)							
1. ATC	Grupo Farmacológico	2.RAM	3.OMS	Órganos y sistemas	4.Causalidad	5. Gravedad	6.Tipo
Según ATC	Según OMS	Según Causalidad		Según Gravedad	Según tipo		
Clasificación Anatómico terapéutica	Clasificación Órganos y sistemas	No clasifica		No serio	Reacción Tipo A	Aumentada y dosis dependiente	
		Improbable		Serio	Reacción de tipo B	Desconocida o Dosis Independiente	
		Condicional		Grave	Reacción de tipo C	Por tratamiento prolongado	
		Posible			Reacción tipo D	Carcinogénesis o teratogénesis	
		Probable			Reacción tipo E	Por suspensión brusca	
		Definida			Reacción tipo F	Falla terapéutica	

### Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM:

#### A) Secuencia temporal:

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica asignando la siguiente puntuación según los casos:

1. Administración del medicamento antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción de fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.

#### COMPATIBLE (+2)

2. Administración del medicamento anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico, Ejemplo: aplasia medular que aparezca 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis.

#### COMPATIBLE PERO NO COHERENTE (+1)

3. No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal.

#### NO HAY INFORMACIÓN (0)

4. Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej. Una neoplasia o una cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento.

#### INCOMPATIBLE (-1)

5. La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, etc.). En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad <retirada> y <reexposición> se valorarán invirtiendo el sentido de

las frases: la retirada se entenderá como readministración del medicamento y la reexposición como retirada tras la readministración.

RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO ( +2 )

**B) Conocimiento previo:**

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. A título orientativo, sería conocida una reacción que fuera reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: Martindale, Meyler's SED y SEPAS posteriores, Ficha técnica y prospecto dirigido al médico, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar.

RAM BIEN CONOCIDA (+2)

2. Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento.

RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES (+1)

3. Relación medicamento - reacción no conocida.

RAM DESCONOCIDA (0)

4. Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento - reacción.

EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACIÓN (-1)

**C) Efecto del retiro del medicamento:**

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única.

LA RAM MEJORA (+2)

2. La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles (ver numeral 6).

LA RAM NO MEJORA (-2)

3. El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora.

NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA (+1)

4. No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver puntuación 7.

NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y RAM MEJORA (-2)

5. En la tarjeta de notificación no hay información respecto al retiro del medicamento.

NO HAY INFORMACIÓN (0)

6. El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los medicamentos durante la gestación.

RAM MORTAL O IRREVERSIBLE (0)

7. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia.

EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA (+1)

8. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma.

EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO (+1)

#### D) Efecto de re exposición al medicamento sospechoso:

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso.

POSITIVA: APARECE LA RAM (+3)

2. Negativa, cuando no aparece el efecto indeseable.

NEGATIVA: NO APARECE LA RAM (-1)

3. No ha habido re-exposición o la notificación no contiene información al respecto.

NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACIÓN INSUFICIENTE (0)

4. El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluiría los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes.

RAM MORTAL O IRREVERSIBLE (0)

5. Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado.

REACCIÓN PREVIA SIMILAR (+1)

#### **E) Existencia de causas alternativas:**

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado.

EXPLICACIÓN ALTERNATIVA MÁS VEROSÍMIL (-3)

2. La posible reacción causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y medicamento.

EXPLICACIÓN ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSÍMIL (-1)

3. No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar.

NO HAY INFORMACIÓN PARA ESTABLECER UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA (0)

4. Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa.

NO HAY INFORMACIÓN SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA (+1)

#### **F) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad:**

#### **G) Exploraciones complementarias:**

(Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.) (+1)

Para evaluar la gravedad de una RAM siempre se debe tener en cuenta la intensidad y duración de la misma, así como el contexto general en el que se produce.

**H) Gravedad:**

1. **NO SERIO:** Manifestaciones clínicas poco significativas de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.

2. **SERIO:** Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.

3. **GRAVE:** Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

La puntuación total respecto de las categorías de probabilidad se establece de acuerdo a las cinco categorías siguientes:

NO CLASIFICADA:	Falta		información
IMPROBABLE:	<	=	0
CONDICIONAL:	1	-	3
POSIBLE:	4	-	5
PROBABLE:	6	-	7
DEFINIDA:	>	=	8
GRAVEDAD:	No serio – Serio – Grave		

## HISTORIA DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

La historia de este hospital se inició el 3 de noviembre de 1958 durante el segundo mandato del presidente Manuel Prado y Ugarteche: el año pasado cumplió 50 años de vida. Cuando se fundó, el Hospital del Empleado tenía un personal de 167 médicos y enfermeras. Su primer director fue el médico Guillermo Kaelin, cuyo nombre ahora lleva el auditorio del nosocomio. ¿Cómo y cuándo el cambio de nombre? En 1973, el Hospital del Empleado pasó a llamarse Edgardo Rebagliati Martins, en reconocimiento al periodista y abogado que logró crear el Seguro Social de Salud del Empleado. Fue ministro de Salud Pública y Asistencia Social; no logró ver culminado su gran proyecto pues falleció en 1957. En 2008, el hospital fue declarado "Patrimonio Arquitectónico de la Seguridad Social del Perú".

A principios de 1935, el doctor Edgardo Rebagliati, especialista en derecho laboral, fue encargado por el general Benavides para que hiciera un estudio integral de los diversos sistemas de Seguro Social que existían en el mundo, con incidencia especial en los aspectos asistenciales y de financiamiento, con el fin de optar fórmulas que descartaran los factores que habían hecho fracasar la valiosa conquista social en otros países. Terminado el trabajo preparatorio, el 12 de agosto de 1936, se promulgó la ley N° 8433 que establecía el Seguro Social Obrero para cubrir riesgos de enfermedad, maternidad, invalidez, vejez y muerte. Se procedió, luego, a la instalación de las oficinas de la Caja Nacional del Seguro Social con sus organismos administrativos y servicios técnicos, estadística, inspección, control y contabilidad, así como los de dirección médica general y de los departamentos médicos de maternidad y lactancia, tuberculosis, paludismo, estadística de la natalidad, morbilidad y mortalidad obrera, central de farmacia y laboratorio. El Seguro Social Obrero se convertía, así, en una realidad de alto contenido de justicia social. Luego, en los años 50, el doctor Rebagliati, al mando de un grupo de destacados especialistas en derecho laboral, implementaría el Seguro Social del Empleado.



**HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS**