



**Universidad
Norbert Wiener**

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÌMICA
Escuela Académico Profesional de Farmacia y
Bioquímica

FACTORES QUE PREDISPONEN RAM POR
ASOCIACIÓN SULFAMETOXAZOL / TRIMETOPRIMA /
GUAIFENESINA EN SUSPENSIÓN ORAL EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS, ADQUIRIDOS EN
ESTABLECIMIENTOS FARMACÉUTICOS DE LIMA
METROPOLITANA. AGOSTO 2020

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO

Presentado por:

AUTORES: MARTÍNEZ QUISPE, TEODOMIRA

CODIGO ORCID: 0000-0001-9537-3528

TORRES DE LA CRUZ, FERNANDO NESTOR

CODIGO ORCID: 0000-0003-4169-2667

Lima – Perú

2020

Tesis

Factores que predisponen RAM por Asociación Sulfametoxazol /
Trimetoprima / Guaifenesina en suspensión oral en pacientes
pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de
Lima Metropolitana. Agosto 2020.

Asesor

Parreño Tipian, Juan Manuel

Código ORCID: 0000-0003-3401-9140

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a Dios por ser el inspirador y darme fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

A mi madre quien, ha sido un pilar fundamental en mi formación como profesional, por brindarme la confianza, consejos, oportunidad y recursos para lograrlo.

A mi hermana por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento, gracias.

Br. Martínez Quispe Teodomira

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a Dios, por la misericordia con que guía mi vida.

A mis Padres, por su fortaleza y paciencia con las cuales me mostraron el camino correcto.

A mis maestros por todas sus enseñanzas y conocimientos que inspiran mi desarrollo profesional

A mi esposa, por su amor y compañía, gracias por ser artífice de mis logros.

A todos, los llevo en mi corazón y mente.

Br. Torres De La Cruz Fernando

AGRADECIMIENTOS

Nuestro más sincero agradecimiento a la Escuela de Farmacia y Bioquímica, a cada uno de los docentes, quienes con su apoyo y enseñanzas constituyen la base de nuestra vida profesional.

Agradecemos también al Dr. Q.F. Juan Manuel Parreño Tipian, por sus aportes en la realización de esta tesis, sin sus conocimientos y guía hubiera sido difícil concluir este proyecto.

A todas las personas que nos brindaron el apoyo y las facilidades para la obtención de los datos, el procesamiento de estos y el desarrollo final de este trabajo de investigación.

A todos, gracias.

Br. Martínez Quispe Teodomira

Br. Torres De La Cruz Fernando

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
Índice de Tablas	iii
Índice de Figuras	iv
Resumen	v
Abstract	vi
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I: EL PROBLEMA	3
1.1 Planteamiento del problema	3
1.2 Formulación del problema	4
1.2.1 Problema general	4
1.2.2 Problema específico	4
1.3 Objetivos de la investigación	5
1.3.1 Objetivo general	5
1.3.2 Objetivos específicos	5
1.4 Justificación de la investigación	6
1.4.1 Teórica	6
1.4.2 Metodológico	7
1.4.3 Práctica	7
1.5 Limitaciones de la investigación	7
CAPITULO II: MARCO TEORICO	8
2.1 Antecedentes de la investigación	8
2.2 Bases Teóricas	12
2.3 Formulación de hipótesis	27
2.3.1 Hipótesis general	27
2.3.2 Hipótesis específicas	27
CAPITULO III: METODOLOGIA	28
3.1. Método de investigación	28
3.2. Enfoque investigativo	28

3.3. tipo de investigación	28
3.4. Diseño de la investigación	28
3.5. Población, muestra y muestreo	28
3.6. Variables y operacionalización	30
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	32
3.7.1. Técnica de recolección de datos	32
3.7.2. Descripción de instrumentos	33
3.7.3. Validación de instrumentos	33
3.8. Procesamiento y análisis de datos	34
3.9. Aspectos éticos	35
CAPITULO IV: PRESENTACION Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS	36
4.1. Resultados	36
4.1.1. Análisis descriptivo de resultados	36
4.1.2. Prueba de hipótesis	48
4.1.3. Discusión de resultados	51
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	54
5.1. Conclusiones	54
5.2. Recomendaciones	55
REFERENCIAS	56
ANEXOS	63
Anexo 1: Matriz de consistencia	
Anexo 2: Instrumento: cuestionario basal	
Anexo 3: Instrumento: cuestionario inicial	
Anexo 4: Instrumento: cuestionario de registro de Factores Predisponentes y RAM	
Anexo 5: Validez del Instrumento	
Anexo 4: Formato de consentimiento informado	
Anexo 6: Carta de aprobación de la institución	
Anexo 7: Flujograma de los procesos y etapas del estudio	
Anexo 8: Instructivo de evaluación de causalidad	
Anexo 9: Evaluación de causalidad 1	
Anexo 10: Evaluación de causalidad 2	
Anexo 11: Evidencias de trabajo en campo	

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Distribución comparativa en edad, sexo y raza de los pacientes encuestados que completaron el estudio y pacientes retirados del estudio	37
Tabla 2. Reacción Adversa en pacientes expuestos a la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral	38
Tabla 3. Características de RAM según Órganos y Sistemas afectados	39
Tabla 4. Relación entre género, raza, y edad con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento	40
Tabla 5. Relación entre antecedentes de alergias con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento	41
Tabla 6. Relación entre dosis del tratamiento con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento	42
Tabla 7. Relación entre medicación concomitante con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento	43
Tabla 8. Relación entre enfermedad concomitante con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento	44
Tabla 9. Relación entre el factor de riesgo dosis de administración con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento	45
Tabla 10. Relación entre el factor de riesgo forma de administración con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento	46
Tabla 11. Relación entre el factor de riesgo conservación del medicamento con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento	47
Tabla 12. Factores predisponentes que resultaron con p-valor significativo a la prueba de independencia del chi cuadrado para determinar relación con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento	48

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Reacción Adversa en pacientes expuestos a la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral	36

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como **objetivo** determinar los factores que predisponen a reacciones adversas medicamentosas por el uso de la asociación Sulfametoxazol /Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020.

Método: El estudio comprendió encuestas a 422 padres de familia que con prescripción médica para sus hijos adquirieron Sulfametoxazol /Trimetoprima/ Guaifenesina en suspensión oral en oficinas farmacéuticas. **Resultados:** Se consideraron 385 encuestas considerando los criterios de inclusión y exclusión; determinándose como factores predisponentes a reacciones adversas por la asociación Sulfametoxazol /Trimetoprima/ Guaifenesina la medicación concomitante con Paracetamol y el patrón de uso de cumplimiento de la administración en tiempo de uso; no se encontraron relación con los demás factores evaluados. **Conclusión:** De los factores predisponentes a las reacciones adversas a medicamentos, la mayor incidencia fue de urticaria en la población de estudio.

Palabras clave: Factores predisponentes, reacción adversa medicamentosa, pacientes pediátricos.

SUMMARY

The **objective** of this research work was to determine the factors that predispose an adverse drug reaction due to the use of the association Sulfamethoxazole / Trimethoprim / Guaifenesin oral suspension in pediatric patients, acquired in pharmaceutical establishments of Metropolitan Lima in August 2020. **Method:** 385 surveys were considered that met the inclusion and exclusion criteria; determining as predisposing factors to adverse reactions by the association Sulfamethoxazole / Trimethoprim / Guaifenesin the concomitant medication with Paracetamol and the pattern of use of compliance with the administration in time of use; no relationship was found with the other factors evaluated. **Conclusion:** Of the predisposing factors for adverse drug reactions, the highest incidence was urticaria in the study population.

Keyword: Predisposing factors, adverse drug reaction, pediatric patients.

INTRODUCCIÓN

La información sobre el perfil de seguridad del producto puede cambiar con el tiempo por el uso ampliado en relación de las características del paciente y la cantidad de expuestos, así como por el uso continuo y abuso de los medicamentos. Es conocido que en el periodo de post comercialización temprana el producto es utilizado de formas diferentes a los ensayos clínicos, así como al número de población, que suele ser mayor en un plazo relativamente corto (1,2).

Una reacción adversa por medicamento (RAM) se presenta por una o múltiples factores, ligado a la idiosincrasia que puede conducir a la existencia de patrones comunes de uso inapropiado de los medicamentos. Se han encontrado reacciones nocivas relacionadas a factores como edad, sexo o raza del paciente; tratamiento concomitante y por formas de uso; como consecuencia, podemos encontrar un tratamiento fallido y hasta perjudicial para el paciente, más aún si este es de riesgo como un paciente pediátrico (3,4,5).

El presente trabajo, describe el perfil de seguridad de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina sobre las indicaciones clínicas aprobadas en el Perú para el uso en población pediátrica; y se plantea determinar los factores que predisponen a RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina en pacientes que acuden a los establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana. El informe final de tesis está estructurado según la guía de elaboración de tesis de la siguiente forma:

Capítulo I: El Problema.

Capítulo II: Marco Teórico.

Capítulo III: Metodología.

Capítulo IV: Presentación y discusión de los Resultados.

Capítulo V: Conclusiones y Recomendaciones.

CAPITULO I: EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

Los medicamentos antes de su comercialización en la fase clínica III, tienen limitaciones para la obtención de información de seguridad, parte de esto es porque en esta fase clínica se realizaron en condiciones controladas, es decir en pacientes sin comorbilidades (6,7). En la práctica clínica habitual, la seguridad de los medicamentos se va presentando y sin un registro de datos completos programado se pierde esta información (8,9). También por condiciones éticas y leyes de protección al menor, es muy limitada información clínica de seguridad de un medicamento que es aprobado en la fase III de investigación clínica, estos medicamentos en su mayoría son desarrollados para adultos, y se usa en niños por fraccionamiento de dosis (10, 11).

Las reacciones adversas al medicamento pueden presentarse por las diferentes prevalencias de enfermedades y prácticas de prescripción, acceso y uso, la genética, dieta, condiciones medioambientales, tradiciones de la población, calidad y composición de medicamentos fabricados localmente, razón que conduce a obtener información de seguridad a nivel local (12,13).

La condición previa necesaria para la comercialización de un producto farmacéutico es la obtención de un Registro Sanitario, y dentro de los requisitos para esta autorización en los años noventa en nuestra realidad peruana para las asociaciones a dosis fijas de dos a más principios activos, no era necesario estudios de seguridad y eficacia, estos productos farmacéuticos se clasifican como Categoría III; los productos farmacéuticos que están dentro del grupo de la Categoría I, presentan estudios clínicos; y los medicamentos dentro de la categoría II, son aquellos que por ser comercializados en países de alta vigilancia sanitaria, garantiza el perfil de

seguridad y por lo tanto su comercialización en el Perú (Decreto Supremo N° 010-97-SA. Digemid).

En las revisiones realizadas sobre información de seguridad de esta combinación a dosis fija, no se encuentran estudios realizados en la actualidad, alertas graves por parte de DIGEMID u otras agencias internacionales de medicamentos. Sin embargo, para que un medicamento se encuentre comercializándose, las exigencias actuales solicitan estudios de eficacia y seguridad, y este medicamento de asociación a dosis fija (categoría 3) fue aprobado antes de la vigencia de la ley N° 29459, ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios (Decreto Supremo N° 036-2017-SA).

Esta realidad peruana justifica y motiva el planteamiento del estudio que aporta información de los factores que predisponen reacciones adversas por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, y esto contribuye al uso racional del medicamento.

En este sentido la presente Tesis da respuesta a las siguientes preguntas:

1.2. Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿Cuáles serán los factores que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/Trimetoprima/Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana agosto 2020?

1.2.2 Problema específico

-¿Cuáles serán los factores relativos al paciente como edad, género, antecedentes de alergias y raza que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana agosto 2020?

-¿Cuáles serán los factores relativos al tratamiento como dosis, y medicación concomitante que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana agosto 2020?

-¿Cuáles serán los factores relativos a enfermedad concomitante que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana agosto 2020?

-¿Cuáles serán los patrones de uso que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana agosto 2020?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Determinar los factores que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/Trimetoprima/Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana agosto 2020

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar los factores relativos al paciente como edad, género, antecedentes de alergias y raza que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana agosto 2020
- Determinar los factores relativos al tratamiento como dosis, y medicación concomitante que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana agosto 2020
- Determinar los factores relativos a enfermedad concomitante que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana agosto 2020
- Determinar los Patrones de Uso que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana agosto 2020

1.4 Justificación de la investigación

1.4.1 Teórica

La presente investigación presenta información de seguridad en la práctica clínica habitual que no ha sido obtenido en un ensayo clínico para este producto farmacéutico de categoría 3, que por normativa no fue solicitado para su registro sanitario; además por ser limitado los estudios clínicos en pacientes pediátricos son muy escasos encontrar referencia teórica de cualquiera de sus moléculas por separado. Esta información contribuirá a un mejor uso racional del medicamento y disminuir los efectos adversos por prevención de los profesionales de la salud.

1.4.2 Metodológico

La metodología presente en la investigación propone una metodología de estudios de seguridad de medicamentos valida y confiable para ser aplicado por los profesionales de la salud, y en especial por los Químicos Farmacéuticos que dentro de sus funciones están en contribuir información de seguridad para los prescriptores, ya sea en instituciones públicas como instituciones privadas que son titulares de registro sanitario.

1.4.3 Práctica

El conocimiento del perfil de seguridad de esta asociación contribuye a mejorar el cuidado y la seguridad de los pacientes pediátricos quienes son más vulnerables de presentar algún efecto adverso, además de no contar con estudios actuales de la realidad local para mejorar la salud pública con relación a la seguridad del uso de medicamentos.

1.5 Limitaciones de la investigación

- La información fue recopilada de algunas zonas de Lima, porque nos limitamos a trabajar con oficinas farmacéuticas aledañas a los prescriptores, y que estas tenían que contar con stock del medicamento en estudio.
- Debido a la pandemia se realizó las encuestas con las medidas de seguridad para evitar o producir el contagio de COVID-19, tomando las medidas de distancia, y desinfectando con alcohol el lapicero para la firma del consentimiento informado.
- Escasas investigaciones clínicas nacionales o internacionales actuales sobre la seguridad de los principios activos en estudio que permita discutir los resultados.

CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1 Antecedentes de la investigación

Talan, et al., (2016) realizaron un ensayo aleatorizado en cinco departamentos de emergencia de los Estados Unidos y se plantearon el Objetivo “Determinar si la trimetoprima/sulfametoxazol (en dosis de 320 mg y 1600 mg, respectivamente, dos veces al día, durante 7 días) sería superior al placebo”. Metodología: En pacientes ambulatorios mayores de 12 años que tenía un absceso no complicado que estaba siendo tratado con drenaje. El resultado primario fue la curación clínica del absceso, evaluaron 7 a 14 días después del final del período de tratamiento. Las tasas globales de eventos adversos fueron similares en el grupo de trimetoprima-sulfametoxazol y el grupo placebo, y la mayoría de los eventos se consideraron leves. Los eventos adversos más comunes involucraron al sistema gastrointestinal (42.7% y 36.1%, respectivamente); no se presentaron casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile*. No se produjeron eventos adversos graves o potencialmente mortales asociados con el tratamiento. Las tasas de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos también fueron similares en los dos grupos (1,9% y 0,6%, respectivamente). Hubo dos muertes (una en cada grupo); se consideró que no estaban relacionados con el fármaco activo o el placebo (14).

Chetchotisakd, et al., (2014) en su investigación tuvieron como objetivo observar la seguridad y eficacia de TMP-SMX más placebo o TMP-SMX más doxiciclina en melioidosis. Metodología: estudio multicéntrico, doble ciego, de no inferioridad, aleatorizado y controlado con placebo, que incluyó a pacientes (de 15 o más años) de cinco centros en el noreste de Tailandia con melioidosis con cultivo confirmado que habían recibido un curso de antibióticos parenterales fármacos. El uso de una

secuencia generada por ordenador se asignó aleatoriamente a los pacientes para recibir TMP-SMX más placebo o TMP-SMX más doxiciclina durante 20 semanas. Asignaron aleatoriamente 626 pacientes: 311 a TMP-SMX más placebo y 315 a TMP-SMX más doxiciclina. Resultados: Las reacciones adversas fueron menos comunes en el TMP-SMX plus grupo placebo que en el TMP-SMX plus grupo de doxiciclina (122 [39%] frente a 167 [53%]) (15).

Green, et al. (2017) investigaron el de seguridad de los medicamentos para la tos y el resfriado en niños menores de 12 años de un programa de revisión multisistémica en un total de 4202 casos. Los efectos adversos que ocurrieron en menos del 20% de todos los casos, incluyeron taquicardia, somnolencia, rash cutáneo, alucinaciones, ataxia, midriasis y agitación. Veinte casos (0,6%) resultaron en muerte; la de los efectos adversos se dio en niños menores de 2 años (70,0%), ninguno de estos efectos adversos ocurrió a una dosis terapéutica habitual.

Falcon, et al. (2019) realizaron un estudio piloto de seguridad de la asociación de sulfametoxazol, trimetoprima y Guaifenesina en un total de 103 pacientes (51 pediátricos y 52 adultos) con diagnóstico de bronquitis aguda. La edad media del grupo de estudio pediátrico fue de 7,6 años. Ocurrieron eventos adversos en el 9,6% de los pacientes pediátricos. Estos tenían una relación de causalidad posible con los fármacos del estudio en 4 casos. Se encontró el doble de la tasa de eventos adversos en adultos en contraste con los pacientes pediátricos (10% contra 20%), la diarrea fue más frecuente en pacientes pediátricos, mientras que los pacientes adultos tuvieron una mayor frecuencia de gastritis (17)

Albrecht, et al., (2012) en su investigación tuvieron como objetivo “Determinar la seguridad y eficacia de Guaifenesina”. Metodología: un estudio aleatorizado, doble ciego, donde los pacientes se les administró ya sea con 1200 mg de liberación prolongada de Guaifenesina (n = 188) o placebo (n = 190), cada 12 horas durante 7 días. La eficacia se evaluó mediante medidas subjetivas como la tos y flema a diario, el síntoma espontáneo evaluación de gravedad y la Encuesta síntoma respiratorio superior de Wisconsin. Las evaluaciones de fin de estudio fueron completadas por los pacientes y el investigador. Resultados: en referencia a la seguridad del producto en estudio con duración media de la exposición de 7,0 (rango 6 - 9) días en el grupo de Guaifenesina ER y 7,1 (rango 0 - 18) días en el grupo placebo. El tratamiento fue bien tolerado y no se informó de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento en sólo el 8,5% de los pacientes en el grupo de Guaifenesina ER y 5,3% de los pacientes en el grupo de placebo. La mayoría de los eventos fueron leves en gravedad y se resolvieron sin intervención. Ninguno de los EA se consideró definitivamente relacionado con la medicación del estudio y ninguna de las interrupciones del estudio se consideró debida a eventos adversos (18).

Lujan, (2019) en su investigación tuvo como objetivo “Determinar el porcentaje de reacciones adversas medicamentosas por uso de antibióticos en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional María Auxiliadora de Lima – Perú”. Metodología: estudio descriptivo de corte transversal, prospectivo; tomándose como muestra todas las fichas de notificación de eventos relacionados con RAM del periodo 2017 – 2018 (123 fichas). Resultados: el 40.6% de las RAM reportadas fueron de tipo dérmicas; 19% de RAM fueron asociadas a antibióticos, el principal

fue Betalactámico. Conclusiones: La mitad de las notificaciones fueron de tipo leve, seguido de las moderadas con un 42% (19).

Guiop, (2018) realizo su estudio con cuyo objetivo fue “Determinar la incidencia de reacciones adversas a los medicamentos en pacientes crónicos y no crónicos del Hospital Militar Central durante el período de mayo del 2016 a junio del 2017”. Metodología: Diseño descriptivo, retrospectiva, transversal y observacional y de enfoque cuantitativo, su muestra empleada fue no probabilística por conveniencia, que fueron un número de 78 fichas de notificación de los pacientes que se atendieron en el servicio de emergencia, que cumplieron con los criterios de selección; el instrumento utilizado fue el formato de recolección de datos, que se atendieron en el periodo 2016 - 2017. Como resultados obtuvieron en total 78 pacientes que presentaron reacción adversa a los medicamentos (20).

Samalvides y Huayanay. (2019) realizaron un estudio cuyo Objetivo fue “Determinar la frecuencia y características de las reacciones adversas a medicamentos e interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia”. Métodos: fue un estudio descriptivo, transversal, utilizando datos obtenidos a partir de historias clínicas durante tres días, registraron RAM y determinaron la imputabilidad, severidad y previsibilidad. Sus Resultados encontrados fue de 22 reacciones adversas a medicamentos en 17 de los 386 pacientes hospitalizados (4.4%), siendo las más frecuentes las moderadas (54.54%) y no previsibles (77.27%) El sistema mayormente afectado fue el digestivo y la manifestación clínica más frecuente fue náuseas (21).

2.2 Bases Teóricas

Las reacciones adversas a medicamentos se reconocen como un problema clínico frecuente y una causa importante de morbilidad; en un buen número de publicaciones se demuestra que las reacciones adversas a medicamentos afectan de forma importante en los pacientes, y son responsables de un número considerable de hospitalizaciones y muertes al año, su evolución de los pacientes a las reacciones adversas a medicamentos generan un aumento significativo en los costos de los servicios de salud, y costos directos de los pacientes. Por todas estas consecuencias, la prevención de la morbimortalidad por reacciones adversas a medicamentos constituye actualmente un aspecto de importancia creciente tanto en la formación y acción de los profesionales de la salud, como en la reducción de los gastos sanitarios, la calidad de vida de los pacientes y la relación médico-paciente.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Según la OMS, “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica” (22).

Reacciones Adversas a Medicamentos

Según DIGEMID “es cualquier reacción nociva no intencionada que aparece tras el uso de un medicamento o producto farmacéutico en el ser humano para profilaxis, diagnóstico, tratamiento o para modificar funciones fisiológicas” (23).

Evento Adverso

Cualquier manifestación no deseada que se presente durante el tratamiento con un medicamento o especialidad medicinal. No tiene una relación de causalidad con el tratamiento realizado o con el estudio clínico en ejecución (22).

Clasificación de una RAM según su frecuencia

Las RAM se pueden clasificar de acuerdo con la frecuencia en la que se observan (24).

Muy frecuente	> 1:10
Frecuente	1:10 a 1:100
Poco frecuente	1:100 a 1:1000
Raro	1:1000 a 1:10000
Muy raro	1:10000 a 1:100000

Causalidad:

Es la relación causa-efecto asociada a un evento luego de la administración de un medicamento (24).

Gravedad de la RAM

A todo caso notificado que presenten sospecha de reacción adversa se les realiza una valoración de las gravedades basadas en su duración e intensidad y se clasifican bajo los siguientes criterios (25):

LEVE: Reacción que se presenta con signos y síntomas fácilmente tolerados. No necesitan tratamiento, ni prologan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del producto farmacéutico. Se considera una reacción no seria.

MODERADO: Reacción que interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del producto farmacéutico causante de la reacción adversa. Se considera una reacción no seria.

GRAVE: Cualquier ocurrencia médica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un producto farmacéutico, que ocasione uno o más de los siguientes supuestos: a) Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente; b) Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria; c) Es causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa; d) Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido; e) Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Relación de Causalidad

Se determina la probabilidad de un medicamento haya sido la causa de la sospecha de reacción adversa. Los criterios siguientes sirven de referencia para evaluar la probabilidad de una relación entre el medicamento y la sospecha de RAM (25):

Criterios de evaluación

- a) **Secuencia temporal:** Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción.
- b) **Conocimiento previo:** La presentación clínica de la sospecha de reacción adversa es consistente con el conocimiento previo que se tiene sobre el medicamento en estudio.
- c) **Efecto del retiro del fármaco:** El participante interrumpió la administración del medicamento en estudio, la sospecha de reacción adversa mejoro o no mejoro.

- d) Efecto de exposición al medicamento sospechoso: El participante fue nuevamente expuesto al medicamento en estudio suspensión oral, la sospecha de reacción adversa reapareció o no apareció.
- e) Existencia de causas alternativas: La sospecha de reacción adversa no está razonablemente explicado por otra etiología tal como una enfermedad subyacente u otro medicamento.
- f) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad: Factores del huésped o factores ambientales.
- g) Exploraciones complementarias: Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.

Categorías del Algoritmo de Causalidad de acuerdo con puntaje obtenido

Luego de la evaluación de causalidad según algoritmo tenemos (25):

- | | |
|-------------------|-------------|
| a) NO CLASIFICADA | FALTA DATOS |
| b) IMPROBABLE | ≤ 0 |
| c) CONDICIONAL | 1 - 3 |
| d) POSIBLE | 4 - 5 |
| e) PROBABLE | 6 - 7 |
| f) DEFINIDA | ≥ 8 |

Su evaluación de la causalidad de RAM se realiza con una Ficha de Evaluación de la Relación de Causalidad de RAM, de acuerdo con un “Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos” de Karch y Lasagna modificado, recomendados por DIGEMID, y aprobado con R.D. N° 813-2000-DG-DIGEMID.

Patrones de uso de medicamentos

Son todas aquellas formas de uso habitual y conductas asumidas por los pacientes posteriores a una indicación médica o recomendación de un medicamento bajo prescripción o de libre venta (26, 27).

Factores predisponentes a una reacción adversa

Son aquellas características innatas e idiosincrasias de los pacientes, su influencia social, de condiciones patológicas y de las propiedades del medicamento; que puedan influir en la aparición de una reacción adversa relacionado al medicamento en uso (27, 28,29).

Farmacovigilancia

La farmacovigilancia basada en la definición de la OMS como “la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información, nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes”. A diferencia de la farmacovigilancia intensiva, que es la vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados (29).

Farmacovigilancia en niños

Los niños, han sufrido trágicamente las consecuencias de la falta de consideraciones especiales a esta población. En 1930, cuando la sulfanilamida tuvo que administrarse a niños pequeños, una compañía farmacéutica en Estados Unidos elaboró un elixir, de la droga usando como excipiente dietilenglicol. Trágicamente murieron 107 personas, muchas de las cuales eran niños como consecuencia de la intoxicación de dietilenglicol (30).

Factores predisponentes a reacciones adversas en pediatría

Existen factores de riesgo en niños, que explican la especificidad y sensibilidad en esta población relacionadas a las reacciones adversas, por la poca información de la medicina basada en evidencia (30, 31,32).

Los factores predisponentes a RAM en niños pueden ser:

-Factores relativos al paciente:

La edad, por ejemplo, el infante tiene mayor diferencia fisiológica que el escolar, por lo tanto, mayor riesgo de RAM; sexo, raza, antecedentes de alergias, inmadurez de sistemas de metabolismo y distinta sensibilidad de los receptores

-Factores relativos al tratamiento:

Medicación concomitante o polifarmacia, mayor riesgo a RAM por interacciones medicamentosas; dosis y duración del tratamiento.

-Factores relativos a la enfermedad:

La propia enfermedad o enfermedad de base, otras enfermedades concomitantes.

-Factores relativos a patrones de uso:

La dosis real administrada, forma de administración con los alimentos, la conservación del medicamento y su influencia en su estabilidad.

Otros factores como la Medicación de uso pediátrico con mínima información de dosificación en niños, dificultades para predecir la farmacocinética y farmacodinamia en neonatos y prematuros, falta de experiencia en el uso de determinadas drogas y escasez de datos acerca de la incidencia y naturaleza de las RAM en niños, RAM solo observadas en niños, mayor susceptibilidad a excipientes específicos, y Falta de experiencia en el uso de determinadas drogas y escasez de datos acerca de la incidencia y naturaleza de las RAM en niños (30, 31).

Manifestaciones clínicas de las RAM en pediatría

El órgano que más frecuentemente se afecta en las reacciones adversas es la piel, y se observan de diferentes formas, con tiempos de inicio inmediato o tardío, duración de las lesiones y mecanismos implicados. Generalmente son benignas y consisten en máculas, pápulas, eritemas llamados en conjunto exantemas maculo-papulares. El diagnóstico diferencial de las reacciones adversas está enmarcado entre los exantemas infecciosos y los producidos por medicamentos; secundariamente por infecciones virales (33).

Estudio farmacológico de Sulfametoxazol y Trimetoprima

Actúan sinérgicamente sobre aquellas bacterias que deben sintetizar el ácido fólico. Bloquean en dos pasos consecutivos la biosíntesis de ácidos nucleicos y proteínas esenciales para muchas bacterias. Así, Sulfametoxazol inhibe la síntesis bacteriana del ácido Dihydrofolico y Trimetoprima bloquea la producción del ácido Tetrahydrofolato a partir del ácido Dihydrofolico. Impiden el desarrollo de los organismos patógenos que causan las infecciones otorrinolaringológicas y bronquiales comunes (34,35).

Absorción

La biodisponibilidad oral: 90% a 100%

Distribución

Sitios de distribución

Enlace proteico

- a) El Sulfametoxazol, el 70%
- b) La Trimetoprima, 44% a 62%

Tejidos y fluidos

- a) El líquido cefalorraquídeo: buena penetración
- b) El Sulfametoxazol y Trimetoprima se distribuyen en el esputo, fluido vaginal, y el líquido del oído medio.
- c) La Trimetoprima se distribuye a las secreciones bronquiales, atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

Cinética de distribución

Volumen de distribución del Sulfametoxazol, 360 ml / kg; Trimetoprima, 2 l / kg

Metabolismo

Sitios metabolismo y cinética

El Sulfametoxazol, Hígado: extensa

Metabolitos

- 1) El Sulfametoxazol se metaboliza a al menos 5 metabolitos, incluyendo, N4-acetil-, N4-hidroxi-, 5-methylhydroxy-, N4-acetil-5-metilhidroxi Sulfametoxazol, y un conjugado de N-glucurónido.
- 2) La Trimetoprima se metaboliza a 11 metabolitos incluyendo, 1- y 3-óxidos y los derivados de 3- y 4-hidroxi, que se consideran los principales metabolitos. Hay 5 aductos de glutatión y 6 metabolitos oxidativos

Metabolismo enzimático y transportadores

a) Sulfametoxazol

Sulfametoxazol es un sustrato y el inhibidor de CYP2C9

b) La Trimetoprima

El Trimetoprima es un sustrato de la P-glicoproteína, OCT1 y OCT2 sistemas de transporte metabólica; y un inhibidor de CYP2C8 y OCT2

Excreción

Es renal

1) La depuración renal (tasa)

El aparente aclaramiento total de Trimetoprima fue en promedio un 19% menos en los sujetos geriátricos en comparación con los sujetos más jóvenes

2) La excreción renal (%)

El Sulfametoxazol, 84,5%; Trimetoprima, el 66,8%

Aproximadamente el 84,5% de Sulfametoxazol y el 66,8% de Trimetoprima se excreta en la orina. La principal vía de excreción es por vía renal por filtración glomerular y secreción tubular. Cuando se administra en combinación, ni agente afecta a la excreción urinaria de la otra

La semivida de eliminación

El Sulfametoxazol, de 8 a 11 horas; Trimetoprima, de 6 a 17 horas.

a) Después de la administración oral, la media de suero $t(1/2)$ de Sulfametoxazol era de 10 horas, y Trimetoprima era 8 a 10 horas

b) Después de la administración IV repetida (cada 8 horas) en 11 adultos, la vida media en plasma de Trimetoprima fue de aproximadamente 11 horas y Sulfametoxazol era de 12 horas. La vida media del Trimetoprima es informada de que (aumenta con la edad) dependiente de la edad:

Trimetoprima, menos de 1 año: (IV), 7.67 horas

Trimetoprima, de 1 a 10 años: (IV), 5.49 horas

Trimetoprima, 10 a 20 años: (IV), 8.19 horas

Trimetoprima, de 20 a 63 años: (IV), 12.82 horas

Estudio farmacológico de la Guaifenesina

Guaifenesina estimula receptores M3 de los bronquios , activando el nervio vago que promueve la secreción fluida en el tracto respiratorio; es decir la Guaifenesina parece activar el reflejo colinérgico parasimpático, que activa la secreción submucosa glandular (34,35, 36).

Absorción

Biodisponibilidad

Oral: Se absorbe bien

Metabolismo

Sitios metabolismo y cinética

SANGRE, 60 %

Hidrolizado de 60 % dentro de 7 horas

Metabolitos

Ácido beta- 2 - metoxifenoxi - láctico

El uso excesivo de Guaifenesina puede resultar en la urolitiasis; los litos resultantes contienen el metabolito de la Guaifenesina, beta - 2- ácido láctico – metoxifenoxi.

Excreción

Riñón

El fármaco inalterado se pudo detectar en la orina después de la administración por vía oral de Guaifenesina 400 miligramos

La semivida de eliminación

La vida media plasmática de Guaifenesina es de 1 hora

Indicaciones Sulfametoxazol Trimetoprima y Guaifenesina

En infecciones agudas de las vías respiratorias y del parénquima pulmonar: bronquitis aguda o crónica, exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, bronquiectasias, otitis media aguda causada por organismos susceptibles en niños, neumonías y en las infecciones varias del aparato respiratorio que sean resistentes a otros quimioterápicos (34, 35,36).

Dosis Sulfametoxazol Trimetoprima y Guaifenesina

Dosis pediátrica usual

En infantes y niños mayores de 2 meses y hasta 40 Kg de peso corporal, 20 a 30 mg de Sulfametoxazol y 4 a 6 mg de Trimetoprima por Kg de peso cada 12 horas.

Los niños de 40 Kg y más reciben la dosis de adultos.

De acuerdo con la edad también puede administrarse:

Niños de 6 meses a 2 años: ½ cucharadita = 2,5 mL cada 12 horas, que corresponden a 100 mg de sulfametoxazol, 20 mg de Trimetoprima y 25 mg de Guaifenesina.

Niños de 2 a 6 años: 1 cucharadita = 5 mL cada 12 horas; que corresponden a 200 mg de sulfametoxazol, 40 mg de Trimetoprima y 50 mg de Guaifenesina.

Niños de 6 a 12 años: 2 cucharaditas = 10 mL cada 12 horas, que corresponden a 400 mg de sulfametoxazol, 80 mg de Trimetoprima y 100 mg de Guaifenesina.

Dosis usual en adultos

1 a 2 cucharadas (15 a 30 mL) dos veces al día.

Se administrará durante 10 a 14 días en exacerbación de bronquitis crónica y por 10 días en otitis media aguda en niños.

Se debe ingerir con abundante líquido para favorecer la eliminación de la flema.

De acuerdo con el peso corporal también puede administrarse bajo el siguiente esquema:

Peso (Kg) Cucharita cada 12 horas

10 1 = 5 mL

20 2 = 10 mL

30 3 = 15 mL

40 4 = 20 mL

En pacientes con función renal disminuida, se reducirá la dosis de acuerdo con lo siguiente:

Depuración de creatinina mL/min	Régimen de dosis recomendado
Por encima de 30	Régimen estándar normal
Entre 15-30	½ del régimen normal
Por debajo de 15	No se recomienda su empleo

Contraindicaciones Sulfametoxazol Trimetoprima y Guaifenesina

Excepto bajo circunstancias especiales este medicamento no debe ser utilizado cuando existan los siguientes problemas médicos (34,35):

Alergia a las sulfonamidas, furosemida, diuréticos tiazídicos, sulfonilureas, inhibidores de la anhidrasa carbónica o trimetoprima.

Debe considerarse el riesgo/beneficio de su empleo cuando existan los siguientes problemas médicos:

Discrasias sanguíneas; o anemia megaloblástica debida a deficiencia de folato (puede exacerbar estas condiciones).

Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (hemólisis).

Alteración de la función hepática (el metabolismo retardado puede incrementar el riesgo de toxicidad; las sulfonamidas pueden causar una necrosis hepática fulminante; no emplearlo en insuficiencia hepática severa).

Porfiria (las sulfonamidas pueden precipitar un ataque agudo de porfiria).

Alteración de la función renal (la eliminación retardada puede incrementar el riesgo de toxicidad; las sulfonamidas pueden causar necrosis tubular o nefritis intersticial; evitar su empleo en insuficiencia renal severa).

Asma.

Hipersensibilidad a Guaifenesina.

Interacciones

Anticoagulantes derivados de la cumarina o indandiona; hidantoína; o antidiabéticos orales (34,35).

-Depresores de la médula ósea (leucopenia y/o trombocitopenia) Anticonceptivos orales que contienen estrógenos (sangrado; gestación).

-Ciclosporina (potencial de rechazo del trasplante; nefrotoxicidad aditiva).

-Otros medicamentos hepatotóxicos (mayor incidencia de hepatotoxicidad).

-Metenamina (puede formar precipitados insolubles; riesgo de cristaluria).

-Metotrexato; fenilbutazona; o sulfipirazona (potencia los efectos del metotrexato; incrementan las concentraciones de las sulfonamidas).

-Penicilina (interfiere con el efecto bactericida de la penicilina en el tratamiento de la meningitis o en otras condiciones en que sea necesario).

-Dapsona (más efectos adversos y más severos; metahemoglobinemia).

-Otros antagonistas del folato (tales como metotrexato o pirimetamina, producen una mayor incidencia de anemia megaloblástica).

-Procainamida (mayores concentraciones plasmáticas y de su metabolito).

-Rifampicina (disminuye el tiempo de vida media de la trimetoprima).

Reacciones Adversas

Nota: Han ocurrido fatalidades, aunque raramente debido a reacciones severas tales como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas. Debe discontinuarse la terapia al primer signo de exantema o cualquier efecto colateral/adverso grave (34, 35,36).

Los pacientes con SIDA pueden tener una mayor incidencia de efectos colaterales/adversos, especialmente exantema, fiebre y leucopenia.

La cristaluria ocurre con más frecuencia con la administración de dosis altas y puede minimizarse manteniendo un flujo urinario alto y alcalinizando la orina.

Aquellas que indican la necesidad de atención médica.

Incidencia más frecuente. -

Hipersensibilidad (fiebre; prurito; exantema); fotosensibilidad.

Incidencia menos frecuente. -

Discrasias sanguíneas (leucopenia o neutropenia; anemia megaloblástica; trombocitopenia); hepatitis; necrólisis epidérmica tóxica (dificultad para deglutir; eritema, ampollas esfacelación de la piel); síndrome de Stevens-Johnson.

Incidencia rara. -

Toxicidad del sistema nervioso central (confusión; desorientación; euforia; alucinaciones; depresión mental); colitis por *Clostridium difficile* (pueden ocurrir hasta varias semanas después de discontinuar el medicamento); cristaluria o hematuria; bocio o alteración de la función tiroidea; nefritis intersticial o necrólisis tubular; anafilaxia; meningitis aséptica; metahemoglobinemia; glositis, fototoxicidad; eritema multiforme; dermatitis exfoliativa.

Aquellas que indican la necesidad de atención médica sólo si continúan o causan molestias

Incidencia más frecuente. -

Efecto sobre el sistema nervioso central (mareo; cefalea; letargo); disturbios gastrointestinales (diarrea; anorexia; náusea o vómito; dolor o calambre estomacal)

Incidencia menos frecuente o rara. -

Guaifenesina

Puede ocasionar diarrea; mareo; dolor de cabeza, náusea o vómito; exantema; dolor estomacal; urticaria.

Otras

Lupus eritematoso sistémico; miocarditis; estomatitis; artralgia; mialgia; pancreatitis, eosinofilia; tos y disnea; infiltrados pulmonares; convulsiones; neuropatía periférica; ataxia, tinnitus; vértigo; disturbios electrolíticos (29,30,31).

2.3 Formulación de hipótesis

2.3.1 Hipótesis general

Las reacciones adversas tienen relación al menos con dos factores predisponentes por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020

2.3.2 Hipótesis específicas

- La edad es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020
- La medicación concomitante es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020
- El género es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020
- La dosis de administración es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020

CAPITULO III: METODOLOGIA

3.1. Método de investigación

La presente investigación se realizó mediante el método inductivo, iniciándose por la observación de los fenómenos particulares con el propósito de llegar a conclusión y premisas generales para ser aplicadas en el uso seguro del medicamento.

3.2. Enfoque investigativo

La información que se recogió en la presente investigación fue analizada de forma estadística para la obtención de resultados; siendo por esta razón un estudio de enfoque cuantitativo.

3.3. Tipo de investigación

La presente investigación aporta mayor conocimiento de seguridad de un medicamento para ofrecer un tratamiento más seguro en la población pediátrica; por tal motivo es un tipo de investigación básica.

3.4. Diseño de la investigación

La investigación desarrollada es de nivel relacional, con diseño observacional, transversal, prospectivo y multicéntrico, aplicado en la búsqueda de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de producir reacciones adversas (37, 38).

3.5. Población, muestra y muestreo

El Universo del estudio es la población de pacientes de ambos sexos, mayores de 2 meses hasta menores de 18 años, que iniciaron tratamiento médico con Sulfametoxazol/Trimetoprima/Guaifenesina suspensión oral de acuerdo con las indicaciones clínicas autorizadas en el inserto de estos productos.

La población fueron los pacientes que acudieron con su padre o tutor a los establecimientos farmacéuticos seleccionados y adquirieron su producto farmacéutico con receta médica de farmacias y boticas aledañas a consultorios, Policlínicos privados de Lima Metropolitana, donde prescribieron este producto en estudio.

Para el tamaño de la muestra, al no existir evidencia científica de reacciones adversas de la asociación de los principios activos de la suspensión oral (Sulfametoxazol 200mg + Trimetoprima 40mg + Guaifenesina 50mg / 5mL a dosis fija), se consideró una probabilidad inicial o previa de ocurrencia del 50.0% ($p=0.5$), de incidencia de reacción adversa, con un nivel de confianza de 95% ($Z=1.96$) y una precisión absoluta de ($d= 0.05$). En base a esto se determinó que necesitamos al menos a 384 pacientes.

El número de pacientes calculado se amplió en 38 más para contrarrestar posibles pérdidas del 10% de pacientes durante el registro de información completa. Como resultado se tiene una muestra mínima de 422 pacientes.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula cuya variable principal es cualitativa, con población infinita o mayor a 10,000.

$$n = \frac{z^2 pq}{d^2}$$

Muestreo:

El muestreo se realizó por muestreo consecutivo (35). Las unidades de estudio fueron los pacientes que iniciaron prescripción médica de Sulfametoxazol 200mg + Trimetoprima 40mg + Guaifenesina 50mg / 5mL suspensión oral, a medida que fueron prescritos, acudieron en oficinas farmacéuticas para hacer efectiva la compra de su tratamiento médico, cumplieron los criterios de selección y aceptaron

voluntariamente pertenecer al estudio, con la firma de un consentimiento informado.

Los criterios de selección son:

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 2 meses y menores de 18 años quienes, mediante el padre o tutor adquirieron con receta médica de Sulfametoxazol/Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral.
- Pacientes cuyo padre o tutor firmaron un consentimiento informado y además aceptaron cumplir con los procedimientos de la metodología de estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes Sulfametoxazol/Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral

3.6. Variables y operacionalización

Variable Dependiente

- Reacciones Adversas

Variable Independiente

- Factores Predisponentes:
 - Factores relativos al paciente
 - Factores relativos al tratamiento
 - Factores relativos a la enfermedad
 - Factores relativos a Patrones de Uso

Variables	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala de medición	Escala valorativa
Reacciones Adversas	Manifestación clínica, observado y declarado por el paciente	Ninguna	Manifestación(s) clínica post tratamiento	Nominal	1.Picazon en piel 2. Roncha 3. Otro: ...
Factores predisponentes	Condicionantes de aumento de riesgo a presentar Reacción Adversa	Relativos al paciente	Edad	Razónaños
			Sexo	Nominal	1.maculino 2.femenino
			Antecedentes de alergias	Nominal	1. Si; Alergeno: ... 2. No
			Raza	Nominal	1.Mestizo, 2. Afroperuano 3.Blanco 4.Otro:
		Relativos al tratamiento	Dosis	Razón	1. 2.5 mL 2. 5 mL 3. Otro: ...
			Duración	Intervalo	1. 7 días 2. 14 días 3. Otro: ...
			Medicación concomitante	Nominal	Medicamento: ...
		Relativos a la enfermedad	Nombre de una patología motivo del tratamiento actual	Nominal	1.Faringitis 2.Bronquitis 3.Otro: ...
			Enfermedad diagnosticada anteriormente	Nominal	1.Anemia 2.Otro: ...
		Relativos a patrones de uso	Dosis de administración diaria	Intervalo	1. 2.5 mL 2. 5 mL 3. Otro...
			Forma de administración	Nominal	1.Antes de las comidas 2.Junto con las comidas 3. Otro: ...
			Conservación del medicamento	Nominal	1.Mesa cerca de cocina 2.Al lado de ventana 3.Otro:

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Los procesos y etapas del trabajo de tesis se detallan en un flujograma adjunto en el Anexo 7.

3.7.1. Técnica

La investigación se inició con el acuerdo de los Propietarios o Directores Técnicos de oficinas farmacéuticas aledañas a Servicios Médicos, Policlínicos y consultorios donde se prescribe el producto en estudio.

Se logró acuerdos con los Propietarios y/o Directores Técnicos de 08 oficinas farmacéuticas que fueron las unidades operativas en las que se recogieron los datos de la encuesta, siendo las siguientes y sus distritos respectivos.

1. Botica Mi Salud: San Juan de Lurigancho
2. Botica El Boticario: San Martín de Porras
3. Botica El Milagro: Ventanilla
4. Botica Alpamayo: Puente Piedra
5. Botica Chaperito: Carabayllo
6. Botica San Pedro: Puente Piedra
7. Botica Bikfarma: San Martín de Porres
8. Botica Bikfarma: Comas

Pacientes e información basal y cuestionario inicial

Debido a la pandemia mundial del COVID-19, con mascarilla y la distancia de 1 metro se abordó al padre o tutor del paciente menor de edad que aceptó y firmó el consentimiento informado, previamente se desinfectó el lapicero con alcohol. Se le solicitó la información mediante una encuesta, realizada para recoger datos demográficos, teléfono de contacto, razón de

prescripción, factores predisponentes como: antecedentes patológicos, enfermedad de base, hábitos nocivos, antecedentes de alergias y uso de medicamentos concomitantes que el paciente estaba tomando.

Paciente y Cuestionario de seguimiento de Factores Predisponentes y RAM

Se contactó con el padre o tutor del paciente menor de edad vía telefónica, y se registró la forma como este realizó el tratamiento, almacenamiento del medicamento y si el paciente presentó reacción adversa durante el tratamiento.

Paciente que no se logra contactar para el registro de Factores Predisponentes y RAM

En la segunda fase de registro de datos de los participantes captados, aquellos sujetos que hasta en cinco ocasiones realizadas en días y horas diferentes, no se logró contactarse vía telefónica, se consideró como un paciente que abandonó la investigación.

3.7.2. Descripción de instrumentos

Se procedió inicialmente con un consentimiento informado firmado por el padre del menor, tras la aceptación se recogió su información. Posteriormente se utilizaron los siguientes cuestionarios:

1. Información Basal: Recogió información de datos de contacto del paciente que sirvió para un registro posterior de información del cuestionario numeral 3.

2. Cuestionario Inicial: Recogió información sociodemográfica y de los primeros Factores Predisponentes.
3. Cuestionario de registro de Factores Predisponentes y RAM: Recogió información de Factores predisponentes patrones de uso e identificación de reacciones adversas que se presentaron.

3.7.3. Validación

Los instrumentos se validaron con una carta de presentación a tres expertos, adjuntado las definiciones conceptuales de las variables y dimensiones, matriz de operacionalización de las variables.

3.8. Procesamiento y análisis de datos

Se incluyeron para el análisis de la investigación a los pacientes que terminaron su tratamiento médico, y aquellos que no pudieron terminar su tratamiento médico (tomaron al menos una toma de Sulfametoxazol/Trimetoprima/ Guafenesina suspensión oral suspensión oral por algún motivo).

Se realizó unos análisis estadísticos descriptivos de las frecuencias de reacciones adversas encontrados, destacando entre ellos:

- Frecuencia y porcentaje de reacciones adversas reportadas.
- Reacciones adversas a medicamentos agrupados por órganos y sistemas según la clasificación WHO-ART.

Para determinar Factores Predisponentes que condicionan la aparición de reacciones adversas por Sulfametoxazol/Trimetoprima/ Guafenesina suspensión oral, se realizó en un primer momento un análisis bivariado mediante prueba de independencia Chi-cuadrado para identificar qué factores estuvieron relacionados a la aparición de las

reacciones adversas, y luego se efectuó un análisis de regresión logística con los factores predisponentes seleccionados frente a la presencia de reacciones adversas relacionados a la administración de Sulfametoxazol/Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral.

Para determinar los Patrones de Uso de Sulfametoxazol/Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral que influyen en la aparición de reacciones adversas presentadas, se realizó en un primer momento un análisis bivariado mediante prueba de independencia Chi-cuadrado para identificar qué factores estuvieron relacionados a la aparición de las reacciones adversas, y luego se efectuó un análisis de regresión logística con los Patrones de Uso seleccionados frente a la presencia de reacciones adversas relacionados a la administración de Sulfametoxazol/Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral suspensión oral.

Para el análisis de variables categóricas, como género, raza, dosis, indicaciones para las cuales prescribe Sulfametoxazol/Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral, sospechas de reacciones adversas notificados, gravedad y categoría en resultados de la evaluación de causalidad, se usaron frecuencias y porcentajes

El análisis se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS versión 24. Se consideraron valores de p significativos los menores a 0.05.

3.9. Aspectos éticos

Se obtuvieron autorizaciones de los establecimientos farmacéuticos para la realización de las encuestas.

Se realizaron las encuestas a todos los padres o tutores de los pacientes del estudio; previamente firmaron un consentimiento informado. El manejo de su información confidencial recolectada fue mediante códigos para evitar exponer información confidencial.

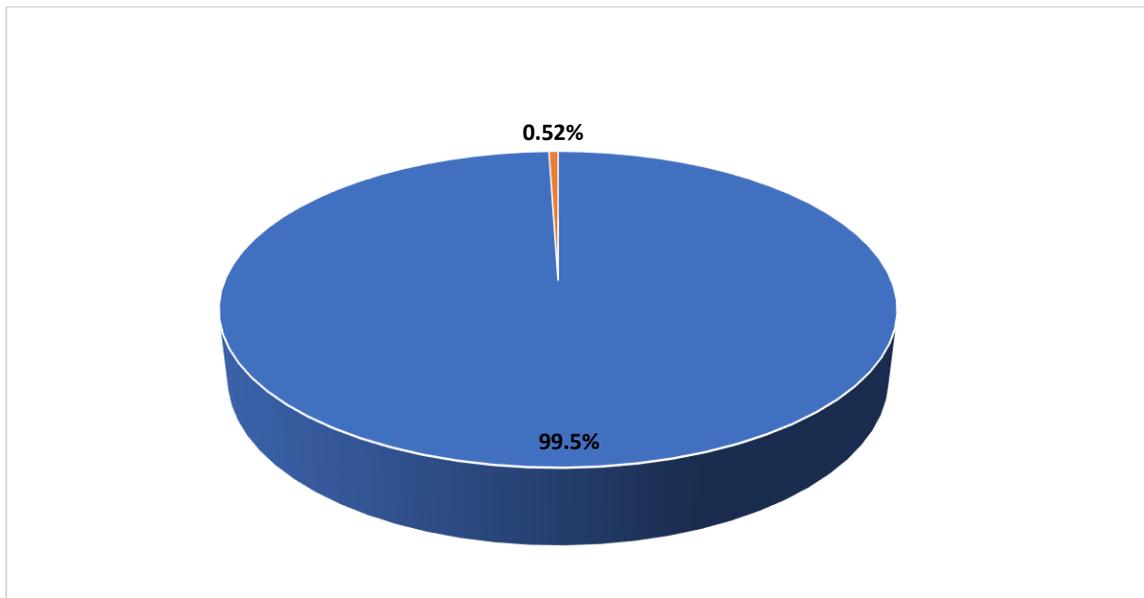
CAPITULO IV. PRESENTACION Y DISCUSION DE RESULTADOS

4.1. Resultados

El presente trabajo de investigación se inició con 422 participantes, y se tuvo una pérdida de 37 que no fueron considerados para el análisis final; con lo que la muestra efectiva estuvo

constituida por 385 personas. Esta pérdida de 37(8.8%) retirados, el motivo de todos los retiros fue por no ser posible los registros de Factores Predisponentes o RAM por vía telefónica, al quedar sin ninguna forma de contacto que permita registrar la información final requerida.

Figura 1. Reacción Adversa en pacientes expuestos a la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: el 0.52% (2) de los pacientes expuestos a la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral presentaron reacción adversa.

Tabla 1. Distribución comparativa en edad, sexo y raza de los pacientes encuestados que completaron el estudio y pacientes retirados del estudio

	Estado del seguimiento				Total		Chi-cuadrado			
	Completado		Retirado		n	%	Valor	gl	p valor	
	n	%	n	%						
Edad	Lactante (< 23 meses)	20	5%	4	11%	24	6%	5.99	4	.200
	Pre-escolar (2-5 años)	271	70%	24	65%	295	70%			
	Escolar (6-11 años)	85	22%	7	19%	92	22%			
	Adolecente (12-17 años)	9	2%	2	5%	11	3%			
	Total	385	100%	37	100%	422	100%			
Sexo	Hombre	204	53%	20	54%	224	53%	0.015	1	.901
	Mujer	181	47%	17	46%	198	47%			
	Total	385	100%	37	100%	422	100%			
Raza	Mestizo	382	99%	37	100%	419	99%	0.29	2	.865
	Quechua	1	0%	0	0%	1	0%			
	Blanco	2	1%	0	0%	2	0%			
	Total	385	100%	37	100%	422	100%			

Fuente: Elaboración propia

Interpretación: se muestra la distribución de los grupos de Edad, Sexo y Raza, y si están asociados al registro de datos completo o retirado de los pacientes. Se afirma que estadísticamente no existe esta asociación (p valor es mayor a 0.05).

Tabla 2. Reacción Adversa en pacientes expuestos a la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral

No		Reacción Adversa al Medicamento		Total		IC. Al 95%	
n	%	n	%	n	%	LI	LS
383	99.5%	2	0.52%	385	100%	0.0%	1.2%

Fuente: Elaboración propia

Interpretación: el 0.52% (2) de los pacientes expuestos, presentaron reacción adversa, y se estima que en la población dicho porcentaje será menor a 1.2 % con un nivel de seguridad del 95%.

Tabla 3. Características de RAM según Órganos y Sistemas afectados.

Nº Pacientes	EDAD (años)	GÉNERO	Nº RAM	Descripción de RAM	Órganos y Sistemas (WHO-ART)	Gravedad de Notificación	Categoría de Evaluación de Causalidad
1	2	Hombre	1	Urticaria	Trastornos de la piel y apéndices	Leve	Definida
2	5	Hombre	1	Urticaria	Trastornos de la piel y apéndices	Leve	Definida

Fuente: Elaboración propia

Interpretación: Se observa que fueron dos casos de RAM, ambos pacientes del género masculino de 2 y 5 años.

Tabla 4. Relación entre género, raza, y edad con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento.

		Presencia de signo o síntoma nuevo durante el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral				Total	Chi-cuadrado		
		Si		No			Valor	gl	p valor
		n	%	n	%				
GÉNERO	Hombre	2	1.0%	202	99.0%	204	1.784	1	.182
	Mujer	0	0.0%	181	100.0%				
RAZA	Mestizo	2	0.5%	380	99.5%	382	0.016	4	.992
	Quechua	0	0.0%	1	100.0%	1			
	Blanco	0	0.0%	2	100.0%	2			
	Lactante (< 23 meses)	0	0.0%	20	100.0%	20			
Edad	Pre-escolar (2-5 años)	2	0.7%	269	99.3%	271	3.720	2	.155
	Escolar (6-11 años)	0	0.0%	85	100.0%	85			
	Adolecente (12-17 años)	0	0.0%	9	100.0%	9			
Total		2	0.5%	383	99.5%	385	---	---	---

Fuente: Elaboración propia

Interpretación: se observan las distribuciones del Género, Raza, Edad y no se evidencian diferencias porcentuales para afirmar que estos, estén asociado a la RAM (p valor mayor a 0.05).

Tabla 5. Relación entre antecedentes de alergias con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento.

	Presencia de reacción adversa durante el uso de Sulfametoxazol/Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral						Chi-cuadrado			
		No		Si		Total	Valor	gl	p-valor	
		N°	%	N°	%					
¿Tiene alergia a algún alimento?	No	383	99.5%	2	0.5%	385	---	---	---	
	Si	0	---	0	---	0				
¿Tiene alergia a algún medicamento?	No	381	99.5%	2	0.5%	383	0.010	1	.918	
	Si	2	100.0%	0	0.0%	2				
¿Cual fue el medicamento?	AMIKACINA	No	382	99.5%	2	0.5%	384	0.005	1	.942
		Si	1	100.0%	0	0.0%	1			
	IBUPROFENO	No	382	99.5%	2	0.5%	384	0.005	1	.942
		Si	1	100.0%	0	0.0%	1			

Fuente: Elaboración propia

Interpretación: se reporta p-valor no significativo (mayor al 5%) para el factor predisponente de antecedentes de alergias, lo cual nos lleva a la conclusión que no existe una relación entre este factor y la presencia de sospecha de reacción adversa.

Tabla 6. Relación entre dosis y tiempo del tratamiento con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento.

		Presencia de reacción adversa durante el uso de Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral				Total	Chi-cuadrado		
		No		Si			Valor	gl	p valor
		N°	%	N°	%				
¿Cómo le han indicado debe usar?	Una cucharadita cada 6 horas	1	100.0%	0	0.0%	1	0.280	2	.870
	Una cucharadita cada 8 horas	46	100.0%	0	0.0%	46			
	Una cucharadita cada 12 horas	336	99.4%	2	0.6%	338			
¿Por cuánto tiempo debe usar el medicamento?	Tres días	17	100.0%	0	0.0%	17	0.620	5	.987
	Cuatro días	3	100.0%	0	0.0%	3			
	Cinco días	45	95.7%	2	4.3%	47			
	Seis días	4	100.0%	0	0.0%	4			
	Siete días	306	100.0%	0	0.0%	306			
	Diez días	8	100.0%	0	0.0%	8			

Fuente: Elaboración propia

Interpretación: se reporta p-valor no significativo para el factor predisponente de dosis prescrita (p-valor=0.870) y tiempo de uso (p-valor=0.987), lo cual nos indica que no existe una relación entre este factor y la presencia de RAM.

Tabla 7. Relación entre medicación concomitante con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento.

		Presencia de reacción adversa durante el uso de Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral					Chi-cuadrado			
		No		Si		Total	Valor	gl	p valor	
		N°	%	N°	%					
¿Recibe medicamento junto a Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral?		No	65	100.0%	0	0.0%	65	0.407	1	.523
		Si	319	99.4%	2	0.6%	321			
¿Qué medicamento recibe?	Paracetamol	No	374	99.7%	1	0.3%	375	17.856	1	.0001
		Si	9	90.0%	1	10.0%	10			
	Pharmapred	No	290	99.3%	2	0.7%	292	0.640	1	.424
		Si	93	100.0%	0	0.0%	93			
	Repriman	No	381	99.5%	2	0.5%	383	0.010	1	.918
		Si	2	100.0%	0	0.0%	2			
	Rhino BB	No	382	99.5%	2	0.5%	384	0.005	1	.942
		Si	1	100.0%	0	0.0%	1			
	Rinofilax	No	381	99.5%	2	0.5%	383	0.010	1	.918
		Si	2	100.0%	0	0.0%	2			
	Salbutamol	No	381	99.5%	2	0.5%	383	0.010	1	.918
		Si	2	100.0%	0	0.0%	2			
	Salbuvent	No	272	99.3%	2	0.7%	274	0.814	1	.367
		Si	111	100.0%	0	0.0%	111			
	Trioval	No	382	99.5%	2	0.5%	384	0.005	1	.942
		Si	1	100.0%	0	0.0%	1			
	Zaytam	No	371	99.5%	2	0.5%	373	0.065	1	.799
		Si	12	100.0%	0	0.0%	12			

Fuente: Elaboración propia

Interpretación: Se observa p-valor significativo para el factor predisponente de medicación concomitante con Paracetamol (p-valor = 0.0001); lo cual nos indica que puede existir una relación entre este factor y la presencia de RAM.

Tabla 8. Relación entre enfermedad concomitante con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento.

		Presencia de reacción adversa durante el uso de Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral					Chi-cuadrado			
		No		Si		Total	Valor	gl	p valor	
		Nº	%	Nº	%					
¿Tiene alguna enfermedad crónica?	No	379	99.5%	2	0.5%	381	0.021	1	.884	
	Si	4	100.0%	0	0.0%	4				
¿Qué enfermedad?	Rinitis Alergica	No	382	99.5%	2	0.5%	384	0.005	1	.942
		Si	1	100.0%	0	0.0%	1			
	Asma	No	382	99.5%	2	0.5%	384	0.005	1	.942
		Si	1	100.0%	0	0.0%	1			
	Gastritis	No	382	99.5%	2	0.5%	384	0.005	1	.942
		Si	1	100.0%	0	0.0%	1			
	Artritis juvenil	No	382	99.5%	2	0.5%	384	0.005	1	.942
		Si	1	100.0%	0	0.0%	1			

Fuente: Elaboración propia

Interpretación: se observa p-valor no significativo (mayor al 5%) para el factor predisponente de enfermedad concomitante, lo cual nos lleva a la conclusión de que no existe una relación entre este factor y la presencia de RAM.

Tabla 9. Relación entre el factor cumplimiento del tratamiento con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento.

	Presencia de reacción adversa durante el uso de Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral						Chi-cuadrado		
		No		Si		Total	Valor	gl	p valor
		Nº	%	Nº	%				
Cumplio la administración del medicamento según la dosis prescrita	No	0	---	0	---	0	---	---	---
	Si	383	99.5%	2	0.5%	385			
Cumplio la administración del medicamento según el tiempo de uso prescrito	No	42	95.5%	2	4.5%	44	15.581	1	.0001
	Si	341	100.0%	0	0.0%	341			

Fuente: Elaboración propia

Interpretación: se observa p-valor significativo para el patrón de uso “cumplimiento de la administración de medicamento según el tiempo de uso (p-valor =0.0001), lo cual nos indica que puede existir una relación entre este patrón de uso y la presencia de RAM.

Tabla 10. Relación entre el factor forma de administración con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento.

		Presencia de reacción adversa durante el uso de Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral				Total	Chi-cuadrado		
		No		Si			Valor	gl	p valor
		Nº	%	Nº	%				
Forma de administración del medicamento	Antes de alimentos	98	100.0%	0	0.0%	98	0.686	1	.407
	Despues de alimentos	285	99.3%	2	0.7%	287			

Fuente: Elaboración propia

Interpretación: se reporta p-valor no significativo para el patrón de uso forma de administración de medicamento antes o después de alimentos (p-valor mayor a 0.05), lo cual nos indica que no existe una relación entre este patrón de uso y la presencia de RAM.

Tabla 11. Relación entre factor conservación del medicamento con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento.

		Presencia de reacción adversa durante el uso de Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral				Total	Chi-cuadrado		
		No		Si			Valor	gl	p valor
		Nº	%	Nº	%				
¿Dónde almacena su medicamento?	Mesa en la cocina	112	100.0%	0	0.0%	112	2.345	8	0.969
	Cerca a la ducha	2	100.0%	0	0.0%	2			
	Cerca de la ventana	55	100.0%	0	0.0%	55			
	Lo lleva consigo	1	100.0%	0	0.0%	1			
	Dentro o sobre un mueble en la cocina	33	100.0%	0	0.0%	33			
	Dentro o sobre un mueble en la sala	53	98.1%	1	1.9%	54			
	Dentro o sobre un mueble del dormitorio	115	99.1%	1	0.9%	116			
	Dentro o sobre un mueble del baño	10	100.0%	0	0.0%	10			
	Dentro del Botiquin	2	100.0%	0	0.0%	2			

Fuente: Elaboración propia

Interpretación: se observa p-valor no significativo (mayor al 5%) para el factor predisponente “forma de almacenar su medicamento”, lo cual nos lleva a la conclusión de que no hay una relación entre este factor y la presencia de RAM.

Tabla 12. Factores predisponentes con p-valor significativo a la prueba del chi cuadrado para determinar relación con la presencia de Reacción Adversa al Medicamento.

N°	Variables	p-valor Chi-cuadrado	Propuesto en la Regresión Logística
1	Cumplimiento de la Administración del medicamento según tiempo de uso prescrito	.0001	Si
2	Medicamento concomitante Paracetamol	.0001	Si

Fuente: Elaboración propia

Interpretación: se aplicó un modelo de regresión logística para las variables con significancia estadística que considera variabilidad en un porcentaje muy pequeño. Se puede decir que la medicación concomitante puede ser considerada como un factor referencial.

4.2. Prueba de hipótesis

Para la determinación de factores predisponentes de RAM por Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral se aplicó el análisis Chi cuadrado; es una prueba inicial para determinar qué factores realmente están relacionados a la aparición de reacciones adversas, no determina dependencia. Se analiza el nivel de significancia (P-value < 0.05) de cada factor, si un factor cumple esta regla se escoge como factor de riesgo. Una vez identificado el factor o factores de riesgo se procederá a realizar el análisis de regresión logística.

Hipótesis general estadística

H₀: “Las reacciones adversas no tienen relación al menos con dos factores predisponentes por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos”

H₁: “Las reacciones adversas tienen relación al menos con dos factores predisponentes por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos”

Nivel de significancia:

Valor de: $\alpha = 0,05 = 5\%$ de margen máximo de error

Regla de decisión: $p \leq 0,05 \rightarrow$ se rechaza la hipótesis nula H_0

$p \geq 0.05 \rightarrow$ se acepta la hipótesis nula H_0

Conclusión: Al realizar la prueba de independencia Chi cuadrado para los factores predisponentes de **medicación concomitante con Paracetamol** y el **patrón de uso de cumplió la administración según el tiempo de uso**; se observó que (p-valor = 0.0001) y se rechaza la H_0 . Además; se aplicó un modelo de regresión logística para las variables con significancia estadística que considera variabilidad en un porcentaje muy pequeño. Se puede decir que la medicación concomitante puede ser considerada como un factor solo referencial.

Prueba de Hipótesis específicas 1

H₀: “La edad no es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos”

H₁: “La edad es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos”

Conclusión: No se evidencian diferencias en la distribución porcentual para afirmar que la edad, esté asociado a la RAM por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral (p valor mayor a 0.05).

Prueba de Hipótesis específicas 2

H₀: “La medicación concomitante no es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos”

H₁: “La medicación concomitante es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos”

Conclusión: Al realizar la prueba de independencia Chi cuadrado para el factor predisponente de medicación concomitante con Paracetamol; se observó que (p-valor = 0.0001); lo cual nos indica que puede existir una relación entre este factor y la presencia de RAM.

Prueba de Hipótesis específicas 3

H₀: “El género no es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos”

H₁: “El género es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos”

Conclusión: No se evidencian diferencias en la distribución porcentual para afirmar que el género, esté asociado a la RAM por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral (p valor mayor a 0.05).

Prueba de Hipótesis específicas 4

H₀: “La dosis de administración no es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos”

H₁: “La dosis de administración es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos”

Conclusión: Se observa que al realizar la prueba de independencia Chi cuadrado, se observa que p-valor significativo (menor al 5 %) para el patrón de uso de cumplió la administración según el tiempo de uso (p-valor =0.005); se rechaza la H₀, lo cual nos indica que puede existir una relación entre este patrón de uso y la presencia de RAM.

4.3. Discusión de resultados

El medicamento de asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en estudio tiene tres ingredientes farmacéuticos activos (IFA) a diferencia de los estudios de referencia que tienen una o dos IFA que corresponde a cada una de la asociación del producto expuesto. No se encontraron estudios de fármacos de asociación con similar IFA para realizar la discusión de los resultados de su perfil de seguridad reportados. Además, del diseño de estudio realizado (estudio observacional) difiere con los estudios de referencia (ensayo clínico), sin embargo, en el presente estudio se obtuvieron los datos de acuerdo con la metodología propuesta siguiendo el método científico.

Nuestra población de estudio fueron pacientes ambulatorios residentes de los diferentes distritos de Lima metropolitana, mayores de 2 meses hasta los 18 años, de ambos géneros, que iniciaron tratamiento médico con Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral; sin antecedentes del uso del medicamento en estudio. Los estudios clínicos de referencia tienen una población de Estados Unidos de América, Talan D, et al. 2016; y Albrecht et al. 2012; Tailandia, Chetchotisakd et al. 2014. Realidades de raza, hábitos y patrones de uso diferentes a Latinoamérica, y especialmente para nuestro análisis a la realidad peruana.

Este estudio de investigación fue realizado en pacientes ambulatorios de forma no aleatorizados, reclutados por muestreo consecutivo, debido a que estos son pacientes que se fueron presentando progresivamente de acuerdo con su diagnóstico, tratamiento de interés para el estudio y su aceptación para enrolarse. De los 422 pacientes incluidos tuvimos una pérdida de 37(8.8 %) retirados, todos ellos por no ser posible el registro de información de su tratamiento al quedar sin ninguna forma de contacto que permita registrar la información final requerida.

El grupo de retirados y el grupo que completaron el estudio tuvieron igualdad de promedios en el tiempo de uso Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral; además la distribución de la edad, raza y sexo no está asociado a los grupos (en la Tabla 1 con p-valor mayor a 0.05). En la presente investigación el grupo de edad pre-escolar (2 a 5 años años) representó a la mayoría con un 70 % (271) de los pacientes que completaron el estudio (385). En los estudios de referencia los pacientes enrolados fueron de razas de su país de origen, Estados Unidos de América y Tailandia.

Se presentó 02 pacientes (0.52 %) con reacciones adversas , de los pacientes que completaron el estudio (385). En el estudio de Albrecht. et al. se presentaron 8.5 % eventos adversos de un total 188 adultos enrolados para el estudio de Guaifenesina 1200 mg de liberación prolongada, en Chetchotisakd et al. Observaron 7 % (02) de eventos adversos gastrointestinales.

La reacción adversa fue de dos casos con trastornos de la piel y apéndices, con edad de 2 y 5 años, género masculino. En el estudio de Talan D. et al. Evidenciaron trastornos gastrointestinales leves en el estudio de Sulfametoxazol + Trimetoprima. En el estudio de Chetchotisakd et al. Presentaron nauseas 6 % y vómitos 7 % con el estudio de Sulfametoxazol + Trimetoprima.

La evaluación de causalidad en la aparición de RAM por administración de sulfametoxazol/trimetoprima/Guaifenesina y un medicamento concomitante (paracetamol) (Anexo 9) es de categoría definida, lo que indica que hay una relación entre este factor de riesgo y la aparición de RAM.

La evaluación de causalidad en la aparición de RAM por administración de sulfametoxazol/trimetoprima/Guaifenesina para el factor cumplimiento del tratamiento (anexo 10) es de categoría definida , lo que indica que es un factor de riesgo para la aparición de RAM.

La reacción adversa apareció en 2 niños menores de 5 años, sin embargo, el análisis de chi cuadrado no arrojó diferencias porcentuales significativas para afirmar que estos, estén asociado a la RAM (p valor mayor a 0.05) (Tabla 4).

Las reacciones alérgicas a medicamentos se manifiestan a cualquier edad, en los niños más jóvenes algunos estudios los relacionan con un riesgo mayor de padecer RAM, sin embargo, los resultados son contradictorios y son necesarios más estudios sobre todo, de tipo prospectivo para clarificar esta posible relación **(33)**.

El presente trabajo de investigación orientado principalmente en obtener más información acerca del perfil de seguridad del producto farmacéutico expuesto (Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral); en los estudios de referencia su orientación principal fue de eficacia del tratamiento y en segundo orden la seguridad del principio activo que pudieron presentar, sin observar factores predisponentes o patrones de uso que estuvieran relacionadas a las reacciones adversas.

Para los estudios de referencia no fue objetivo evaluar ningún factor predisponente que pudiera relacionarse con los eventos adversos presentados en la exposición a Sulfametoxazol + Trimetoprima +Guaifenesina suspensión oral de sus respectivos estudios. En la presente investigación analizamos una prueba inicial de independencia del chi cuadrado entre los posibles factores que pudieran relacionarse con la sospecha de reacción adversa, se concluyó que dos factores predisponentes están asociados con la presencia de reacción adversa.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- 5.1.1. Se obtuvieron dos factores predisponentes a reacción adversa (incidencia de 0,52 %) que esta reportada en estudios realizados por separado a cada principio activo; y podemos establecer en este producto de asociación Sulfametoxazol /Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral que su beneficio es mayor al riesgo.
- 5.1.2. No se encontraron factores relativos al paciente como edad, género, antecedentes de alergias que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos.
- 5.1.3. Se determinó que el factor de riesgo relativo al tratamiento como la medicación concomitante con Paracetamol puede predisponer RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos (p valor = 0.0001).
- 5.1.4. No se encontraron factores relativos a enfermedad concomitante que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos.
- 5.1.5. Se determinó que el factor de riesgo relativo a patrones de uso en su dimensión “Cumplió la administración según el tiempo de uso” puede predisponer RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos (p valor = 0.0001).

5.2. Recomendaciones

- 5.2.1. Se debe de mantener el interés por el registro de la seguridad de los medicamentos de asociación con dos o más principios activos, ya que pueden presentar reacciones adversas que no se encontraron en los ensayos clínicos realizados con población controlada que difiere con el tratamiento médico según la práctica clínica habitual de nuestra realidad.
- 5.2.2. Se debe de apoyar las investigaciones del uso y la seguridad de los medicamentos por parte de las autoridades universitarias y de salud, incluyendo en sus líneas de investigaciones.
- 5.2.3. Para quienes desean realizar investigaciones de seguridad de los medicamentos, con ayuda de algún financiamiento proponerse una mayor población para encontrar RAM muy poco frecuentes y Graves

REFERENCIAS

1. Santos Muñoz Leidys, García Millian Ana Julia, Álvarez Martínez Anailín. Reacciones adversas de los diez fármacos más notificados. Matanzas 2014 al 2017. Rev. Med. Electrón. [Internet]. 2019 jun [citado 2020 Jul 08]; 41(3): 641-654. Disponible:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168418242019000300641&lng=es.
2. Red Panamericana de Armonización de la Regulación farmacéutica. Informe Periódico de Seguridad para las Américas. Washington DC 2014.
3. Kaiser M. Patrón de Uso de Medicamentos en población joven. (Tesis). Universidad de Salamanca, España. 2015
4. García MAJ, Alonso CL, Rodríguez-Ganen O. Inconsistencias entre los términos del ensayo clínico y la práctica habitual para la ejecución de la farmacovigilancia. INFODIR. 2016;12(23):13-24.
5. Martínez-Domínguez Gloria Inés, Martínez-Sánchez Lina María, Lopera-Valle Johan Sebastián, Vargas-Grisales Natalia. La importancia de la adherencia terapéutica. Rev. Venez. Endocrinol. Metab. [Internet]. 2016 jun [citado 2020 Jul 06]; 14(2): 107-116. Disponible en:
http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S169031102016000200003&lng=es.
6. Rendo P. Desarrollo de nuevos medicamentos, de la experiencia clínica al mercado: Una perspectiva desde la industria. HEMATOLOGÍA, Vol 19: 177 - 182 Número Extraordinario, Clinical Sciences, Pfizer, Collegeville, PA, US. 2015
7. Zurita-Cruz, Jessie Nallely, Barbosa-Cortés, Lourdes, Villasís-Keever Miguel Ángel. De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos.

- Rev. alerg. Méx. [revista en la Internet]. 2020 jun [citado 2020 Dic 28]; 66(2): 246253. Disponible: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&p.
8. Rodríguez Ganen Odalis, García Millian Ana Julia, Alonso Carbonell Liuba, León Cabrera Pablo. La dispensación como herramienta para lograr el uso adecuado de los medicamentos en atención primaria. Rev cubana Med Gen Integr [Internet]. 2017 dic [citado 2020 Dic 28]; 33(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421252017000400007&lng=es
 9. García Milián Ana Julia, Galindo Reymod Kenia, Morales Pérez Mayasil, León Cabrera Pablo. Farmacovigilancia hospitalaria. Rev cubana Oftalmol [Internet]. 2016 dic [citado 2020 Ene 18]; 29(4): 688-695. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421762016000400010&lng=es.
 10. Valverde Eizaguirre Miguel A., Inchauspe Aróstegui José A. Alcance y limitaciones del tratamiento farmacológico del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños y adolescentes y Guías de Práctica Clínica: una revisión bibliográfica. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq. [Internet]. 2014 Mar [citado 2020 Feb 20]; 34(121): 37-74. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352014000100004&lng=es.
 11. Figueiredo B, et al. Seguridad en la administración de medicamentos: investigación sobre la práctica de enfermería y circunstancias de errores. Enfermería global. Rev n° 56. octubre 2019. Brasil.
 12. Amado-Tineo José, Vásquez-Alva Rolando, Rojas-Moya César, Oscanoa-Espinoza Teodoro. Reacción adversa a medicamentos como causa de hospitalización de

- emergencia de adultos mayores. Acta méd. peruana [Internet]. 2014 Oct [citado 2020 Jul 04]: 228-233.http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pi
13. Smith D. Factores de riesgo de reacciones adversas a medicamentos [Internet]. Manual MSD versión para público general. 2016 [citado el 6 de abril de 2019]. Disponible en:
<https://www.msdmanuals.com/espe/hogar/f%C3%A1rmacos/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos/factores>.
 14. Talan, DA, Mower, WR, Krishnadasan, A., Abrahamian, FM, Lovecchio, F., Karras, DJ, Moran, GJ (2016). Trimetoprim-sulfametoxazol versus placebo para el absceso cutáneo no complicado. The New England Journal of Medicine, 374 (9), 823-832. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1507476>
 15. Chetchotisakd P, Wirongrong C, Wipada C, Siriluck A, Kriangsak P, Piroon M. et al. Trimetoprim-sulfametoxazol frente a trimetoprim - sulfametoxazol más doxiciclina como tratamiento erradicador oral para la melioidosis: un estudio multicéntrico, doble ciego, de no inferioridad, ensayo controlado aleatorio.
 16. Green JL, Wang GS, Reynolds KM, Banner W, Bond GR, Kauffman RE, Palmer RB, Paul IM, Dart RC. Safety Profile of Cough and Cold Medication Use in Pediatrics. Pediatrics. 2017 Jun;139(6):e20163070. doi: 10.1542/peds.2016-3070. Epub 2017 May 4.
 17. Falcon M, Iberico C, Guerra F, Reyes I, Felix E, Flores M, de Los Ríos J, Diaz ME, Casas A, Sanchez-Gambetta S, Carrasco R. A pilot study of safety of sulfamethoxazole, trimethoprim and guaifenesin in pediatric and adult patients with acute bronchitis. BMC Res Notes. 2019 Mar 4;12(1):119.

18. Albrecht H, Vernon M, Solomon G. Resultados informados por los pacientes para evaluar la eficacia de Guaifenesina de liberación prolongada para el tratamiento de los síntomas de infección del tracto respiratorio agudo. 2012; 13(1):118.
19. Lujan C. Tesis: Identificación de reacciones adversas medicamentosas por el uso de antibióticos en pacientes hospitalizados en el hospital nacional maría auxiliadora, periodo 2017 – 2018.Lima-Peru. 2019.
20. Guiop J. Tesis: Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes crónicos y no crónicos en el servicio de emergencia del hospital militar central. período junio 2016 a mayo 2017. Huancayo-Perú. 2018.
21. Samalvides F, Huayanay L. (2019). Tesis: Frecuencia y características de reacciones adversas a medicamentos e interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados en un hospital de tercer nivel en lima, Perú.2019.
22. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2010 <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es>.
23. Decreto Supremo N° 016-2011-MINSA, Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. DIGEMID.MINSA. [Online].;2011 [Citado 2020 enero 20]. Available from: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/272181/243290_16_-_DS_N_C2_B0_016-2011-SA.pdf20190110-18386-a4eggt.pdf.
24. Council for Internacional Organization of Medical Sciences. Portal de CIOMS. [Online]. Ginebra; 1996 [citado octubre del 2019]. Available from: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/reporting_adverse_drug.pdf.
25. Resolución Directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID, "Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos".

- DIGEMID. MINSA. [Online]; 2000 [Citado 2020 enero 18]. Available from:
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RD813-2000-DG.pdf>
26. Bate A. Evidence-Based Pharmacovigilance. Editor: James Kang. Universidad de Louisville. USA. 2018.
 27. Herrera R. Farmacovigilancia hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. Editores: Raquel Herrera-Luis Alesso. 2012. Argentina.
 28. Gunasacaran S, Satheesh K. Pharmacovigilance for Geginners. First Edition. 2010. India.
 29. Hernández Abel. Farmacología General. Ed. Mc Graw Hill. 2014. México.
 30. Red de Farmacovigilancia Hospitalaria. Manual de Farmacovigilancia Hospitalaria. 2016. Argentina.
 31. Organización Mundial de la Salud, Promoting safety of medicines for children. Who Library Cataloguing-In-Publication Data. 2007
 32. Organización Mundial de la Salud, Promoting safety of medicines for children. Portal OMS. [Online]. Ginebra; 2007 [cited 2019 diciembre 3]. Available from:
https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf
 33. Port J. Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 2:285-95. España.
 34. Ficha técnica de Quibac Balsámico suspensión oral. Extraído de internet 20 febrero 2020: <https://pe.ivademecum.com/medicamento-quibac-balsamico-vanoci-cod-DA66BB05D8FD6E83>
 35. Ficha técnica de Maflux balsámico suspensión oral. Extraído de internet 30 de marzo 2020:<https://www.vademecum.es/equivalencia-lista>

maflux+balsamico+oral+suspension+200+mg%2F5+ml+40+mg%2F5+ml+50+mg
%2F5+ml-peru-j01ee01-pe_1

36. Ficha técnica de Broncovir suspensión oral. Extraído de internet 15 de mayo del 2020: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/45611/FT_45611.pdf
37. Argimon J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica + Student Consult en español. 4th ed. London: Elsevier Health Sciences Spain; 2012.
38. Supo J. Seminarios de Investigación Científica: Metodología de la investigación para las ciencias de la salud. Editorial Bioestadísticos. 2da edición. Perú. 2012.
39. Ficha técnica BACTRIM ® . Extraído de internet 12 de noviembre del 2020: <https://mx.prvademecum.com/medicamento/bactrim-360/>
40. Ficha técnica Paracetamol. Extraído de internet 12 de noviembre del 2020: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/68318/FT_68318.html
41. Alergia a medicamentos y drogas. Epidemiología de la alergia a fármacos . Extraído de internet 10 de diciembre del 2020: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-05/alergia-a-medicamentos-y-drogas/>.

ANEXO 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

Factores que predisponen RAM por asociación Sulfametoxazol / Trimetoprima / Guaifenesina en suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020

Formulación del Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Diseño metodológico
<p>Problema general ¿Cuáles serán los factores que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/Trimetoprima/Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020?</p> <p>Problema específico</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuáles serán los factores relativos al paciente como edad, género, antecedentes de alergias y raza que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020? - ¿Cuáles serán los factores relativos al tratamiento como dosis, y medicación concomitante que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020? - ¿Cuáles serán los factores relativos a enfermedad concomitante que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020? - ¿Cuáles serán los patrones de uso que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020? 	<p>Objetivo general Determinar los factores que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/Trimetoprima/Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020</p> <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinar los factores relativos al paciente como edad, género, antecedentes de alergias y raza que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020 - Determinar los factores relativos al tratamiento como dosis, y medicación concomitante que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020 - Determinar los factores relativos a enfermedad concomitante que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020 - Determinar los Patrones de Uso que predisponen RAM por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020 	<p>Hipótesis general Las reacciones adversas tienen relación al menos con dos factores predisponentes por el uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020</p> <p>Hipótesis específicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - La edad es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020 - La medicación concomitante es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima /Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020 - El género es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020 - La forma de dosificación prescrito es un factor que predispone a reacción adversa por uso de la asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/ Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020 	<p>Variable dependiente Reacciones adversas</p> <p>Variable independiente</p> <p>-Factores Predisponentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Factores relativos al paciente • Factores relativos al tratamiento • Factores relativos a la enfermedad • Factores relativos a Patrones de Uso 	<p>La investigación desarrollada es de nivel relacional, con diseño observacional, transversal, prospectivo y multicéntrico, aplicado en la búsqueda de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de producir reacciones adversas</p>

ANEXO 2. CUESTIONARIO BASAL

CUESTIONARIO DE INFORMACION BASAL SOBRE DATOS DE CONTACTO DEL PACIENTE

CODIGO DEL PARTICIPANTE	CODIGO DEL LUGAR

DATOS DEL LUGAR DE ABORDAJE
NOMBRE DEL LUGAR:
FECHA DE REGISTRO:

DATOS PERSONALES
INICIALES DEL PARTICIPANTE:
DIRECCION:
TELEFONO FIJO/ CELULAR
HORARIO DE ABORDAJE FUTURO:

Factores que predisponen RAM por asociación Sulfametoxazol/Trimetoprima/Guaifenesina suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020

ANEXO 3: CUESTIONARIO INICIAL

CUESTIONARIO INICIAL PARA EL PACIENTE SOBRE FACTORES PREDISPONENTES	
CODIGO DEL PARTICIPANTE	
1. ¿Cuál es su edad en meses o años cumplidos?meses (para menores de 2 años)años
2. ¿Cuál es su género?	1. masculino 2. femenino
3. ¿Cuál es su altura?metros
4. ¿Cuál es su peso?Kg
5. ¿Cuál es su raza?	1. Mestizo 2. Amerindio 3. Blanco 4. Negro/mulato/zambo 5. Otro:.....
6. ¿En dónde nació?	1. Departamento:..... 2. Provincia:.....
7. Por favor relate, ¿Ha sufrido anteriormente de alguna enfermedad?	1. Si 2. No
7.1. Si ha sufrido de una enfermedad, ¿Qué enfermedad?	1. Hemorragias 2. Anemia 3. Otro, cual:.....
8. Por favor relate actualmente padece de alguna enfermedad?	1. Si 2. No
8.1. Si padece de una enfermedad, ¿Qué enfermedad?	1. Insuficiencia hepática 2. Anemia Crónica 3. Otro, cual:.....
9. ¿Qué síntomas o hallazgos diagnósticos tiene al iniciar su tratamiento?	1. Tos productiva (expectoración) 2. Dolor de garganta 3. Fiebre 4. Otro:.....
10. Por favor relate, ¿Ha sufrido anteriormente alergia originado por un alimento?	1. Si 2. No
10.1. Si ha sufrido alergia, ¿Cuál fue el alimento?	1. Pescado 2. Mariscos 3. Otro, cual:.....
11. ¿Por favor relate anteriormente ha sufrido alergia originado por un medicamento?	1. Si 2. No
11.1 Si ha sufrido alergia, ¿Cuál fue el medicamento?	1. Amoxicilina 2. Sulfadiazina de Plata (crema tópico) 3. Otro, cual:.....
12. ¿Por favor díganos actualmente recibe medicamento(s) diferente a Sulfametoxazol/Trimetoprima/Gualfenesina Suspensión?	1. Si 2. No
13. ¿Cuál es su diagnóstico actual?	1. Bronquitis aguda 2. Otitis media aguda 3. Infección de vía respiratoria 4. Otro:.....
14. ¿Fecha de inicio de administración de Sulfametoxazol/Trimetoprima/Gualfenesina?	Día:..... Mes:..... Año:.....
15. ¿Cómo es la dosis que debe usar Sulfametoxazol/Trimetoprima/Gualfenesina Suspensión?	1. 5mL cada 12 horas 2. 20mL cada 8 horas 3. Otro:.....
16. ¿Por cuántos días debe usar Sulfametoxazol/Trimetoprima/Gualfenesina suspensión?	1. Cinco días 2. Siete días 3. Diez días 4. Otro:..... días
17. ¿Fecha de extracción de Sulfametoxazol/Trimetoprima/Gualfenesina ?	Mes: Año:

ANEXO 5: VALIDEZ DEL INSTRUMENTO

TITULO DE LA INVESTIGACIÓN

“Factores que predisponen RAM por asociación Sulfametoxazol/ Trimetoprima/Guaifenesina en suspensión oral en pacientes pediátricos, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana en agosto 2020”

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
	Variable 1: Reacciones Adversas							
	DIMENSION 1: No hay dimensión							
1	1.Picazon en piel 2. Erupciones cutáneas 3. Otro: ...	x		x		x		
	VARIABLE 2: Factores predisponentes							
	DIMENSION 1: Relativos al paciente	Si	No	Si	No	Si	No	
	Sub dimensión 1: Edad	x						
2 años	x		x		x		
	Sub dimensión 2: Sexo							
3	1.maculino 2.femenino	x		x		x		
	Sub dimensión 3: Antecedentes de alergias							
4	1. Si; Alergeno: ... 2. No	x		x		x		
	Sub dimensión 4: Raza							
5	1.Mestizo, 2. Afroperuano 3.Blanco 4.Otro:	x		x		x		
	DIMENSION 2: Relativos al tratamiento	Si	No	Si	No	Si	No	
	Sub dimensión 1: Dosis							
6	1. 2.5 mL 2. 5 mL 3. Otro: ...	x		x				
	Sub dimensión 2: Duración							
7	1. 7 días 2. 14 días 3. Otro: ...	x		x		x		
	Sub dimensión 3: Medicación concomitante							
8	Medicamento:	x		x		x		
	DIMENSION 3: Relativos a la enfermedad	Si	No	Si	No	Si	No	

	Sub dimensión 1: Nombre de una patología motivo del tratamiento actual							
10	1.Faringitis 2.Bronquitis 3.Otro: ...	x		x		x		
	Sub dimensión 2: Enfermedad diagnosticada anteriormente							
11	1.Anemia 2.Otro: ...	x		x		x		
	DIMENSIÓN 4: Relativos a patrones de uso	Si	No	Si	No	Si	No	
	Sub dimensión 1: Dosis de administración diaria							
12	1. 2.5 mL. 2. 5 mL. 3. Otro: ...	x		x		x		
	Sub dimensión 2: Forma de administración							
13	1. Antes de las comidas 2. Junto con las comidas	x		x		x		
	Sub dimensión 3: Conservación del medicamento							Se sugiere "almacenamiento"
14	1. Mesa cerca de cocina 2. Al lado de ventana 3. Otro:	x		x		x		

Observaciones (precisar si hay suficiencia): El instrumento es adecuado para recabar la información que sugiere el proyecto de tesis.

Opinión de aplicabilidad: Aplicable [x] Aplicable después de corregir [] No aplicable []

Apellidos y nombres del juez validador: Dr/ Mg: QUEVEDO VALVERDE, Oscar Humberto

DNI: 43124697

Especialidad del validador: Maestría en educación con mención en docencia universitaria y gestión educativa.

ANEXO 6: CARTA DE APROBACIÓN DE LA INSTITUCIÓN PARA LA RECOLECCIÓN DE LOS DATOS



Solicitud de Aprobación para Recolección de Datos

Presente

Asunto: Solicitud de Aprobación para recolección de datos

Q.F: Ana Cecilia Canchari Castillo

Nos es muy grato comunicarnos con usted para expresarle nuestros saludos y así mismo, hacer de su conocimiento que siendo tesisistas de la Universidad Norbert Wiener requerimos su apoyo para poder recolectar la información necesaria para desarrollar nuestra investigación y con la cual optaremos por el título de Químico Farmacéutico.

El título nombre de nuestro proyecto de investigación es: **"FACTORES QUE PREDISPONEN RAM POR ASOCIACIÓN SULFAMETOXAZOL / TRIMETOPRIMA / GUAIFENESINA EN SUSPENSIÓN ORAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS, ADQUIRIDOS EN ESTABLECIMIENTOS FARMACÉUTICOS DE LIMA METROPOLITANA EN AGOSTO 2020"** y siendo imprescindible contar con su aprobación para poder realizar las encuestas respectivas en sus establecimientos farmacéuticos.

Expresándole los sentimientos de respeto y consideración, nos despedimos de Usted, no sin antes agradecer por la atención que dispense a la presente.

Atentamente,

Fernando Torres De La Cruz

D.N.I: 43888350

Teodomira Martínez Quispe

D.N.I: 40282838

BOTICA BIKFARMA
RUC: 10425169802
A.V. Miguel Grau Zona Sur
Jr. Angamos # 413
San Martín de Porres

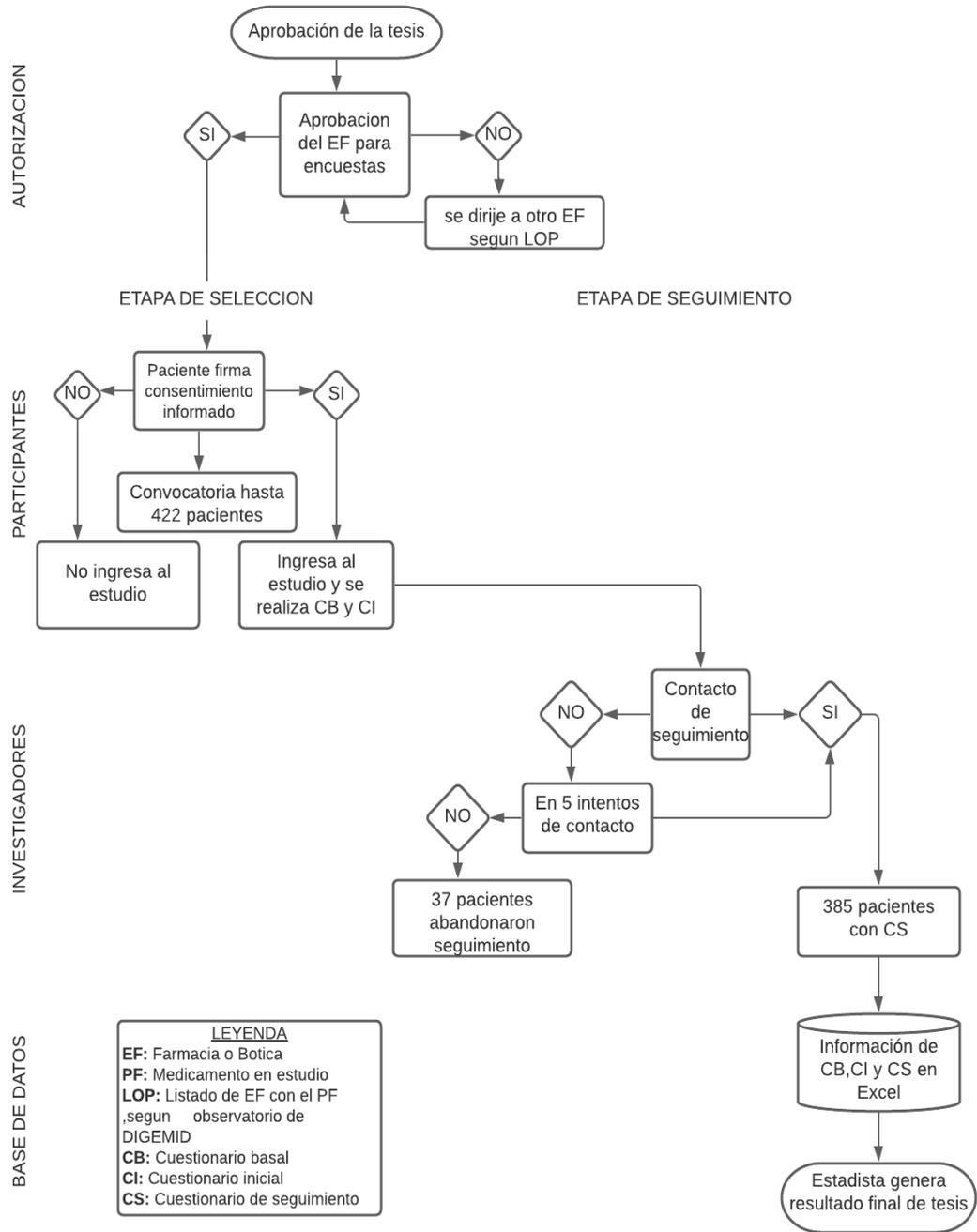
Firma del Autorización

Ana Cecilia Canchari Castillo

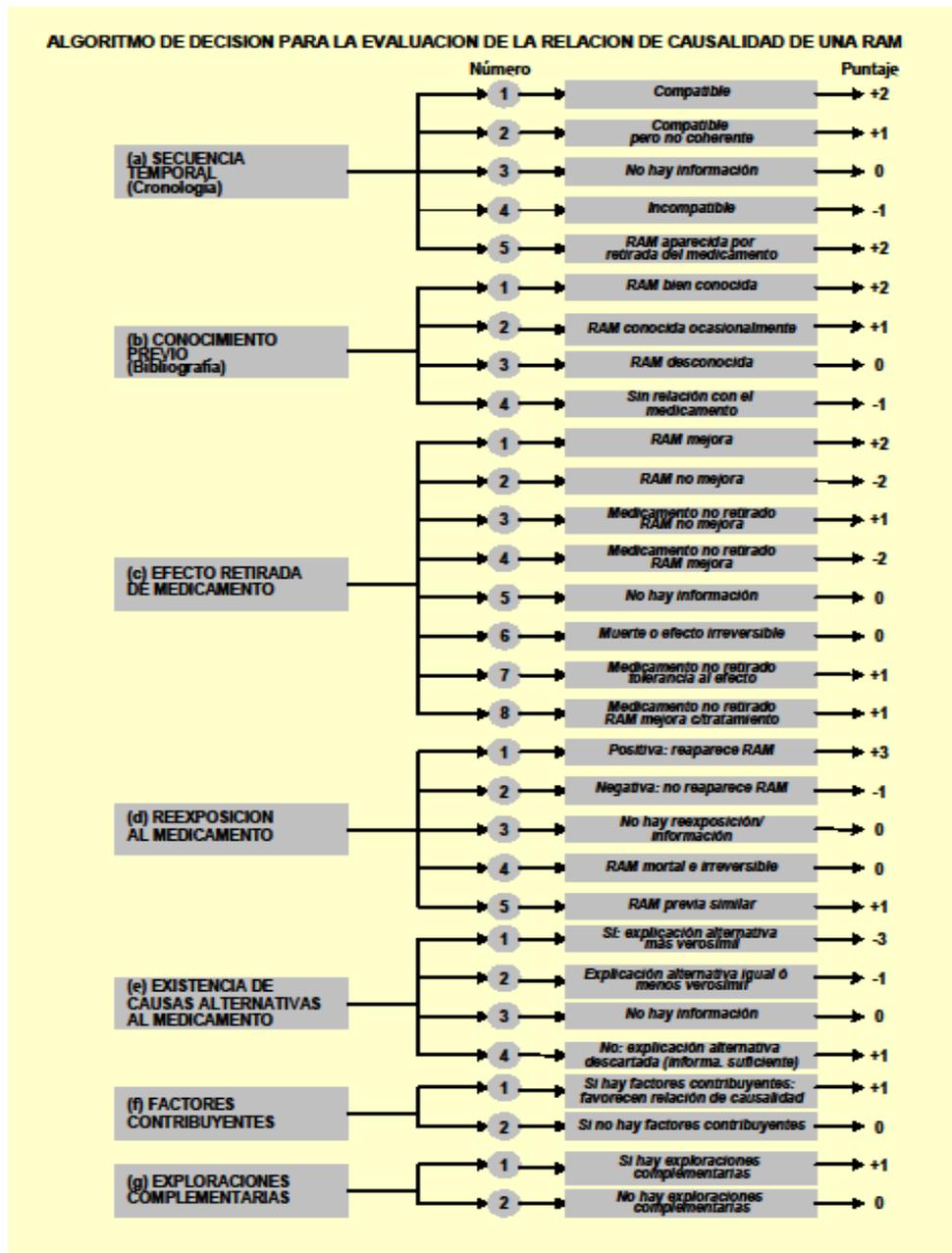
DNI: 21557105

ANA CECILIA CANCHARI CASTILLO
DIRECTOR TÉCNICO
CAPT. 1875

ANEXO 7: FLUJOGRAMA DE LOS PROCESOS Y ETAPAS DEL ESTUDIO



ANEXO 8: INSTRUCTIVO DE EVALUACION DE CAUSALIDAD



INSTRUCTIVO PARA EL ALGORITMO DE DECISION PARA LA EVALUACION DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE UNA RAM

RESOLUCION DIRECTORAL N° 813-2000-DG-DIGEMID (Lima, 27 Setiembre del 2000)

Resuelve:

1° Aprobar el documento "ALGORITMO DE DECISION PARA LA EVALUACION DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE UNA REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS", que consta de 5 folios y que forma parte de la presente Resolución.

2° El mencionado Algoritmo será de aplicación por el Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud y los Centros de referencia Regionales de Salud a nivel nacional, integrantes del Sistema Peruano de Farmacovigilancia.

Los factores considerados para determinar la relación de causalidad en las notificaciones de casos o de series de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos son: 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, requiriéndose para completar la evaluación, determinar la gravedad de la reacción adversa presentada.

A. Criterios de Evaluación**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:

Num	Descripción	Puntaje
1	Administración del medicamento antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del 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. Ej: aplasia medular que aparece 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparece 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 INFORMACION	(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

Num	Descripción	Puntaje
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 establecida 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 SEDAS 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 INFORMACION EN CONTRA DE LA RELACION	(-1)

c) EFECTO DEL RETIRO DEL FARMACO

Num	Descripción	Puntaje
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 puntuación 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 INFORMACION	(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 REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Num	Descripción	Puntaje
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 reaparece el efecto indeseable. NEGATIVA: NO APARECE LA RAM	(-1)
3	No ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto. NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACION 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. REACCION PREVIA SIMILAR	(+1)

e) EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS

Num	Descripción	Puntaje
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. EXPLICACION ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL	(-3)
2	La posible relación causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y medicamento. EXPLICACION ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSIMIL	(-1)
3	No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar. NO HAY INFORMACION PARA ESTABLECER UNA EXPLICACION ALTERNATIVA	(0)
4	Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa. HAY INFORMACION SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLICACION ALTERNATIVA	(+1)

f) FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN LA RELACION DE CAUSALIDAD

Num	Descripción	Puntaje
1	Si hay factores contribuyentes	(+1)
2	No hay, o se desconoce	(0)

g) EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS (Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.)

Num	Descripción	Puntaje
1	Si hay exploraciones complementarias	(+1)
2	No hay, o se desconoce	(0)

B. Categorías del Algoritmo de Causalidad

NO CLASIFICADA	FALTA DATOS
IMPROBABLE	< = 0
CONDICIONAL	1 - 3
POSIBLE	4 - 5
PROBABLE	6 - 7
DEFINIDA	> = 8

C. Gravedad Evaluada

- 1. LEVE:** Reacción que se presenta con signos y síntomas fácilmente tolerados. No necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del producto farmacéutico. Se considera una reacción no seria.
- 2. MODERADO:** Reacción que interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del producto farmacéutico causante de la reacción adversa. Se considera una reacción no seria.
- 3. GRAVE:** Cualquier ocurrencia médica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un producto farmacéutico, que ocasione uno o más de los siguientes supuestos:
 - Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente;
 - Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria;
 - Es causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa;
 - Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido;
 - Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

ANEXO 9 : EVALUACION DE CAUSALIDAD 1

MEDICACION CONCOMITANTE	
SECUENCIA TEMPORAL	PUNTOS
El paciente mostro la aparición de urticaria luego de 6 horas de administrada la primera dosis.	Compatible (+2)
CONOCIMIENTO PREVIO	
La ficha técnica indica que la aparición de una reacción adversa de tipo cutáneo como la urticaria, esta descrita como común, también indica que se han descrito casos múltiples de reacciones en la piel, los cuales son generalmente leves y fácilmente reversibles tras la suspensión del medicamento. (39)	RAM bien conocida (+2)
EFFECTO DEL RETIRO DEL FARMACO	
Se suspende el medicamento, la urticaria desaparece unas horas después sin necesidad de administrar algún otro medicamento.	La RAM mejora (+2)
EFFECTO DE REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO	
Se suspendió el tratamiento, no hubo reexposición.	NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACION INSUFICIENTE (0)
EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS	
El padre del niño indica que se estaba administrando paracetamol jarabe cada 8 horas desde 3 días antes de que el médico le indicara sulfametoxazol más Trimetoprim más Guaifenesina, sin la aparición de alguna reacción adversa. Paciente no tiene antecedentes de alergia a medicamentos ni de hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento en estudio.	HAY INFORMACION SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLICACION ALTERNATIVA (1)
FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD	
Si hay factores contribuyentes (medicación concomitante)	Si hay factores contribuyentes (1)
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	
No se realizaron pruebas de laboratorio, o análisis posteriores a la suspensión del medicamento.	No hay, o se desconoce (0)
PUNTAJE TOTAL	8

ANEXO 10: EVALUACION DE CAUSALIDAD 2

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO	
SECUENCIA TEMPORAL	PUNTOS
El paciente mostro la aparición de urticaria al 7 día de tratamiento.	Compatible (+2)
CONOCIMIENTO PREVIO	
La ficha técnica indica que la aparición de una reacción adversa de tipo cutáneo como la urticaria, esta descrita como común, también indica que se han descrito casos múltiples de reacciones en la piel, los cuales son generalmente leves y fácilmente reversibles tras la suspensión del medicamento (39). En un estudio publicado en España, los medicamentos más implicados en la aparición de reacción adversa al medicamento eran, por este orden: las sulfamidas, estreptomina y betalactámicos, pero en otro realizado , el 50% eran los betalactámicos, un 10% el AAS y en un 9% las sulfamidas (41).	RAM bien conocida (+2)
EFECTO DEL RETIRO DEL FARMACO	
Se suspende el medicamento, la urticaria desaparece 1 día después sin la necesidad de tratamiento.	La RAM mejora (+2)
EFECTO DE REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO	
Se termino el tratamiento, no hubo reexposición.	NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACION INSUFICIENTE (0)
EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS	
La madre del niño indica que la administración de Sulfametoxazol/Trimetoprima/Guaifenesina según la prescripción era por 5 mL , 2 veces al día por 5 días; al ver que paciente no presenta mejoría decide seguir con el tratamiento por 2 días mas sin consultar al médico y por consejo del personal de la botica donde compro el medicamento. Paciente no tiene antecedentes de alergia a medicamentos ni de hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento en estudio. No hubo administración de algún otro medicamento o alguna patología adyacente. También se conoce que los pacientes se sensibilizan a los fármacos a los que están expuestos y la incidencia varía según las modalidades terapéuticas al uso (41).	HAY INFORMACION SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLICACION ALTERNATIVA (1)
FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD	
Si hay factores contribuyentes (tratamiento prolongado, mayor al indicado por el medico)	Si hay factores contribuyentes (1)
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	
No se realizaron pruebas de laboratorio, o análisis posteriores a la suspensión del medicamento.	No hay, o se desconoce (0)
PUNTAJE TOTAL	8

ANEXO 11: EVIDENCIAS DE TRABAJO EN CAMPO



