

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**EVALUACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A
MEDICAMENTOS NOTIFICADAS POR EL PERSONAL DE SALUD
DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE DE TACNA, 2018-2020**

TESIS

Presentada por:

Bach. Francis Nelson Toma Guiza

Para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

TACNA – PERÚ

2022

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**“EVALUACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS
A MEDICAMENTOS NOTIFICADAS POR EL PERSONAL DE SALUD
DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE DE TACNA, 2018-2020”**

TESIS

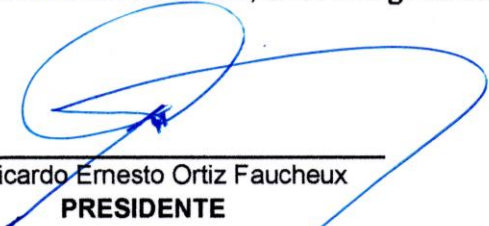
Presentada por:

Bach. FRANCIS NELSON TOMA GUIZA

Para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

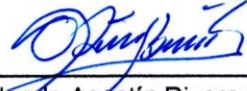
Tesis aprobada por: UNANIMIDAD, ante el siguiente jurado:




Dr. Ricardo Ernesto Ortiz Faucheux
PRESIDENTE



Dr. Juan José Evaristo Changllo Roas
MIEMBRO



Mgr. Orlando Agustín Rivera Benavente
MIEMBRO



Mgr. Juan Carlos Efraín Cervantes Zegarra
ASESOR

DEDICATORIA

A Dios, que guía mis pasos y me da fortaleza y sentido de vida, para lograr cada uno de mis proyectos. A mis padres Agustina y Vicente, gracias a su apoyo, paciencia y comprensión he logrado culminar el presente trabajo.

A Gladys, mi hermano Johan y a mi querida abuelita Ricardina, por ser mi motivación y lucha, siempre estará presente en mi corazón.

AGRADECIMIENTO

A mis padres por su apoyo incondicional.

Al Mgr. Juan Carlos Cervantes Zegarra y al Q.F. José Vela Velarde quienes han asesorado el presente trabajo con dirección correcta.

A todas las personas que me ayudaron directa o indirectamente en la realización de este proyecto.

ÍNDICE

	Pág.
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
ÍNDICE DE TABLAS	viii
ÍNDICE DE GRÁFICOS	x
ÍNDICE DE ANEXOS	xii
ABREVIATURAS.	xiii
RESUMEN.....	xiv
ABSTRACT	xv
INTRODUCCIÓN	01
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	04
1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	04
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	07
1.2.1. Problema principal	07
1.2.2. Problema específico	07
1.3. JUSTIFICACIÓN	08
1.4. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	11
1.5. OBJETIVOS	12
1.5.1. Objetivo general.....	12
1.5.2. Objetivos específicos	12

1.6. HIPÓTESIS	13
1.7. DETERMINACIÓN DE VARIABLES.....	14
1.7.1. Variable X	14
1.7.2. Variable Y	14
1.7.3. Indicadores	14
1.7.4. Operacionalización de variables	16
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	18
2.1. ANTECEDENTES DE ESTUDIO	18
2.1.1. Antecedentes en el ámbito internacional	18
2.1.2. Antecedentes en el ámbito nacional	20
2.1.3. Antecedentes en el ámbito regional	24
2.2. BASES TEÓRICAS.....	25
2.2.1. Farmacovigilancia.....	25
2.2.2. Reacción adversa a medicamentos.....	27
2.2.3. Sistema peruano de farmacovigilancia	36
2.2.4. Validación de notificaciones	47
2.2.5. Evaluación de la relación de causalidad de la RAM	49
2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS	53
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	55
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	55
3.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN.....	55

3.3. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	56
3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA	56
3.4.1. Población.....	56
3.4.2. Muestra.....	56
3.4.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	56
3.5. MATERIALES E INSTRUMENTOS	57
3.5.1. Materiales.....	57
3.5.2. Instrumentos.....	57
3.6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS ..	58
3.7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	58
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	70
DISCUSIÓN	99
CONCLUSIONES	113
RECOMENDACIONES.....	115
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	117
ANEXOS.....	127

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Evaluación de la causalidad según el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado en los años 2018-2020	70
Tabla 2.	Gravedad de la RAM notificado en los años 2018-2020.....	72
Tabla 3.	Desenlace de la RAM notificado en los años 2018-2020.....	74
Tabla 4.	Tipo de RAM notificado en los años 2018-2020	76
Tabla 5.	RAM según el órgano o sistema de órganos afectados en los años 2018-2020	78
Tabla 6.	Grupo de medicamentos sospechosos de RAM	80
Tabla 7.	Reacciones adversas producidos por medicamentos antituberculosos.....	81
Tabla 8.	Medicamentos antituberculosos sospechosos de RAM.....	83
Tabla 9.	Reacciones adversas producidos por antibióticos	84
Tabla 10.	Antibióticos sospechosos de RAM.....	86

Tabla 11.	Reacciones adversas producidos por medicamentos de TARGA	87
Tabla 12.	Medicamentos de TARGA sospechosos de RAM.....	89
Tabla 13.	Reacciones adversas producidos por otros medicamentos.....	90
Tabla 14.	Otros medicamentos sospechosos de RAM.....	92
Tabla 15.	Edades y sexo de los pacientes que presentaron sospechas de RAM.....	93
Tabla 16.	Áreas que presentaron sospechas de RAM	95
Tabla 17.	Notificadores de reacciones adversas	97

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.	Evaluación de la causalidad según el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado en los años 2018-2020	71
Gráfico 2.	Gravedad de la RAM notificado en los años 2018-2020.....	73
Gráfico 3.	Desenlace de la RAM notificado en los años 2018-2020	75
Gráfico 4.	Tipo de RAM notificado en los años 2018-2020	77
Gráfico 5.	RAM según el órgano o sistema de órganos afectados en los años 2018-2020.....	79
Gráfico 6.	Reacciones adversas producido por medicamentos antituberculosos.....	82
Gráfico 7.	Reacciones adversas producido por antibióticos	85
Gráfico 8.	Reacciones adversas producido por medicamentos de TARGA	88

Gráfico 9. Reacciones adversas producido por otros medicamentos.....	91
Gráfico 10. Edades y sexo de los pacientes que presentaron sospechas de RAM en los años 2018-2020	94
Gráfico 11. Áreas que presentaron sospechas de RAM en los años 2018-2020	96
Gráfico 12. Notificadores de RAM en los años 2018-2020.....	98

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1.	Matriz de consistencia	128
Anexo 2.	Formato de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos por los profesionales de la salud	130
Anexo 3.	Resolución directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID	131
Anexo 4.	Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM	133
Anexo 5.	Instructivo para el algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM.....	134

ABREVIATURAS

DEMID	Dirección Ejecutiva de Medicamentos, Insumos y Drogas
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
HS	Hipersensibilidad
IPS	Informes periódicos de seguridad
MINSA	Ministerio de Salud
OMS	Organización mundial de la salud
PS	Profesionales de la salud
RAFA	Reacción adversa a fármacos antituberculosos
RAM	Reacción adversa a medicamentos
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Humana
SPFV	Sistema peruano de farmacovigilancia
TARGA	Terapia antirretroviral de gran actividad
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

RESUMEN

El objetivo del estudio fue evaluar las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos (RAM) reportados por el personal de salud del Hospital Hipólito Unanue de Tacna en el año 2018-2020. La investigación fue no experimental, descriptiva, transversal y retrospectiva. Se utilizaron dos instrumentos de recolección de datos: reporte de sospechas de reacciones adversas y el algoritmo de Karch y Lasagna modificado. La población de estudio consta de 88 notificaciones. **Resultados:** Mediante el algoritmo de decisión para la evaluación de causalidad de la RAM, los resultados fueron Probables (45,8 %). La gravedad de las RAM fue leve (58,3 %), con desenlace recuperado (65,3 %). De acuerdo al tipo de RAM presentado, fue B (impredicibles) (63,9 %). Entre los principales órganos y sistemas comprometidos estuvieron los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (55,1 %). Los medicamentos que presentaron más sospechas de RAM fueron los antituberculosos (40,3 %) y dentro de ellos la Rifampicina obtuvo el mayor porcentaje (31,3 %). El sexo que más sospechas de RAM presentó, fue el femenino (55,7 %). El personal químico farmacéutico tiene el mayor porcentaje de notificaciones (77,8 %). **Conclusión:** Las sospechas de RAM notificadas por el personal de salud fueron ciertas.

Palabras clave: Notificación espontánea, RAM, algoritmo de decisión para la evaluación de causalidad, medicamentos notificados.

ABSTRACT

The objective of the study was to evaluate the notifications of adverse drug reactions (ADRs) reported by the health personnel of the Hipólito Unanue Hospital in Tacna in the year 2018-2020. The research was non-experimental, descriptive, cross-sectional and retrospective. Two data collection instruments were used: report of suspected adverse reactions and the modified Karch and Lasagna algorithm. The study population consists of 88 notifications. **Results:** Using the decision algorithm for the evaluation of ADR causality, the results were Probable (45.8%). The severity of the ADRs was mild (58.3%), with a recovered outcome (65.3%). According to the type of ADR presented, it was B (unpredictable) (63.9%). Among the main organs and systems involved were disorders of the skin and subcutaneous tissue (55.1%). The medications that presented the most suspicions of ADRs were antituberculous (40.3%) and within them, rifampicin obtained the highest percentage (31.3%). The sex that presented the most suspicions of ADR was female (55.7%). Pharmaceutical chemical personnel have the highest percentage of notifications (77.8%). **Conclusion:** The suspicions of ADR reported by health personnel were true.

Keywords: Spontaneous reporting, ADR, decision algorithm for causality assessment, reported medications.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que la Farmacovigilancia contribuye a consolidar los programas nacionales dedicados al control y el tratamiento de enfermedades como la Tuberculosis, Malaria, VIH/SIDA y a la cobertura de inmunizaciones, entre otros, considerados como intervenciones esenciales para la salud de un país. Esto debido, a que una fuerte vinculación entre ambas, permite obtener mejores resultados sanitarios, ya que una adecuada información sobre la seguridad, así como una temprana identificación y prevención de reacciones adversas resultan en un uso más racional de los medicamentos y en una mejor adherencia por parte de la población objetivo. (1)

Con el incremento de la cobertura de atención y el uso de nuevos medicamentos, sobre todo a grupos de poblaciones vulnerables, las posibilidades de reacciones adversas e interacciones pueden incrementarse, especialmente si las reacciones adversas no son monitoreadas a través de estrategias que permitan contar con buenos reportes y una temprana detección, revisión y gestión de los mismos. (2)

La utilización de un medicamento requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que pueda generar. Idealmente debieran utilizarse medicamentos que aporten un beneficio sin ningún riesgo. En la práctica, el uso de la mayor parte de los medicamentos implica un cierto riesgo que debe intentar reducirse al mínimo. Por ello, una vez puesto al servicio del paciente debe continuarse vigilando su seguridad durante toda la vida del medicamento. Además de reacciones adversas, los medicamentos producen otros problemas como ineficacia, dependencia o intoxicaciones que también deben vigilarse ya que originan morbilidad, hospitalización e incluso muerte.

Las necesidades en materia de salud y el uso de medicamentos varían mucho entre los países, por razones económicas, étnicas y culturales; así como por la carga de morbilidad, la dieta, el nivel de desarrollo del país y el sistema de regulación de los mismos. En consecuencia, las decisiones concernientes a la efectividad y la seguridad han de considerarse en el contexto específico de cada país. En tal sentido, la vigilancia de la seguridad y efectividad de los medicamentos debe ser una prioridad de la salud pública. Por su parte, la autoridad que recibe las notificaciones debe ser capaz de influir en las soluciones, así como de diseminar la información y de recomendar los cambios pertinentes. (3)

Una reacción adversa a un medicamento (RAM) se puede definir como "cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento...". (4) Por tanto, las RAM son efectos no deseados ni intencionados de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos, que se producen durante su uso adecuado. Difieren de la dosificación excesiva accidental o intencionada o de la mala administración de un fármaco. Las reacciones adversas inesperadas y poco frecuentes (raras) a los medicamentos se han identificado principalmente en la fase post-autorización. Desde principios de la década de 1960, la notificación espontánea ha sido el principal método de notificación de reacciones adversas. al año siguiente se aprueba el algoritmo de causalidad de las reacciones adversas, el cual consiste en una secuencia lógica de preguntas que pretenden "calificar" cada sospecha de relación medicamento-reacción adversa con un determinado grado de probabilidad. (5)

Por ello este trabajo busca evaluar las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificadas por el personal de salud del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La aparición de Focomelia en bebe recién nacidos causada por el consumo de la Talidomida a principios de los años 60 en Europa, motivo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se elabore un programa de promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos, con la idea de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos. En un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificación de reacciones adversas. Desde entonces la red se ha ampliado considerablemente, a medida que países de todo el mundo se implementaban de centros nacionales de farmacovigilancia para registrar las reacciones adversas a los fármacos. Hoy son 86 los países que participan en el programa, coordinado por la OMS y su Centro Colaborador de Uppsala. Así, la Farmacovigilancia es una actividad de salud pública, se define como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los

medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. Se ocupa de los efectos indeseados o reacciones adversas medicamentosas (RAM) producido por los medicamentos principalmente, aunque no exclusivamente, ya que se ha extendido a hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros. La Farmacovigilancia se ocupa de la detección, evaluación y la prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados (OMS2001). (6)

La DIGEMID, en el año 1999, con RD N°354-99-DG-DIGEMID crea el Sistema Peruano de Farmacovigilancia, con la finalidad de identificar, evaluar y prevenir los riesgos asociados al consumo de los medicamentos. En febrero del año 2002, Perú se constituye en el país número 67 en formar parte del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. En el año 2009, la Ley N° 29459, Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, artículo 35° señala que la DIGEMID conduce el Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. En este marco en julio del 2014, se publica el Decreto Supremo N° 13-2014 SA, que dictan Disposiciones referidas al Sistema Peruano de

Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, en el que se menciona los integrantes y objetivos del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. (7)

La notificación sistemática y el análisis estadístico permanente permite generar alertas sobre el comportamiento de los medicamentos en la población de una región. Es así que el éxito o fracaso de cualquier actividad de Farmacovigilancia depende de la notificación de sospechas de Reacciones Adversas. La efectividad de un sistema nacional de farmacovigilancia depende de la participación activa de los profesionales de salud, los más idóneos para notificar las sospechas de reacciones adversas observadas en los pacientes durante su práctica diaria. Todos los profesionales de la salud (médicos cirujanos, químicos farmacéuticos, enfermeras, odontólogos y otros) deberían informar las reacciones adversas como parte de su responsabilidad profesional, aunque tengan dudas acerca de la asociación precisa con la medicación.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. Problema Principal

- ¿Cuál es el resultado de la evaluación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificadas por el personal de salud del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020?

1.2.2. Problemas Específicos

- ¿Cuál es la causalidad según el algoritmo de decisión de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020?
- ¿Cuál es la clasificación de las reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la gravedad, desenlace, tipo, órganos y sistemas afectados en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020?
- ¿Cuáles son los medicamentos notificados que presentaron sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020?

- ¿Cuál es la frecuencia con que se presentan sospechas de reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la edad, sexo y áreas de los pacientes en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020?
- ¿Cuáles son el personal de salud que notificaron sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020?

1.3. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

El fin primordial de la farmacovigilancia es proporcionar, de forma continua, la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, que garanticen las medidas oportunas del uso de los fármacos disponibles en el mercado en favor de la relación beneficio-riesgo. (8)

El presente estudio aportará evidencia de la información por parte de los profesionales de la salud del Hospital Hipólito Unanue de Tacna en el periodo 2018-2020, lo que permitirá inicialmente verificar si las notificaciones contienen datos completos y suficientes de

sospechas de reacciones adversas a medicamentos para su posterior evaluación que establecerá la causalidad mediante el método de Karch y Lasagna modificado, dicha actividad contribuye al uso seguro de los medicamentos.

Por otro lado, los resultados de los hallazgos encontrados serán de utilidad para los profesionales de la salud del mencionado nosocomio y de la Región de Salud Tacna, lo cual favorecerá la comprensión y adecuada toma de decisiones en el uso seguro de los fármacos.

Los métodos, procedimientos y técnicas e instrumentos empleados en la exploración, una vez demostrada su validez y confiabilidad podrán ser utilizados para el desarrollo de la línea de investigación en el tema de la seguridad del uso de medicamentos.

Conocer la causalidad de las reacciones adversas a medicamentos es un problema de salud pública, según el trabajo de investigación titulado “Prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, enero 2013 - junio 2016” (9), en relación a la causalidad

de las reacciones adversas asociada a fármacos antituberculosos, el mayor porcentaje lo obtuvo la categoría DEFINIDA con el 47,5 % de los casos presentados; lo que convierte a la investigación en relevante debido a la importancia de clasificar y jerarquizar las reacciones adversas a medicamentos generando protección y promoción de la salud del Hospital y de la Región.

Los objetivos del estudio y su logro permitirán dar cumplimiento a la normativa del sector salud.

Según lo reglamentado en el artículo 74 de la Ley General de Salud N° 26842: “prescribe que la Autoridad de Salud de nivel nacional recoge y evalúa la información sobre las reacciones adversas de los medicamentos que se comercializan en el país y adopta las medidas a que hubiere lugar en resguardo de la salud de la población”. (10)

1.4. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Omisión de datos en los campos requeridos de algunas notificaciones de sospechas de reacciones adversas.

Se asume que a consecuencia del inicio de la pandemia de coronavirus (COVID-19) en el país a comienzos de marzo del año 2020, ha habido pocos reportes de notificaciones de reacciones adversas respecto a la farmacovigilancia y el acceso a diferentes áreas del hospital fue restringido por lo que solo se realizaron reportes de sospechas de reacciones adversas hasta ese mes.

1.5. OBJETIVOS

1.5.1. Objetivo General

- Evaluar las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificadas por el personal de salud del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020

1.5.2. Objetivos Específicos

- Establecer la causalidad según el algoritmo de decisión de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020.
- Clasificar las reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la gravedad, desenlace, tipo, órganos y sistemas afectados en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020.
- Identificar los medicamentos notificados que presentaron sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020.

- Determinar la frecuencia con que se presentan sospechas de reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la edad, sexo y áreas de los pacientes en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020.
- Identificar al personal de salud que notificaron sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020.

1.6. HIPÓTESIS

1.6.1. Hipótesis General

Teniendo en cuenta que las hipótesis constantemente están expresadas a manera de proposición, y que en este trabajo descriptivo no se procura pronosticar una cifra o tamaño preciso, el actual trabajo no plantea hipótesis.

Los estudios descriptivos (simples o mixtos) tienen como objetivo genérico acumular datos para describir fenómenos aún poco conocidos, pero no pretenden explicarlos o verificar las posibles causas subyacentes. (11)

1.7. DETERMINACIÓN DE VARIABLES

1.7.1. Variable X

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Dimensiones

- Datos del paciente
- Reacciones adversas sospechadas
- Medicamentos sospechosos
- Datos del notificador

1.7.2. Variable Y

Medicamentos notificados

Dimensiones

- Elección del medicamento sospechoso mediante revisión bibliográfica

1.7.3. Indicadores

Reporte de sospechas de reacciones adversas

- Edad
- Sexo

- Reacción adversa
- Gravedad de la RAM
- Desenlace
- Nombre genérico y comercial
- Personal médico cirujano
- Personal enfermera
- Personal químico farmacéutico
- Otro personal

Medicamentos notificados

- Antituberculosos
- Antibióticos en general
- TARGA
- Otros medicamentos

1.7.4. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADOR	VALOR	ESCALA
Variable X Reporte de sospechas de reacciones adversas	Según la OMS define reacción adversa a medicamentos cualquier respuesta de un fármaco que es nocivo, no intencional e indeseado de una droga, que ocurre a dosis habituales utilizado en humanos con fines terapéuticos, profilácticos y diagnóstico	Respuesta inesperada de un fármaco a dosis terapéuticas	Datos del paciente	Edad	años	Nominal
				Sexo	Femenino Masculino	
			Reacciones adversas sospechadas	Reacción adversa	órgano o sistema de órganos afectados	Nominal
				Gravedad de la RAM	Leve Moderada Grave	
				Desenlace	Recuperado No recuperado Recuperado con secuela Mortal Desconocido	
Medicamentos	Nombre genérico y comercial	Nominal				
Datos del notificador	Personal médico cirujano Personal enfermera	<ul style="list-style-type: none"> • Médico • Residente • Interno (a) • Enfermera • Interno (a) 	Nominal			

				Personal químico farmacéutico	<ul style="list-style-type: none"> • Químico farmacéutico • Interno (a) 	
				Otro personal		
Variable Y Medicamentos notificados	Sospechosos de la generación de las RAMs	Último medicamento ministrado posterior a la presencia de las manifestaciones de RAM.	Elección del medicamento sospechoso mediante revisión bibliográfica	<ul style="list-style-type: none"> • Antituberculosos • Antibióticos en general • TARGA • Otros medicamentos 		Ordinal

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE ESTUDIO

2.1.1. Antecedentes en el ámbito internacional

Vargas S, en su estudio denominado “Sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) reportadas por el departamento de pediatría, Hospital base Valdivia: Evaluación de la causalidad” (12) Chile, 2013; estudio descriptivo retrospectivo de las notificaciones espontáneas de sospechas de RAM, de pacientes pediátricos hospitalizados entre enero de 2003 y diciembre de 2009. La evaluación de causalidad fue categorizada como definitiva, probable, posible, condicional e improbable. Resultados: 143 reportes espontáneos de 126 pacientes y 130 sospechas de RAM fueron incluidos. En los reportes de sospechas de RAM, principalmente fueron pacientes entre 2-11 años de edad (72,7 %), grupos farmacoterapéuticos causantes de RAM: antineoplásicos (58,9 %) y antibióticos (22,8 %), sistema y/o órgano afectado de piel y anexos (34,9 %). La mayoría de estas notificaciones procedían de los médicos

(73,6 %), Químicos Farmacéuticos (9,5 %) y de enfermeras (2%), 143 reportes fueron evaluados por Karch y Lasagna como definitivos 10 %, probables 28,5 %, posibles 35,4 %, condicional 23,1 % e improbable 3,0 %.

Santos L et al; en “Reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia en Matanzas, Cuba 2014-2018” (13) Cuba, 2020; estudio observacional, descriptivo, transversal, de serie de casos en Farmacovigilancia, a partir de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas en el quinquenio 2014 - 2018, en Matanzas. Se describen las reacciones adversas de baja frecuencia en cuanto a sexo, edad, tipo de efecto adverso, intensidad e imputabilidad. Se evaluaron un total de 3,407 reacciones adversas de medicamentos de baja frecuencia. El sexo femenino y los adultos fueron los más reportados. Según los órganos o sistemas de órganos afectados fueron en mayor parte la piel y sus anexos; los grupos farmacológicos más reportados fueron los analgésicos, seguido de los antimicrobianos, siendo los fármacos con mayor implicación la dipirona (7,1 %) y el ibuprofeno (5,8 %). Predominaron las reacciones adversas por medicamentos de baja frecuencia moderadas (93,3 %)

y según el algoritmo de Karch y Lasagna modificado, la categoría probable (72,2 %).

2.1.2. Antecedentes en el ámbito nacional

Dávila C et al; en “Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en la división de medicina del Hospital Nacional de la Policía Nacional Del Perú “Luis N. Sáenz” (14) Lima, 2014. Corresponde a un diseño observacional, descriptivo, transversal, ambispectivo. La muestra consistió en analizar 329 casos, detectándose 48 casos de RAM, obteniéndose una incidencia de 14,59 %; con predominio en mujeres con 15,75 %, y según la edad, el grupo de 25 - 39 años con 22,58 %. Los principales grupos terapéuticos implicados fueron los del Sistema Nervioso (33,93 %), y los Antiinfecciosos generales de uso sistémico (21,43 %). Los principales órganos y sistemas comprometidos fueron el Gastrointestinal (35,71 %), y las afecciones en el Metabolismo y Nutrición (12,5 %). De acuerdo a la distribución según el número de RAM presentada por paciente, se observó que el 89,58% solo presento una RAM, según la Gravedad, resultaron siendo del grado moderado (80,36 %); según Tipo, se observó que el 73,21 % fueron

de Tipo A. De acuerdo a la evaluación de la causalidad de las RAM, se observa que según Secuencia Temporal el 98,21 % fue del tipo compatible, según Conocimiento Previo el 80,36 % fue considerada RAM bien conocida, según efecto del Retiro del Fármaco en el 71,43 % la RAM mejora, un 89,29 % no hubo re exposición del fármaco, el 55,36 % hay una explicación igual o menos verosímil, el 55,36 % hubieron factores predisponentes por parte del paciente y por último un 58,93 % no hay o se desconoce si hubo Exploraciones Complementarias. La Causalidad de las RAM son Probables en un 55,36 %.

Parí E et al; en su estudio denominado “Evaluación de la sospecha de reacciones adversas a medicamentos reportados en los usuarios de los establecimientos de salud de la Dirección Regional de Salud del Cusco durante el periodo enero a junio del 2016” (15) Cusco, 2016. La metodología utilizada fue no experimental, descriptiva y transversal. El muestreo que se tomó en cuenta fue el no probabilístico. Se aplicó la escala de “Algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna”, modificado por Naranjo y colaboradores. Resultados: en cuanto al establecimiento de salud el Hospital Antonio Lorena presentó el mayor número de reportes con 31 %, en cuanto al

género el 54 % fueron mujeres, el 28,7 % pertenece al grupo etario entre 15-25 años, en cuanto al diagnóstico el 27,6 % con TBC , Médicos 40 % y Químicos Farmacéuticos 35,3 % fueron los que notificaron en mayor porcentaje, en medicamentos asociados a la RAM, ceftriaxona 1gr y rifampicina 600mg con 8 % respectivamente, en la aplicación del algoritmo de Karch y Lasagna modificado resultó probable con 73,6 %, según la gravedad el 55,2 % es moderada, en el desenlace los usuarios se han recuperado en un 78,2 %, en el tipo de reporte RAM según órgano y sistema afectado el 46 % es de tipo dérmico.

Medina J et al; en su publicación “Evaluación de la relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos sobre la notificación espontánea de establecimientos de salud a DIREMID Loreto, enero – diciembre 2014” (16) Loreto, 2016. La investigación está enmarcada dentro del método no experimental, del tipo descriptivo y diseño observacional. Se evaluaron en total 189 reportes de sospecha a reacciones adversas a medicamentos, el mayor número de notificaciones evaluadas se refieren a medicamentos Antimaláricos (110) siendo el 58,20 % del total. Se evaluó la relación de causalidad, según el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por

Naranjo y Col; se identificó las categorías de relación de causalidad por tipo ficha de notificación, estableciéndose como Posible 162 notificaciones, Probable 15 notificaciones, Condicional 18 notificaciones, Improbable 62 notificaciones y 1 notificación como Definida. Se evaluó la gravedad de la notificación, obteniéndose 135 notificaciones definidas como moderado; 122 notificaciones definidas como leve y 1 notificación definida como Grave.

Contreras A, "Determinación de la Causalidad y Gravedad mediante el Algoritmo de Karch y Lasagna de las Reacciones Adversas de Productos Farmacéuticos Notificados a La Gerencia Regional de Salud, en Arequipa 2011 – 2016" (17) Arequipa, 2018. El instrumento empleado fueron los reportes de sospecha de reacciones adversas a medicamentos notificadas a la Gerencia Regional de Salud en los años del 2011 al 2016, fueron 752 reportes en los que se notificaron 1167 reacciones adversas a los medicamentos RAM. Resultados: en distribución RAM por sexo se observa un 56 % corresponden a personas del sexo femenino, en distribución de notificaciones por profesional se observa que el mayor grupo de profesionales que realizan la notificación corresponde a los farmacéuticos con un 38,50 %. Al realizar la evaluación de la

gravedad, el mayor porcentaje fue leve y la evaluación de la causalidad aplicando el Algoritmo de Karch y Lasagna, el mayor porcentaje lo obtuvo la categoría “Posible” con un 33 %.

2.1.3. Antecedentes en el ámbito regional

Sardón G, en su estudio “Prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, enero 2013 - junio 2016” (9) Tacna, 2017. El presente estudio determinó la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna. Se usaron los reportes de sospecha de reacciones adversas, fue descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal. Se presentaron un total de 106 reacciones adversas, el grupo etario más frecuente que presentó reacciones adversas a fármacos antituberculosos, fue el de adolescentes y adultos jóvenes de 10 - 20 años con 32,20 % (19 casos) y de acuerdo al sexo fue prácticamente equitativa para ambos, las mujeres con 50,85 % y los hombres con 49,15 % (30 y 29 casos respectivamente); medicamentos prescritos que tuvieron mayor frecuencia de RAFAs; la Rifampicina (25,62 %), Isoniazida (25,12 %), Etambutol (23,65 %) y

Pirazinamida (20,20 %), según su gravedad fueron: 79,66 % leve; según las partes del cuerpo afectado, las dérmicas con un 28,75 %; según el tipo, la de tipo A fue de 49,2 %. La causalidad de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos fue: Definida, con 47,5 % de los casos y el Químico Farmacéutico tuvo la mayor cantidad de reportes (57,6 %).

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1. Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia es una actividad de salud pública, se define como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. Se ocupa de las RAM producido por los medicamentos principalmente, aunque no exclusivamente, ya que se ha extendido a hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros. La Farmacovigilancia se ocupa de la detección, evaluación y la prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados (OMS2001). (18)

2.2.1.1. Objetivos de la farmacovigilancia

- Contribuir al cuidado y seguridad de los pacientes en relación al uso de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.
- Contribuir a la salud pública en relación al uso de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.
- Promover los estándares respecto a la seguridad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.
- Contribuir al uso seguro y racional de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, analizando la relación beneficio riesgo.
- Minimizar el riesgo asociado al uso de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, mediante la recolección, evaluación y difusión de la información sobre reacciones adversas e incidentes adversos.
- Contribuir en la evaluación del beneficio y riesgo de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y

productos sanitarios, con la realización de estudios epidemiológicos. (18)

2.2.2. Reacción adversa a medicamentos

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) una reacción adversa a medicamentos, se define como “una respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada y que tiene lugar cuando este se administra en dosis utilizadas normalmente en seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica”. (19)

2.2.2.1. Clasificación y mecanismos de producción de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Según la relación con la dosis:

- a) RAM tipo A- (Augmented) Dosis Dependiente: son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción medicamentosa, a un efecto citotóxico o simplemente extensión de un efecto farmacológico

por una sobredosis relativa, debidos a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinámicas. El 75 % de las reacciones adversas a medicamentos son dosis dependientes.

b) RAM tipo B- (Bizarro) Dosis Independiente: son reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento, administrado a las dosis habituales. Estas reacciones representan menos del 25 % de los casos y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Son efectos independientes de la dosis como la idiosincrasia, la intolerancia, o las alergias. Casi siempre son impredecibles, y difíciles de evitar. Las RAM de tipo B, pueden ser: inmunológicos, o no inmunológicos y manifestarse solo en algunos pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos. Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones (rash), anafilaxia, vasculitis,

lesión orgánica inflamatoria, hasta síndromes auto inmunes muy específicos. También se presentan efectos de Tipo B no inmunológicos en una minoría de pacientes predispuestos, intolerantes, por ejemplo, debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida respecto a una enzima determinada, con el resultado de una vía metabólica alterada o a una acumulación de un metabolito tóxico. Como ejemplos, existen los casos de anemia aplásica por cloranfenicol y las hepatitis por Isoniazida.

- c) RAM Tipo C- (Chronic) se refieren a situaciones en las que la utilización del medicamento, a menudo por razones desconocidas, aumenta la frecuencia de una enfermedad "espontánea". Los efectos de Tipo C pueden ser graves y frecuentes (incluyen tumores malignos) y pueden ocasionar efectos acusados en la salud pública. Los efectos de Tipo C pueden ser coincidentes, y a menudo estar relacionados, con efectos prolongados;

frecuentemente no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil de probar la asociación con el fármaco.

- d) RAM tipo D- (Delayed): son poco frecuentes y aparecen un tiempo después de la administración del medicamento. Las más importantes son la carcinogénesis y la teratogénesis pudiendo aparecer por mecanismos genotóxicos e inmunotóxicos.
- e) RAM tipo E- (End of treatment): Son consecuencia de la supresión brusca de la administración prolongada de un medicamento (efecto rebote).
- f) RAM tipo F- (Foreing): Son efectos causados por agentes distintos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes). (20)

Según la gravedad de la reacción adversa, estos pueden clasificarse en:

- a) Leves: son reacciones menores, no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antídoto terapia. Los síntomas y signos son fácilmente tolerados.

- b) Moderadas: aquellas que provocan hospitalización o atención en servicio de urgencias. Requieren un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antídoto terapia. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual.

- c) Graves: aquellas que causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la reacción adversa. Acción incapacitante con

inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.

- d) Letales: son las que conducen directa o indirectamente a la muerte del paciente. (21)

Según el mecanismo de producción las reacciones adversas a medicamentos se clasifican en:

- a) Sobredosis relativa: el fármaco se administra a las dosis requeridas, pero a pesar de ello sus concentraciones plasmáticas son superiores a las habituales. Alteraciones en los procesos farmacocinéticos suelen estar presentes en estas situaciones. Ej.: la mayor incidencia de sordera entre pacientes con insuficiencia renal tratados con aminoglucósidos, en comparación con pacientes que tienen una función renal normal.

- b) Efectos colaterales: forman parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero su aparición resulta indeseable en un momento determinado de

su aplicación. Ej.: sequedad bucal (xerostomía) en el curso de un tratamiento con anticolinérgicos.

- c) Efectos secundarios: surgen como consecuencia de la acción fundamental, pero no forman parte inherente de ella. Ej.: las tetraciclinas inhiben la síntesis bacteriana de proteínas al inhibir la subunidad 30S ribosomal, como resultado de esta acción se produce un efecto bacteriostático que afecta la flora intestinal normal, pudiendo dar un cuadro de disbacteriosis, que en definitiva sería el efecto secundario.
- d) Idiosincrasia: respuesta atípica que ciertos individuos tienen frente a un fármaco en su primera administración. Está genéticamente determinada y muy relacionada con deficiencias enzimáticas. Ej.: la apnea por succinilcolina (bloqueador neuromuscular) en personas con actividad de pseudocolinesterasa baja.

e) Hipersensibilidad: reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Al igual que la reacción de idiosincrasia, las reacciones de hipersensibilidad sólo se presentan en algunos individuos. Se requiere un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada), y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo. Se describen cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad según los criterios de Gell y Coombs:

- Tipo I: reacción anafiláctica o hipersensibilidad inmediata.

- Tipo II: reacción citotóxica.

- Tipo III: reacción por complejos antígeno-anticuerpo.

- Tipo IV: reacción de tipo celular o hipersensibilidad tardía. (22)

2.2.2.2. Factores asociados a la aparición de reacciones adversas

No todas las personas tienen la misma predisposición para presentar RAM. Pueden existir factores de riesgo que puedan hacer pensar en dicha probabilidad. Entre los factores de riesgo están los siguientes:

- **Edad:** las RAM son más frecuentes en ancianos, porque en ellos se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. En los recién nacidos, no ha madurado los sistemas enzimáticos hepáticos, siendo importante el proceso de glucoronización, por lo que las sustancias que deberían circular conjugadas lo hacen libremente y puede desplazar a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas y causar ictericia. Además, en ellos hay mayor permeabilidad en la barrera hematoencefálica, lo que hace que los medicamentos alcancen rápidamente el Sistema Nervioso Central. También se encuentra inmaduro el riñón, alterándose la excreción de los fármacos y permitiendo que estos circulen más tiempo en el cuerpo. o **Sexo:** aunque no es un factor

de riesgo que predisponga a la aparición de reacciones adversas a medicamentos, existen estadísticas que indican una tasa mayor en el sexo femenino. Ej.: las mujeres parecen ser más susceptibles a la intoxicación con digitálicos.

- Patología asociada: la existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos.
- Polimedición: El uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de reacciones adversas a medicamentos. (15)

2.2.3. Sistema Peruano de Farmacovigilancia

A partir de la creación de la Ley General de Salud N° 26842 del año 1997 que establece en su artículo 74 que la autoridad de salud a nivel nacional recoge y evalúa la información sobre las reacciones adversas de los medicamentos que se comercializan en el país y adoptan las medidas a que hubiere lugar en resguardo de la salud de la población, que la dirección seccional de medicamentos, insumos y drogas del ministerio de salud asume estrategias y actividades

orientadas al desarrollo del sistema nacional de Farmacovigilancia.
(10)

Actualmente, la política nacional de salud aprobada en diciembre de 2004, incluye como estrategia en su lineamiento de regulación y calidad de medicamentos, el fortalecimiento del sistema nacional de Farmacovigilancia y la divulgación de las acciones de la autoridad reguladora relacionados a la seguridad de los productos farmacéuticos.

El Sistema Peruano de Farmacovigilancia (SPFV) tiene como objetivo general contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos en el país; su estructura considera a los profesionales del área de la salud, establecimientos farmacéuticos y de salud, instituciones y empresas del sector público y privado que se relacionan con el uso de medicamentos, en una red de comunicación que permite la consolidación y diseminación de toda la información generada en el marco de este sistema a nivel nacional. Desde febrero del año 2000 el Perú es miembro oficial del Programa Internacional de Monitorización de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud.

En el marco del SPFV se ha priorizado el desarrollo de actividades orientadas a promover la notificación espontánea, la Farmacovigilancia hospitalaria y la Farmacovigilancia intensiva de medicamentos estratégicos, utilizados por el Ministerio de Salud en intervenciones sanitarias de control y tratamiento de Tuberculosis, Malaria y VIH/SIDA. Teniendo en consideración la responsabilidad como Organismo Regulador, se asume también la comunicación del riesgo y la evaluación de la seguridad de los medicamentos en fase de ensayo.

Desde el año 2003 se promueve la participación activa de los hospitales del país en el SPFV a través de la conformación de equipos de Farmacovigilancia locales, implementación del flujograma interno para la notificación de RAM, dotación de hojas amarillas y el desarrollo de actividades de capacitación a través de estudios de casos. A la fecha se realizaron actividades en 10 de las 23 Direcciones Regionales de Salud a nivel nacional y en 12 de los 25 Institutos Especializados del Ministerio de Salud, dos hospitales de las Fuerzas Armadas y uno de la Seguridad Social.

La Farmacovigilancia intensiva tiene como objetivo principal realizar el seguimiento regular de los medicamentos utilizados por el Ministerio de Salud en sus intervenciones sanitarias a fin de asegurar su adecuado perfil de seguridad y una temprana respuesta frente a las RAM identificadas.

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas-DIGEMID emite “Alertas DIGEMID”, comunicados periódicos, en un formato sencillo y de fácil lectura, las cuales abordan: a) Seguridad; b) Problemas críticos de calidad; c) Falsificaciones. (16)

2.2.3.1. Importancia del Personal Farmacéutico en el Sistema de Farmacovigilancia

El Farmacéutico debe participar en la comunidad de Reacciones Adversas Medicamentosas por el medio de la Hoja Amarilla, como profesional de la salud, tiene el deber de comunicar y la obligación de colaborar con el Sistema de Farmacovigilancia de acuerdo a la ley de Salud (1997) en el artículo 34. Es obligación del Químico Farmacéutico, cumplir con el derecho del paciente de informarle sobre su tratamiento y asegurarle el uso adecuado de los medicamentos. El

Farmacéutico con la intervención en distribución racional del medicamento, tiene en sus manos una información completa del tratamiento que recibe cada paciente y puede por lo tanto prevenir la aparición de RAM por causa de sensibilización alérgica, dosificación incorrecta, interacción medicamentosa; también puede sospechar la aparición de una RAM en el paciente; bien por comunicación del personal médico o de enfermería por el cambio brusco del tratamiento, suspensión de una parte del tratamiento y por observación directa. Por estas razones es conveniente estimular al profesional de salud, a notificar las RAM en forma voluntaria remitiéndola al servicio de farmacia y ésta a través de sus profesionales se encarguen de procesar estos datos en coordinación con otros Centros de Farmacovigilancia, con la finalidad de intercambiar información sobre las RAM. (23)

2.2.3.2. Notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos para profesionales de salud

La notificación de reacciones adversas a medicamentos es actualmente la principal fuente de información en farmacovigilancia. Se caracterizan por ser obligatorias y

confidenciales para el profesional o técnico de la salud, pudiendo ser espontáneas cuando un consumidor lo reporte a un dispensador de un establecimiento farmacéutico. Estas son especialmente útiles en detectar señales de reacciones adversas raras, graves o inesperadas.

En farmacovigilancia, una notificación individual de un caso se puede definir como: una notificación relativa a un paciente que ha presentado un acontecimiento médico adverso (o alteración en pruebas de laboratorio) del que se sospecha está ocasionado por un medicamento u otro insumo médico. Se efectúan en el formulario de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos para profesionales de salud (Anexo 1)

2.2.3.3. Confidencialidad de la RAM

En todo el proceso de recopilación de datos de farmacovigilancia deben tomarse las precauciones precisas para garantizar la seguridad de los datos y su confidencialidad e inalterabilidad durante los procesos de tratamiento y transferencia de la información. Respeto del secreto de la

identidad de la persona para la que se ha notificado una sospecha de reacción adversa a una unidad de farmacovigilancia y que se extiende a toda la información de carácter personal o médico. De forma similar, se mantendrá la confidencialidad de la información personal relativa a los profesionales notificadores. (24)

2.2.3.4. Cómo identificar y notificar unas sospechas de

RAM

Las sospechas de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos son fuente de información de farmacovigilancia y pueden ser identificadas a través de notificación espontánea, estudios post autorización, entre otros.

1. Solo se debe notificar las sospechas de RAM, no los eventos adversos.
2. Se debe notificar las sospechas de RAM que involucren a todos los productos farmacéuticos:

- Medicamentos: especialidades farmacéuticas, agentes de diagnóstico, radiofármacos y gases medicinales.
- Medicamentos herbarios.
- Productos dietéticos y edulcorantes.
- Productos biológicos y aquellos que opten por la vía de la similaridad:
 - Inmunológicos (vacunas, sueros y alérgenos).
 - Derivados de sangre humana y plasma humano.
 - Productos obtenidos por procedimientos biotecnológicos (técnicas de ADN recombinante, técnicas de anticuerpos monoclonales e hibridoma)
- Productos galénicos.

Si el producto farmacéutico está registrado acompañado de un solvente o dispositivo médico; y este es causante de una sospecha de RAM, deberá notificarse al producto farmacéutico especificando también al solvente o dispositivo, que intervienen en su administración.

3. Una RAM se debe notificar aun cuando todavía no se ha establecido el diagnóstico definitivo o cuando el médico tenga dudas. Cuando posteriormente se establezca el diagnóstico,

este se registrará y enviará como seguimiento de la sospecha de reacción adversa reportada inicialmente.

4. Se debe notificar toda sospecha de RAM conocida o esperada, desconocida o inesperada, leve, moderada y grave de la que se tome conocimiento, dando prioridad a las graves o desconocidas y todas aquellas sospechas RAM relacionadas a los medicamentos de reciente comercialización en el país.

5. Se debe notificar toda sospecha de RAM relacionada con el mal uso o exposición ocupacional, dependencia, abuso, errores de medicación, problemas de calidad y en situaciones de sobredosis, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas (use off label), entre otros.

6. Se debe notificar toda sospecha de RAM con el uso de productos farmacéuticos en el embarazo y lactancia.

7. Se debe notificar la falta de eficacia de los productos farmacéuticos, dando prioridad en los siguientes casos:

- Grupos farmacológicos de potencial desarrollo de resistencia tales como: antimicrobianos, antimaláricos, antituberculosos, antiretrovirales.
- Medicamentos cuya falta de eficacia representa un alto riesgo de daño para el paciente tales como: quimioterapéuticos, anticoagulantes, anticonvulsivantes, inmunomoduladores, anestésicos generales y anestésicos locales.
- Medicamentos de impacto en salud pública: anticonceptivos, vacunas.
- Medicamentos biotecnológicos y aquellos que opten por la vía de la similaridad.

8. No debe reportarse si el resultado de la manifestación clínica se debió a la progresión de la enfermedad y no está relacionada al medicamento sospechoso, estos reportes deben ser considerados en los informes periódicos de seguridad (IPS).

9. Si la evaluación clínica de una enfermedad no fue la adecuada no debe reportarse como falta de eficacia. Ejemplo un antibiótico utilizado en una situación potencialmente mortal

en la que el uso del medicamento no era apropiado para el agente patógeno (resistencia bacteriana según antibiograma).

10. En caso de una sospecha de RAM con desenlace mortal, indicar la causa que originó el desenlace, la notificación no será válida si se notifica solo el desenlace de la sospecha de RAM como muerte. Solo Muerte súbita será considerada como sospecha de RAM.

11. Los hallazgos anormales en las pruebas de laboratorio, electrocardiogramas, imágenes y otros exámenes de soporte al diagnóstico que sean clínicamente significativos y no evidentes al momento del diagnóstico del paciente expuesto a un medicamento o varios, deben reportarse como una sospecha de RAM y clasificarse como grave, si califica como tal.

12. Los titulares de registro sanitario y del certificado de registro sanitario (TRS) y los profesionales de la salud (PS) deberán realizar seguimiento en caso de exposición a un producto farmacéutico en las siguientes situaciones:

- En el embarazo deberá realizarse desde que se tome conocimiento de la exposición al producto farmacéutico, en la fecha probable del parto y a los primeros seis meses de vida del recién nacido; el reporte se enviará únicamente si se presenta una sospecha de RAM.
- En la lactancia deberá realizarse solamente para aquellos productos farmacéuticos, que se excreten por la leche materna, durante el ciclo que dure lactancia y tres meses después de haber concluido; el reporte se enviará únicamente si se presenta una sospecha de RAM. (25)

2.2.4. Validación de notificaciones

Sólo las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos válidas califican para la notificación. Todas estas notificaciones deben ser evaluadas, analizadas y validadas por el responsable de farmacovigilancia antes de reportarlos a la autoridad competente. Una notificación será válida si cumple con los 4 criterios mínimos siguientes:

- a. Uno o más notificadores identificables (fuente primaria), caracterizados por calificación (por ejemplo, médico, farmacéutico, otro profesional de la salud, abogado, consumidor u otro profesional) nombre, iniciales o dirección. Siempre que sea posible, los datos de contacto del notificador deben registrarse para poder realizar actividades de seguimiento. Sin embargo, si el notificador no desea proporcionar detalles de contacto, la notificación de sospecha de RAM debe ser considerada como válida siempre que la organización que fue informada del caso fue capaz de confirmarlo directamente con el notificador. Todas las partes que proporcionen información de casos o se acerquen a la información de casos deben ser identificables, no sólo al notificador inicial.

- b. Un único paciente identificable caracterizado por las iniciales, número de identificación del paciente, fecha de nacimiento, edad, grupo etario o sexo. La información debe ser lo más completa posible.

- c. Uno o más medicamentos sospechosos.

d. Una o más reacciones adversas sospechosas, además es importante incluir la fecha de inicio de la reacción adversa.

Esta mínima información permite la generación de señales de seguridad o alertas, pero es insuficiente para su evaluación causal. La falta de cualquiera de estos cuatro elementos significa que el caso se considera incompleto y no califica para la notificación. (24)

2.2.5. Evaluación de la Relación de Causalidad de la Reacción Adversa a Medicamentos.

La evaluación de la causalidad permite formalizar y explicar el vínculo causal entre un fármaco y la aparición de una reacción adversa. Contribuye al diagnóstico y a determinar la acción a tomar en caso de una reacción adversa a medicamentos. Puede contribuir a la calidad y relevancia de los datos almacenados en las bases de datos de farmacovigilancia.

El mayor problema que enfrenta el profesional médico al evaluar una reacción adversa es determinar si existe una asociación causal entre el efecto indeseable y el medicamento; esto puede resultar difícil ya que con frecuencia las manifestaciones de una

reacción adversa son inespecíficas. El medicamento que debe ser el causante de la reacción se administra generalmente junto con otros y con frecuencia los eventos clínicos adversos no se pueden distinguir de los síntomas de la enfermedad subyacente. los métodos de evaluación de la reacción de causalidad se agrupan en:

- **Métodos de estudios no estandarizados**

Emite un juicio sobre el hecho clínico observado sujeto únicamente a la experiencia del profesional evaluador, lo que no necesariamente coincide con la opinión de otros evaluadores.

- **Métodos de estudios estandarizados**

Se basa en cuestiones o algoritmos que sistematizan la toma de decisiones en el establecimiento de la relación entre el fármaco y la reacción adversa y definen su categoría que más informará de la fuerza de relación entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa. Son útiles para unificar criterios de diferentes evaluadores que trabajen en el mismo centro de Farmacovigilancia o cuando deban intercambiar información con organismos similares, entre estos métodos tenemos: el Algoritmo de Karch y Lassagna; Naranjo y

Colaboradores. Decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos adoptado por el Sistema Peruano de Farmacovigilancia. (23)

2.2.5.1. Relación de causalidad: Algoritmo de Karch y Lasagna modificado

A lo largo de la historia de la farmacovigilancia, se han desarrollado diversos algoritmos que permiten ser más precisos, evitando el sesgo del clínico, brindando una relación de causalidad semi-cuantitativa, a pesar de que existen variaciones entre estos algoritmos, ninguno de ellos puede en sí mismo probar o desmentir la causalidad. En el Perú, la evaluación de la relación causa–efecto (causalidad e imputabilidad), se realiza mediante el Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de reacción adversa a medicamentos (Algoritmo de Karch y Lasagna modificado). Este algoritmo consiste en una escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal que valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción, el conocimiento previo, teniendo en cuenta la descripción previa

de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento, el efecto del retiro del fármaco, la eventual re-exposición al medicamento sospechoso o la re-exposición, y la posible existencia de causas alternativas; también puede incluir información adicional basada en factores contribuyentes que favorezcan la relación de causalidad y exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas. (24)

2.3. DEFINICIÓN DE TERMINOS

- **Farmacovigilancia**

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 nueva reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes.

- **Notificación Espontánea**

Al método empleado en farmacovigilancia consistente en el reporte voluntario que hacen los profesionales de la salud en lo concerniente a las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos.

- **RAM**

A cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica, o la modificación de una función fisiológica.

- **Profesionales de la salud**

A los profesionales con título, o certificado de especialización legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes, que ejercen actividades profesionales para proveer cuidados a la salud en humanos.

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Según la intervención del investigador

Es descriptiva no existe manipulación de las variables de estudio

Según la planificación de las mediciones

Es retrospectivo

Según el número de mediciones

Es transversal

Según el número de variables

Analítica

3.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Es descriptivo

3.3. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Es no experimental

3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA

3.4.1. Población

Se usaron las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de los años 2018 – 2020 que fueron como a continuación se describen

- En el año 2018 reportaron 38
- En el año 2019 reportaron 36
- y en el año 2020 reportaron 14.

3.4.2. Muestra

Se utilizó el 100 por ciento de las notificaciones por lo que se considera un censo.

3.4.3. Criterios de inclusión y exclusión

3.4.3.1. Criterios de inclusión

Notificaciones reportadas en el Hospital Hipólito Unanue en los años 2018 – 2020.

3.4.3.2. Criterios de exclusión

Notificaciones que no están bien escritas o falte información básica.

3.5. MATERIALES E INSTRUMENTOS

3.5.1. Materiales

Para la realización de este proyecto se necesitará:

- Papel Bond
- CD y lapiceros
- Anillados

3.5.2. Instrumentos

- Reporte de sospechas de reacciones adversas
- Drugs.com (26)
- Prospecto o inserto del fármaco
- Documento técnico: “RD N°813-2000-DG-DIGEMID.

Respecto al Algoritmo de Decisión para la Evaluación de la Relación de Causalidad de una Reacción Adversa a Medicamentos” (Anexo 3) (27)

3.6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos se recogieron de los formatos de sospechas de reacciones adversas que fueron reportados por los profesionales de la salud del Hospital Hipólito Unanue durante los años 2018 – 2020.

Los instrumentos utilizados son las notificaciones de sospechas de reacciones adversas en los años 2018 a 2020, el programa Drugs.com, prospecto o inserto del fármaco y el algoritmo de decisión para evaluar reacciones adversas a medicamentos.

3.7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

3.7.1. Procesamiento de datos

Los resultados obtenidos en el presente estudio, se describieron en términos de la causalidad de la RAM y para la evaluación de la causalidad se aplicó el algoritmo Karch-lasagna modificado. Que consta de lo siguiente: (Anexo 3)

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:

1. Administración del medicamento antes de la aparición de 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. crónico sin que se haya producido un cambio de dosis. Compatible pero no coherente (+1).
3. No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal. No hay información (0). 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 esta es incompatible con el mecanismo de acción y/o proceso fisiopatológico. Incompatible (-1).

4. La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesia tardías, etc.). En estos casos, los ítems de 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

La puntuación es la siguiente:

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 este bien establecida y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. Las siguientes fuentes Martindale, Meyler“SED y SEDAS posteriores; Ficha Técnica y prospecto dirigido al médico, sin perjuicio de otras

fuentes que libremente se pueden considerar. RAM bien conocida (+2).

2. Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento. RAM conocida en referencias ocasionales (+1).

3. Relación medicamento reacción no conocida. RAM desconocida (0).

4. Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento reacción. Existe información en contra de la relación (-1).

c) Efecto del retiro del fármaco

La puntuación es la siguiente:

1. El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento, independientemente del tratamiento recibido, y/o existió una administración única. La RAM mejora (+2).

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

3. El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora. No se retira el medicamento y RAM no mejora (+1).

4. No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. No se retira el medicamento y RAM mejora (-2).

5. En la tarjeta de notificación no hay información respecto al retiro del medicamento. No hay información (0).

6. El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. en este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los medicamentos durante la gestación. RAM mortal o irreversible (0).

7. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia. El medicamento no se retira, RAM mejora por tolerancia (+1).

8. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma. El Medicamento no se retira, RAM mejora por tratamiento (+1).

d) Efecto de re-exposición al medicamento sospechoso

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 existió reexposición o la notificación no contiene información al respecto. No hay reexposición o información insuficiente (0).

4. El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluiría los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes. RAM mortal o irreversible (0).

5. Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado. Reacción previa similar (+1)

e) Existencia de causas alternativas

La puntuación es la siguiente:

1. La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado. Explicación alternativa más verosímil (-3).

2. La posible relación causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y medicamento. Explicación alternativa igual o menos verosímil (-1).

3. No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque esta se puede sospechar. No hay información para establecer una explicación alternativa (0).

4. Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa. Hay información suficiente para descartar una explicación alternativa (+1).

f) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad (+1).

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

B. Categorías del algoritmo de causalidad

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

- **Definitiva (Certain):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada; dechallenge) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición (rechallenge) concluyente.
- **Probable (Probable, Likely):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar (dechallenge) el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición (rechallenge) para asignar esta definición.

- **Posible (Possible):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- **Improbable (Unlikely):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- **Condicional/No clasificada (Conditional / Unclassified):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.

- **No evaluable/ Inclasificable (Unassessable / Unclassifiable):** una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos. (28)

C. Gravedad evaluada

1. **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.
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:
 - 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.

3.7.2. ANÁLISIS DE DATOS

Se utilizó el programa Microsoft Excel 2016 para la presentación de tablas y gráficos finales.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Tabla 1: Distribución de frecuencias de la evaluación de causalidad según el algoritmo de Karch y Lasagna modificado en los años 2018, 2019 y 2020.

Evaluación de la causalidad según el Algoritmo de Karch y Lasagna Modificado

	2018		2019		2020		TOTAL 2018-2020	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Improbable	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Condicional	6	17,6	4	13,8	2	22,2	12	16,7
Posible	5	14,7	7	24,1	4	44,4	16	22,2
Probable	19	55,9	13	44,8	1	11,1	33	45,8
Definida	4	11,8	5	17,2	2	22,2	11	15,3
TOTAL	34	100,0	29	100,0	9	100,0	72	100,0

Fuente: Algoritmo de Karch y Lasagna modificado

Interpretación: En la tabla y gráfico 1 se puede apreciar la distribución de la evaluación de la causalidad según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado en los años 2018, 2019 y 2020, observándose que el 16,7 % (12 notificaciones) están en la categoría de condicional, el 22,2 % (16 notificaciones) en la categoría posible, seguido con el 45,8 % (33 notificaciones) la categoría probable y por último con el 15,3 % (11 notificaciones) lo obtiene la categoría definida.

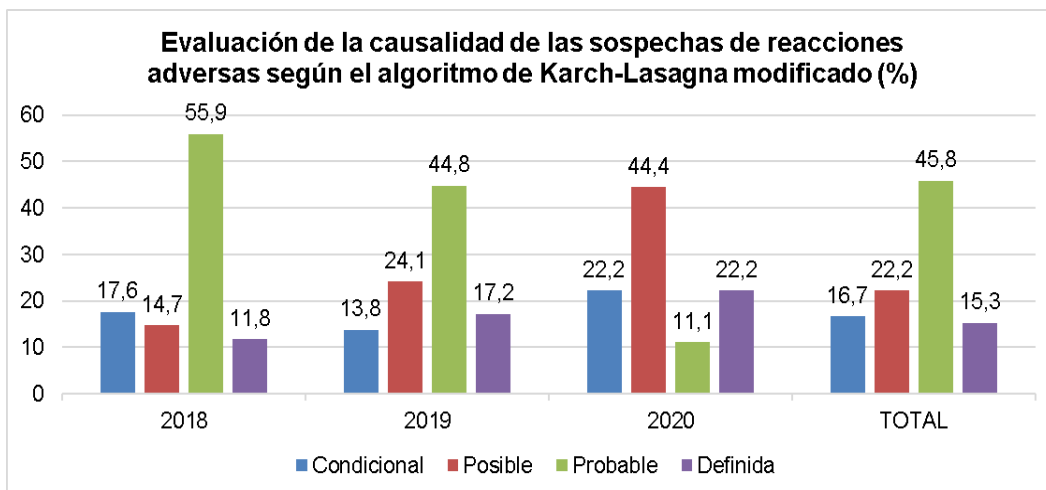


Gráfico 1: Distribución de frecuencias de la evaluación de causalidad según el algoritmo de Karch y Lasagna modificado en los años 2018, 2019 y 2020.

Fuente: Tabla 1

Tabla 2: Distribución de frecuencias de la gravedad de la RAM notificado por el personal de salud en el Hospital Hipólito Unanue.

	Gravedad de la RAM							
	2018		2019		2020		TOTAL 2018-2020	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Leve	20	58,8	15	51,7	7	77,8	42	58,3
Moderada	13	38,2	12	41,4	2	22,2	27	37,5
Grave	1	2,9	2	6,9	0	0,0	3	4,2
TOTAL	34	100,0	29	100,0	9	100,0	72	100,0

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020.

Interpretación: En la tabla y gráfico 2 se muestra el porcentaje de distribución de la gravedad de la RAM, observándose que el 58,3 % (42 pacientes) presentaron gravedad leve, con el 37,5 % (27 pacientes) moderada y por último con el 4,2 % (3 pacientes) fue grave.

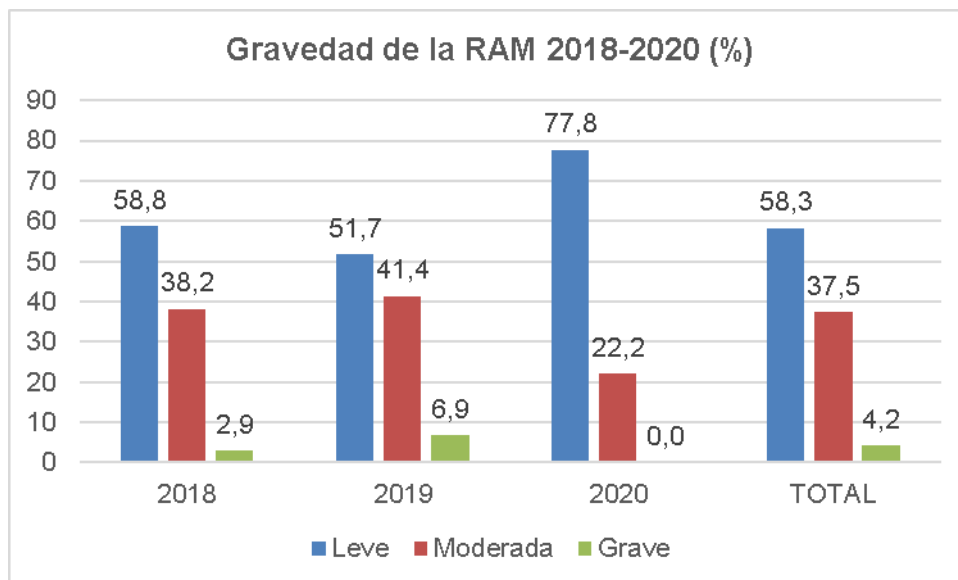


Gráfico 2: Distribución de la gravedad de la RAM.

Fuente: Tabla 2

Tabla 3: Distribución de frecuencias del desenlace de la RAM notificado por el personal de salud en el Hospital Hipólito Unanue.

	Desenlace de la RAM							
	2018		2019		2020		TOTAL 2018-2020	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Recuperado	16	47,1	23	79,3	8	88,9	47	65,3
No recuperado	3	8,8	3	10,3	0	0,0	6	8,3
Recuperado con secuela	1	2,9	0	0,0	0	0,0	1	1,4
No notificado	14	41,2	3	10,3	1	11,1	18	25,0
TOTAL	34	100,0	29	100,0	9	100,0	72	100,0

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020

Interpretación: En la tabla y gráfico 3 se muestra el porcentaje de distribución de frecuencias del desenlace de las RAM, observándose que el 65,3 % (47 pacientes) se han recuperado; 8,3 % (6 pacientes) no se recuperaron, con el 1,4 % (1 paciente) se recuperó con secuelas, y por último el 25 % (18 pacientes) no fue notificado el desenlace.

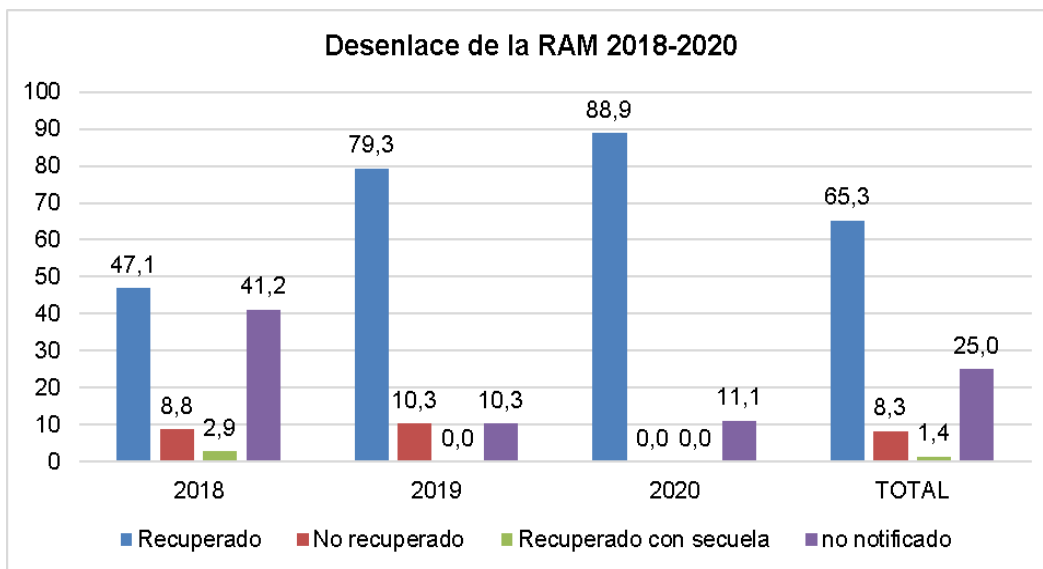


Gráfico 3: Distribución de frecuencias del desenlace de la RAM.

Fuente: Tabla 3

Tabla 4: Distribución de frecuencias según el tipo de RAM.

Tipo de RAM	TOTAL 2018-2020	
	N	%
Tipo A	26	36,1
Tipo B	46	63,9
Tipo C	0	0,0
Tipo D	0	0,0
Tipo E	0	0,0
Tipo F	0	0,0
TOTAL	72	100,0

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020

Interpretación: En la tabla y gráfico 4 se puede apreciar la distribución según el tipo de RAM. Se aprecia que el 36,1 % (26 RAM) fueron del Tipo A y el 63,9 % (46 RAM) del Tipo B en el total de los 3 años.

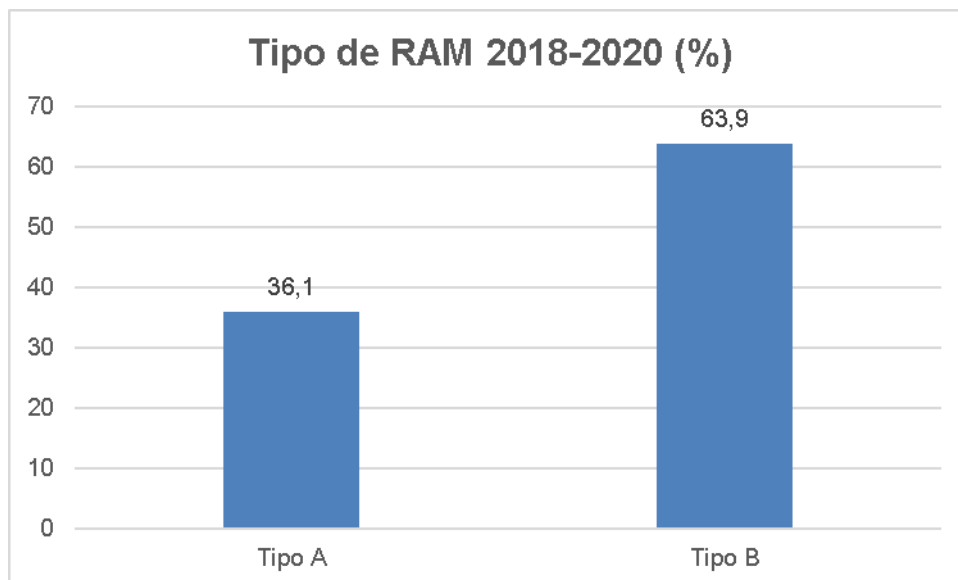


Gráfico 4: Distribución de frecuencias según el tipo de RAM.

Fuente: Tabla 4

Tabla 5: Distribución de frecuencias de la RAM según el órgano o sistema de órganos afectados.

Distribucion de RAM según el organo o sistema de organos afectados	2018		2019		2020		TOTAL 2018-2020	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	20	54,1	15	50,0	8	72,7	43	55,1
Trastornos gastrointestinales	5	13,5	8	26,7	0	0,0	13	16,7
Trastornos hepatobiliares	6	16,2	2	6,7	3	27,3	11	14,1
Trastornos del sistema nervioso	4	10,8	1	3,3	0	0,0	5	6,4
Trastornos del sistema inmunológico	1	2,7	3	10,0	0	0,0	4	5,1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1	2,7	0	0,0	0	0,0	1	1,3
Trastornos oculares	0	0,0	1	3,3	0	0,0	1	1,3
TOTAL	37	100,0	30	100,0	11	100,0	78	100,0

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020

Interpretación: En la tabla y gráfico 5 se muestra el porcentaje de distribución según las reacciones adversas presentadas, observándose que el 55,1 % (43 RAM) fueron trastornos de la piel y del tejido subcutáneo; 16,7 % (13 RAM) trastornos gastrointestinales, el 14,1 % (11 RAM) trastornos hepatobiliares, seguido del 6,4 % (5 RAM) trastornos del sistema nervioso, luego el 5,1 % (4 RAM) para trastornos del sistema inmunológico y por último con el mismo porcentaje del 1,3 % (1 RAM) fueron trastornos de la sangre y del sistema linfático y trastornos oculares.

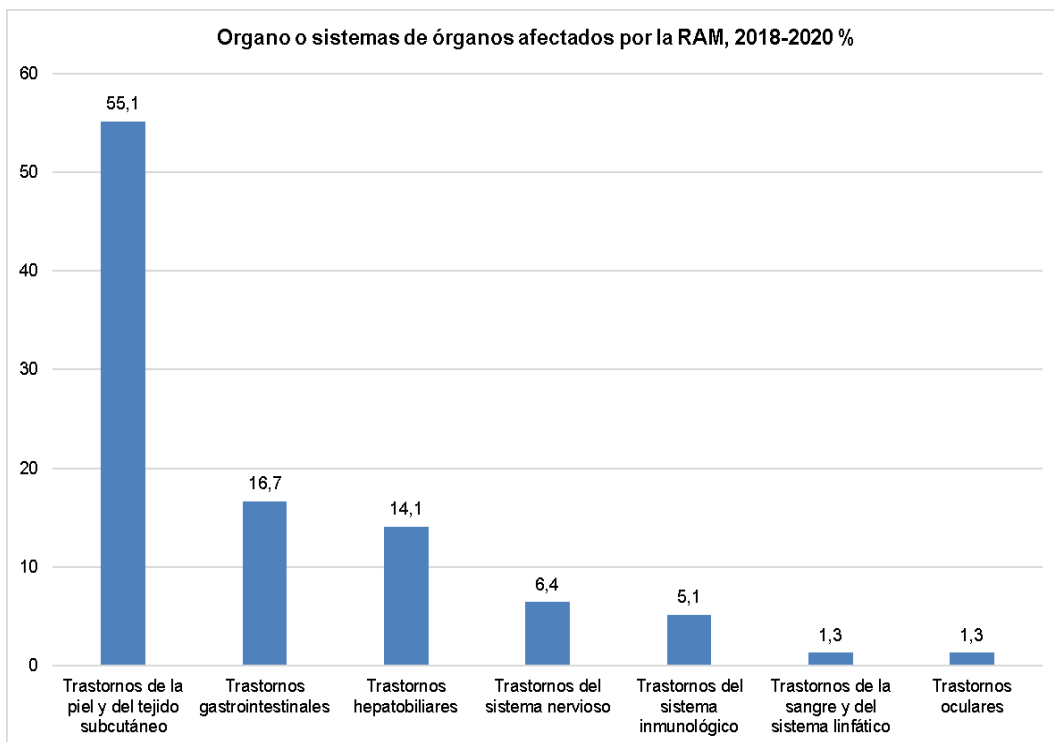


Gráfico 5: Distribución de frecuencias según el órgano o sistema de órganos afectados por la RAM.

Fuente: Tabla 5

Tabla 6: Distribución de frecuencias según el grupo de medicamentos sospechosos de RAM.

GRUPO DE MEDICAMENTOS	2018		2019		2020		TOTAL 2018-2020	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Antituberculosos	13	38,2	10	34,5	6	66,7	29	40,3
Antibióticos	10	29,4	16	55,2	2	22,2	28	38,9
TARGA	7	20,6	0	0,0	1	11,1	8	11,1
Otros	4	11,8	3	10,3	0	0,0	7	9,7
TOTAL	34	100,0	29	100,0	9	100,0	72	100,0

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020

Interpretación: En la tabla 6 se puede apreciar que los antituberculosos tienen el mayor porcentaje con el 40,3 % (29 notificaciones), seguido de los antibióticos en general con el 38,9 % (28 notificaciones), medicamentos de TARGA con el 11,1 % (8 notificaciones) y por último otros medicamentos con el 9,7 % (7 notificaciones).

Tabla 7: Distribución de frecuencias de reacciones adversas producidos por medicamentos antituberculosos notificadas por el personal de salud del Hospital Hipólito Unanue de Tacna 2018-2020.

Reaccion adversa a Medicamentos Antituberculosos	2018-2020			
	SEXO		FRECUENCIA	PORCENTAJE
	F	M	N	%
Erupción cutánea	2	11	13	44,8
Elevación de transaminasas	4	3	7	24,1
Eritema pruriginoso	1	2	3	10,3
Prurito	1	2	3	10,3
Síndrome de dress	2	0	2	6,9
Visión borrosa	0	1	1	3,4
TOTAL	10	19	29	100,00

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020

Interpretación: En la tabla 7 y gráfico 6 se pueden apreciar la distribución de frecuencias de reacciones adversas producidos por medicamentos antituberculosos, donde la erupción cutánea posee el mayor porcentaje (44,8 %), seguido de la elevación de transaminasas (24,1 %), fueron las RAM más frecuentes.

También se halló la frecuencia de RAM según el sexo, siendo el resultado mayor en hombres (19 notificaciones) frente a mujeres (10 notificaciones).

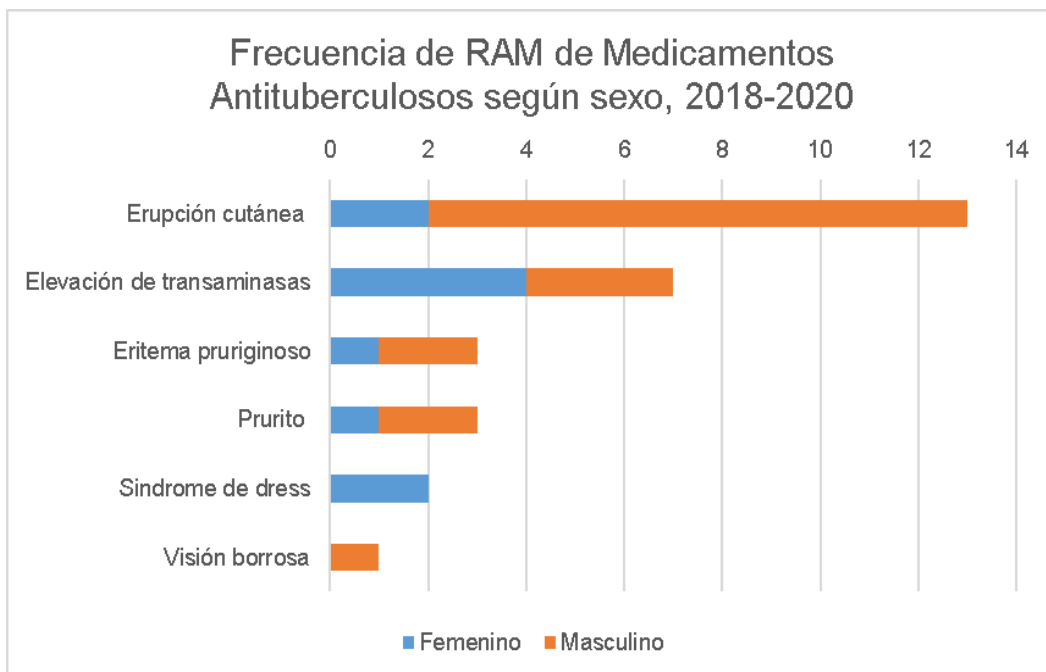


Gráfico 6: Distribución de frecuencias de medicamentos antituberculosos.

Fuente: Tabla 7

Tabla 8: Distribución de frecuencias de medicamentos antituberculosos sospechosos de RAM.

Medicamentos Antituberculosos sospechosos de RAM	2018-2020	
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
	N	%
Rifampicina	15	31,3
Isoniazida	14	29,2
Pirazinamida	13	27,1
Etambutol	6	12,5
TOTAL	48	100,0

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020

Interpretación: En la tabla 8 se puede apreciar la distribución de frecuencias de medicamentos antituberculosos sospechosos de RAM, donde la Rifampicina posee el mayor porcentaje (31,3 %), seguido de la Isoniazida (29,2 %) y la Pirazinamida (27,1 %), fueron los medicamentos con mayor frecuencia.

Tabla 9: Distribución de frecuencias de reacciones adversas producidos por antibióticos notificados por el personal de salud del Hospital Hipólito Unanue de Tacna 2018-2020.

Reaccion adversa a Antibióticos	2018-2020			
	SEXO		FRECUENCIA	PORCENTAJE
	F	M	N	%
Nauseas y vomitos	7	3	10	35,7
Erupción cutánea	5	1	6	21,4
Diarrea	0	3	3	10,7
Eritema pruriginoso	2	1	3	10,7
Prurito	2	0	2	7,1
Anafilaxia	2	0	2	7,1
Bilirrubina aumentada	0	1	1	3,6
Shock anafilactico	1	0	1	3,6
TOTAL	19	9	28	100,0

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020

Interpretación: En la tabla 9 y gráfico 7 se pueden apreciar la distribución de frecuencias de reacciones adversas producidos por antibióticos, donde las náuseas y vómitos posee el mayor porcentaje (35,7 %), seguido de la erupción cutánea (21,4 %) y con el mismo porcentaje (10,7 %) la diarrea y el eritema pruriginoso, fueron las RAM más frecuentes.

La frecuencia de RAM según el sexo, es mayor en mujeres (19 notificaciones) frente a hombres (9 notificaciones)

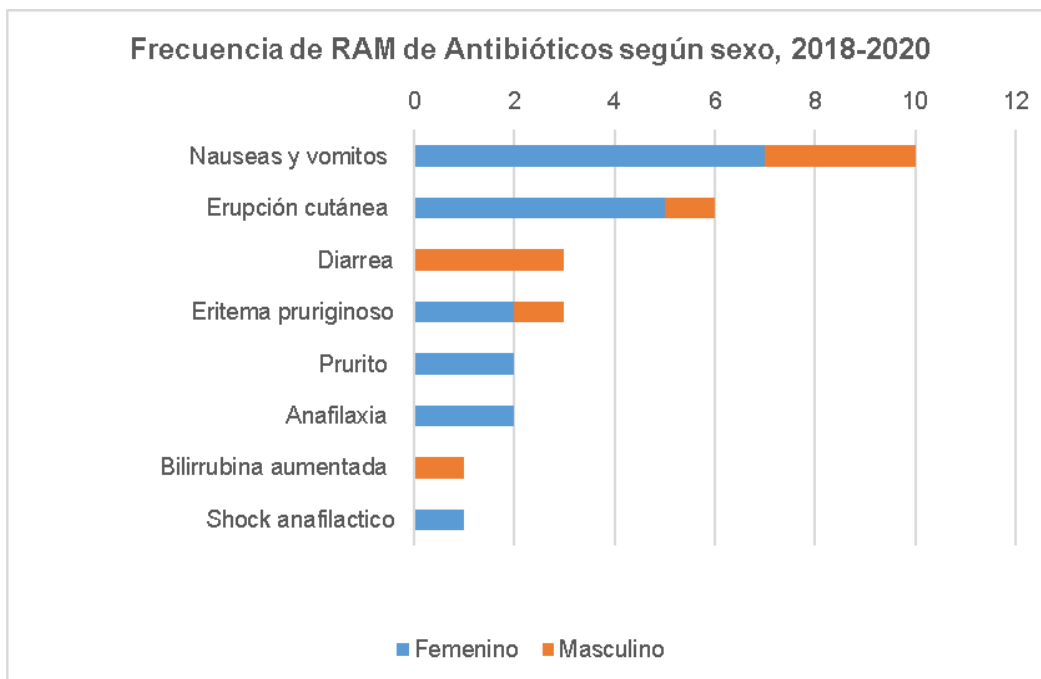


Gráfico 7: Distribución de frecuencias de antibióticos.

Fuente: Tabla 9

Tabla 10: Distribución de frecuencias de antibióticos sospechosos de RAM.

Antibióticos sospechosos de RAM	2018-2020	
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
	N	%
Metronidazol ev	9	32,1
Ceftriaxona	6	21,4
Clindamicina ev	6	21,4
Vancomicina	2	7,1
Cefuroxima vo	2	7,1
Amoxicilina vo	1	3,6
Cefazolina	1	3,6
Dicloxacilina vo	1	3,6
TOTAL	28	100,0

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020

Interpretación: En la tabla 10 se puede apreciar la distribución de frecuencias de antibióticos sospechosos de RAM, donde el metronidazol posee el mayor porcentaje (32,1 %), seguido de la ceftriaxona y la clindamicina ambos con el mismo porcentaje (21,4 %), las cuales fueron los medicamentos más frecuentes.

Tabla 11: Distribución de frecuencias de reacciones adversas producidos por medicamentos de TARGA notificados por el personal de salud del Hospital Hipólito Unanue de Tacna 2018-2020.

Reaccion adversa de TARGA	2018-2020			
	SEXO		FRECUENCIA	PORCENTAJE
	F	M	N	%
Erupción cutánea	2	1	3	37,5
Somnolencia	1	2	3	37,5
Eritema pruriginoso	0	1	1	12,5
Anemia	0	1	1	12,5
TOTAL	3	5	8	100

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020

Interpretación: En la tabla 11 y gráfico 8 se pueden apreciar la distribución de frecuencias de reacciones adversas producidos por medicamentos de TARGA, donde la erupción cutánea y la somnolencia poseen el mayor y mismo porcentaje (37,5 %), seguido del eritema pruriginoso y la anemia ambos también con el mismo porcentaje (12,5 %).

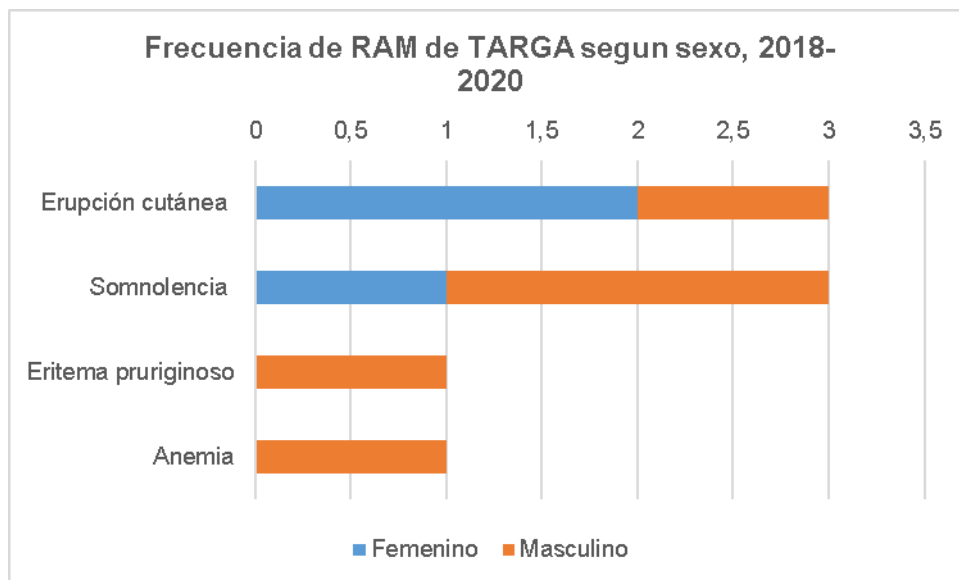


Gráfico 8: Distribución de frecuencias de medicamentos de TARGA.

Fuente: Tabla 11

Tabla 12: Distribución de frecuencias de medicamentos de TARGA sospechosos de RAM.

Medicamentos de TARGA sospechosos de RAM	2018-2020	
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
	N	%
Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz	6	75
Zidovudina/Lamivudina	1	12,5
Efavirenz	1	12,5
TOTAL	8	100

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020

Interpretación: En la tabla 12 se puede apreciar la distribución de frecuencias de medicamentos de TARGA sospechosos de RAM, donde la dosis fija combinada de Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz posee el mayor porcentaje (75 %), seguido de la Zidovudina/Lamivudina y el Efavirenz ambos con el mismo porcentaje (12,5 %).

Tabla 13: Distribución de frecuencias de reacciones adversas producidos por otros medicamentos notificados por el personal de salud del Hospital Hipólito Unanue de Tacna 2018-2020.

Reaccion adversa de otros medicamentos	2018-2020			
	SEXO		FRECUENCIA	PORCENTAJE
	F	M	N	%
Erupción cutánea	4	1	5	71,4
Candidiasis oral	0	1	1	14,3
Hipotension	1	0	1	14,3
TOTAL	5	2	7	100,0

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020

Interpretación: En la tabla 13 y gráfico 9 se pueden apreciar la distribución de frecuencias de reacciones adversas producidos por otros medicamentos, donde la erupción cutánea posee el mayor porcentaje (71,4 %).

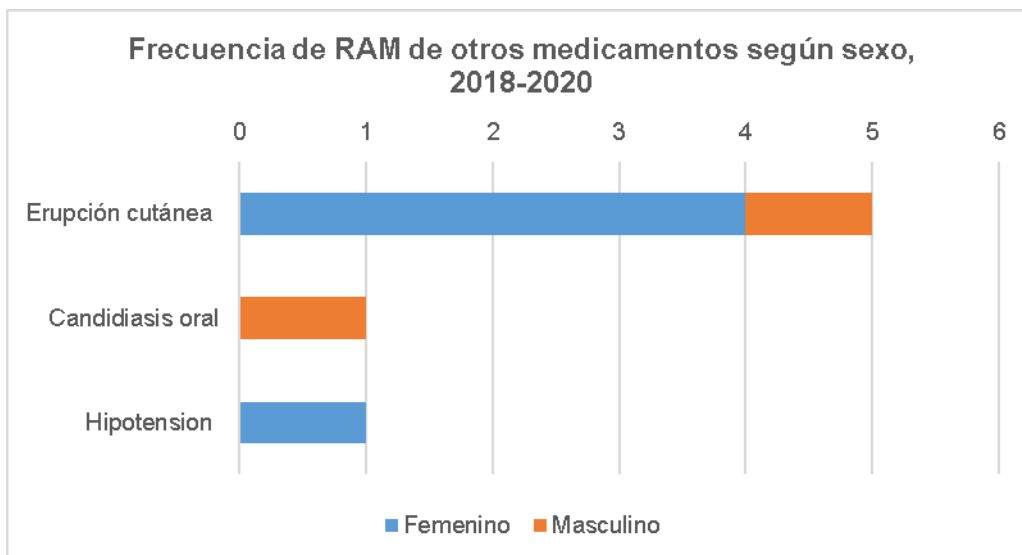


Gráfico 9: Distribución de frecuencias de otros medicamentos.

Fuente: Tabla 13

Tabla 14: Distribución de frecuencias de otros medicamentos sospechosos de RAM.

Otros medicamentos sospechosos de RAM	2018-2020	
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
	N	%
Metamizol EV	2	28,6
Fenitoina EV	2	28,6
Omeprazol EV	1	14,3
Albendazol VO	1	14,3
Beclometasona Inh	1	14,3
TOTAL	7	100,0

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020

Interpretación: En la tabla 14 se puede apreciar la distribución de frecuencias de otros medicamentos sospechosos de RAM, donde el Metamizol y la Fenitoina poseen el mayor y mismo porcentaje (28,6 %), seguido por el resto de medicamentos con el mismo porcentaje (14,3 %).

Tabla 15: Distribución de frecuencias de las edades y sexo de los pacientes que presentaron sospechas de RAM.

Edades 2018-2020	SEXO		FRECUENCIA	%
	Femenino	Masculino		
Niños de 0 a 11 años	2	3	5	8,2
Adolescentes 12 a 17 años	4	2	6	9,8
Jóvenes de 18 a 29 años	9	13	22	36,1
Adultos de 30 a 59 años	16	7	23	37,7
Adulto mayor de 60 años a más	3	2	5	8,2
TOTAL	34	27	61	100,0

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020.

Interpretación: En la tabla 15 y gráfico 10 se pueden apreciar la distribución de frecuencias de las edades y el sexo de los pacientes notificados de sospecha de RAM. El grupo etario con el mayor porcentaje fue el de los adultos de 30 a 59 años (37,7 %), seguido de jóvenes de 18 a 29 años (36,1 %), se halló también la frecuencia según el sexo, siendo el resultado mayor en mujeres (55,7 %) frente a hombres (44,3 %).

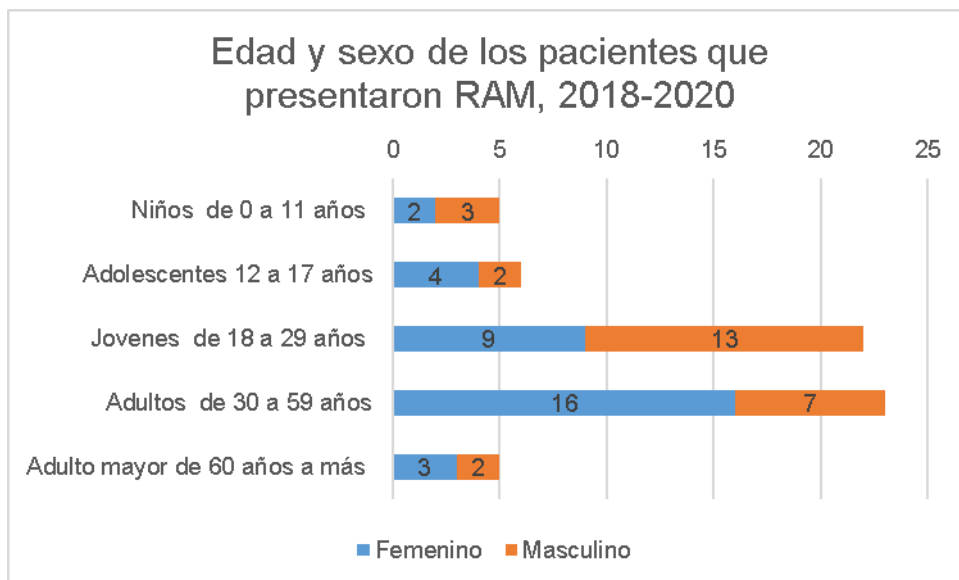


Gráfico 10: Distribución de frecuencias de las edades y sexo de los pacientes que presentaron sospechas de RAM.

Fuente: Tabla 15

Tabla 16: Distribución de frecuencias de las áreas que presentaron sospechas de RAM.

Areas	2018		2019		2020		TOTAL 2018-2020	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Neumología	12	35,3	9	31,0	7	77,8	28	38,9
Cirugía	6	17,6	11	37,9	0	0,0	17	23,6
Medicina	2	5,9	6	20,7	0	0,0	8	11,1
Ginecología	2	5,9	3	10,3	2	22,2	7	9,7
TARGA	7	20,6	0	0,0	0	0,0	7	9,7
Pediatría	5	14,7	0	0,0	0	0,0	5	6,9
TOTAL	34	100,0	29	100,0	9	100,0	72	100,0

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020

Interpretación: En la tabla 16 y gráfico 11 se pueden apreciar la distribución por año y el total de las áreas que presentaron sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Donde el 38,9 % (28 notificaciones) corresponde a neumología, seguido de cirugía con un 23,6 % (17 notificaciones), medicina con un 11,1 % (8 notificaciones), posteriormente el área de ginecología/obstetricia y TARGA poseen el mismo porcentaje con el 9,7 % (7 notificaciones) y por último el área de pediatría con el 6,9 % (5 notificaciones).

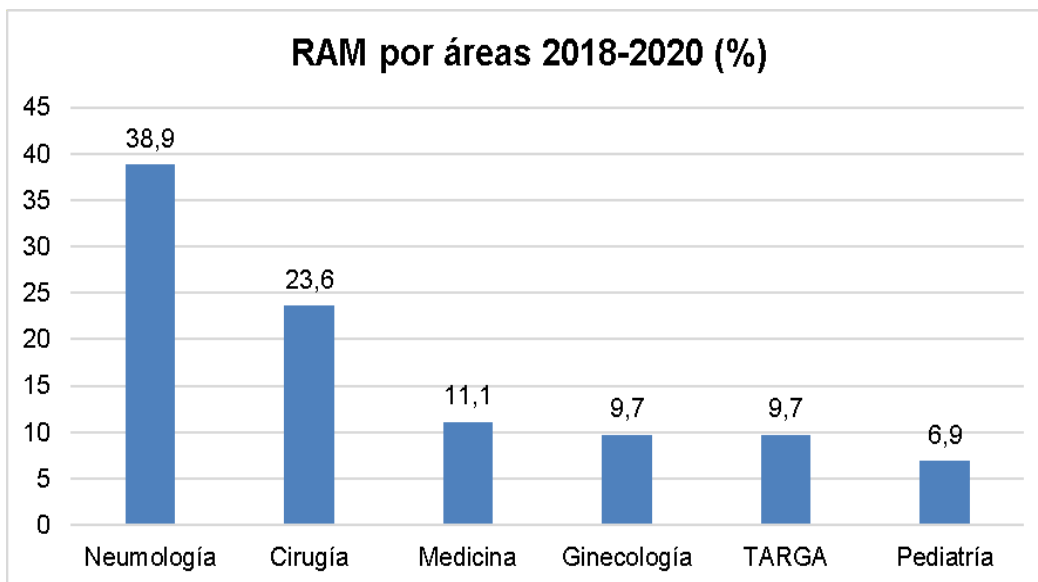


Gráfico 11: Distribución de frecuencias de las áreas que presentaron sospechas de RAM.

Fuente: Tabla 16

Tabla 17: Tabla de distribución de frecuencias de los notificadores de RAM.

Notificador	2018		2019		2020		TOTAL 2018-2020	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Médico cirujano	6	17,6	1	3,4	0	0,0	7	9,7
Enfermera	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Personal químico farmacéutico	21	61,8	26	89,7	9	100,0	56	77,8
Otros	7	20,6	2	6,9	0	0,0	9	12,5
TOTAL	34	100,0	29	100,0	9	100,0	72	100,0

Fuente: Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del HHUT 2018-2020

Interpretación: En la tabla 17 y gráfico 12 se pueden apreciar la distribución de frecuencias por año y el total de los notificadores de RAM, donde el personal Químico Farmacéutico tiene el mayor porcentaje con el 77,8 % (56 notificaciones), seguido por el personal médico cirujano con el 9,7 % (7 notificaciones) y finalmente otro personal con el 12,5 % (9 notificaciones).

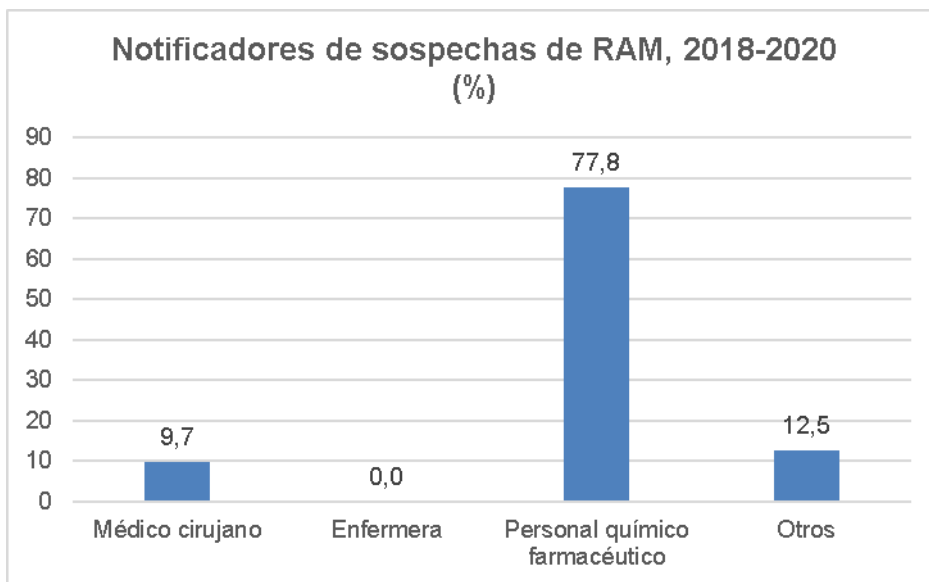


Gráfico 12: Distribución de frecuencias de los notificadores de RAM.

Fuente: Tabla 17

DISCUSIÓN

Para evaluar la causalidad de la RAM se utilizó el algoritmo español de Karch y Lasagna modificado. Obteniendo como resultado la categoría probable (43,2 %), al compararlo con los 7 estudios que formaron parte de los antecedentes de esta investigación, se observa que 3 de estos resultaron ser probables, 3 fueron posibles y 1 definida. Este predominio de las primeras dos categorías mencionadas, se debe a información que no fue incluida en las notificaciones, ya que la información de buena calidad optimiza el proceso de evaluación de causalidad. Sin embargo, dicha información implicaría la reexposición al medicamento sospechoso de RAM, pero por ética, no se puede exponer al paciente a un riesgo mayor e innecesario para su salud, a excepción de aquellos medicamentos que no se pueden dejar de tomar como los antirretrovirales y antituberculosos.

Respecto a la gravedad y desenlace de la RAM, en nuestro estudio fue de gravedad leve (58,3 %), con desenlace recuperado (65,3 %); el cual difiere con los estudios de Parí E et al (15) realizada en Cusco en el año 2016, en donde la gravedad fue moderada (55,2 %). Esto puede deberse al retiro del medicamento causante de RAM y su posterior tratamiento que lo convierte en gravedad moderada.

Según la clasificación de la RAM, se presentó más del tipo B (63,9 %), el cual indica que la reacción se debe a la estimulación del sistema inmune por parte del medicamento sospechoso. Al estimular el sistema inmune, ocurre una serie de episodios que pueden llevar a la destrucción del cuerpo. Las reacciones de este tipo son un problema ya que son impredecibles y no se sabe de la magnitud con los que se puede presentar.

En nuestro estudio sobre las reacciones adversas manifestadas por medicamentos antituberculosos, el 44,8 % presentó erupciones cutáneas en mayor parte por la Rifampicina (31,3 %). Tal cual como lo encontró Sardón G (9) en su investigación realizada en la ciudad de Tacna en el año 2017, en donde estas se presentaron mayormente después de la primera toma de los fármacos. Hay que considerar también que la rifampicina se relaciona con la enfermedad ampollosa por inmunoglobulina A (IgA) lineal. Alegre de miguel (29) detalla que ésta se caracteriza por el depósito de IgA lineal a nivel de la unión dermoepidérmica y el desarrollo de ampollas polimorfas dispuestas en roseta, señala una asociación con la ingesta de fármacos o con enfermedades autoinmunes sistémicas, como la artritis reumatoide, la psoriasis, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. En cuanto a la patogenia Méndez et al (30), en su estudio realizado en México en el año 2010, señala que los fármacos

relacionados con esta enfermedad, actúan como haptenos y producen una respuesta autoinmunitaria mediada por la IgA y su depósito en la unión dermoepidérmica, el cual estimula la quimiotaxis de neutrófilos. Otra teoría que sugieren es que el fármaco activa los linfocitos T (principalmente el CD8), lo que condiciona un incremento de la interleucina 5, la cual a su vez influye en la expresión de la IgA, ocasionando que las estructuras y proteínas involucradas en mantener intacta la cohesión cutánea constituidas principalmente por los desmosomas y los hemidesmosomas, se vean alteradas, produciendo de esta manera ampollas.

La manera de manejar este tipo de reacciones es mediante la administración de antihistamínicos y/o corticoides. En el caso de la enfermedad ampollosa por IgA lineal, el tratamiento de elección según Gonzales et. al (31) es la Dapsona en dosis de 0,5-2 mg/ kg/día en monoterapia, Como tratamiento de segunda línea, se debe usar la Colchicina de 0,6 mg/12 h. En los no respondedores, señala que se ha ensayado prednisona durante las primeras semanas, Micofenolato o Ciclosporina, y se han asociado, en ocasiones, inmunoglobulinas intravenosas. Si la reacción cutánea persiste, García J (32) en su investigación realizado en España en el año 2008, señalaba que se deben suspender todos los fármacos y reintroducir uno a uno de forma sucesiva,

comenzando por los que tienen menor probabilidad de estar implicados, isoniacida, seguido de Rifampicina y después Etambutol o Pirazinamida, con intervalo de 3-4 días hasta conocer el responsable. Si el rash reaparece, o cuando se trata de reacciones anafilácticas o síndrome de Stevens-Johnson se debe proceder a suspender el fármaco de forma definitiva. cuando son varios los fármacos implicados y se compromete la eficacia de la pauta de tratamiento, se podrían ensayar pautas de desensibilización oral para aquellos fármacos más imprescindibles como la Isoniacida y la Rifampicina, empezando por dar la décima parte de la dosis diaria el primer día y aumentar cada día en un décimo la dosis hasta alcanzar la dosis plena en el día diez.

Otras reacciones adversas que presentaron los medicamentos antituberculosos fueron la elevación de transaminasas (24,1 %), habiendo similitud con el estudio de García J (32), el cual dio como resultado que la incidencia de hepatotoxicidad por Isoniacida fue de un 1%, la Rifampicina produce toxicidad en un 1,1%, y asociada a la Isoniacida la toxicidad hepática es de un 2,6%. Este aumento puede ser debido a que la Rifampicina induce el metabolismo de la isoniacida hacia sus derivados tóxicos para el hígado. Puede deberse a toxicidad directa o a mecanismos de hipersensibilidad.

La Isoniazida produjo el 29,2 % de las RAM mencionadas anteriormente, en cuanto al mecanismo de acción de la hepatotoxicidad, Gómez et al (33) en su estudio realizado en Colombia en el año 2008, señalaba que se han propuesto diferentes mecanismos de toxicidad hepática secundaria a su administración; uno de ellos, es la producción de un metabolito tóxico, la acetilhidrazina, que actúa como agente acetilador causando daño de las macromoléculas de los hepatocitos. El estrés oxidativo es otro de los mecanismos por los cuales se explica la toxicidad de la Isoniazida.

Para disminuir estos problemas la Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la Tuberculosis de España del año 2010 (34) recomienda análisis en los meses 1, 3 y 6 al resto de tratados, según evolución clínica. La hepatotoxicidad es reversible si se suspende la Isoniazida a tiempo. La Isoniazida puede dificultar el control glucémico en los diabéticos. La Piridoxina a dosis bajas previene y trata la neurotoxicidad. Dosis altas pueden disminuir la efectividad de la Isoniazida.

En caso de producirse la suspensión de la terapia por ésta RAM, la manera de volver a tratar con los medicamentos es como se hizo en Estados Unidos por Hopewell et al (35) en el año 2006, mediante la

reintroducción de cada fármaco de forma secuencial en el siguiente orden: Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida, con dosis progresivas para cada uno de ellos hasta alcanzar la dosis plena de cada fármaco en 3-7 días. Si el paciente está en plena actividad de la enfermedad, durante la interrupción de la pauta inicial habrá que administrar tres fármacos no hepatotóxicos (Etambutol, Estreptomicina, Quinolona y/o Cicloserina) y reintroducir uno a uno los de primera línea, comenzando por los que presentan menos probabilidad de producir la toxicidad, realizando controles analíticos semanales hasta conocer el o los causantes y proceder a suspenderlos definitivamente. En función de los fármacos suspendidos habrá que rehacer la nueva pauta de tratamiento y su duración.

Del grupo de los antibióticos sospechosos de RAM, el Metronidazol obtuvo el mayor porcentaje (32,1 %). Las sospechas de reacciones adversas notificadas coinciden con las descritas por la literatura para metronidazol, destacando malestares gastrointestinales como sabor metálico, náuseas y vómitos, coincidiendo así con nuestros resultados donde estos últimos poseen el mayor porcentaje (35,7 %). Respecto al mecanismo de dicha RAM, Gómez et al (36) en su investigación realizado en España en el año 2011, señala que el vómito pertenece a una serie de líneas de defensa, una de ellas sería la detección de las toxinas en la

circulación por sensores localizados en el sistema nervioso central (SNC), seguida de náuseas y vómitos. Entre ellos se incluyen, agentes quimioterápicos, diversas drogas, hipoxia y toxinas que probablemente entran en contacto, a través de la circulación, con sensores en la mucosa intestinal y en el SNC induciendo la respuesta de defensa.

La forma de tratar estas reacciones, es mediante la utilización de Metoclopramida, Dimenhidrinato, Dexametasona y Ondansetron al igual como se hizo en Colombia por Chaparro C et al (37) en el año 2013, donde además el investigador señala también la utilización del Haloperidol para la prevención de náuseas y vómitos. La dosis mínima efectiva de Haloperidol para el manejo de esta RAM es de 0,5mg, dosis de 1 a 2mg son una alternativa segura y efectiva para la profilaxis de náuseas y vómitos.

En el área de cirugía, el Metronidazol es usado mayormente en la profilaxis y en el manejo postoperatorio. Las reacciones adversas de éste se encuentran principalmente relacionadas con la dosis y duración del tratamiento, por lo que normalmente desaparecen al disminuir la dosis o interrumpir la terapia, en caso de esta última, según en Guías clínicas de manejo antimicrobiano de Sanford del año 2014 de los autores Gilbert et al (38), señala que se puede optar por Piperacilina/Tazobactam,

Ampicilina/Sulbactam, Ceftriaxona, Clindamicina, Vancomicina, Ertapenem o Ciprofloxacino dependiendo del tipo de cirugía, ya que al ser bacterias anaerobias se necesita antibióticos de amplio espectro como los ya mencionados, pero teniendo en cuenta que el uso excesivo de antibióticos y la prescripción inadecuada están asociados al aumento de las resistencias bacterianas.

También dentro del grupo de los antibióticos, se notificaron reacciones de hipersensibilidad tipo I como la anafilaxia y del tipo IV entre ellos, las erupciones cutáneas, eritema pruriginoso y prurito, en su mayoría por betalactámicos, respecto a esto, Mariño et al (39) en su investigación realizado en Argentina en el año 2019, señala que las reacciones de hipersensibilidad a los betalactámicos poseen dos fases: sensibilizante y efectora. La primera involucra la estimulación primaria y la expansión clonal de células T específicas para betalactámicos. Luego de la sensibilización, una reexposición al medicamento causa que las células T afectadas o los anticuerpos específicos entren en fase efectora. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a betalactámicos son tipo I o IV.

Como medidas de prevención, Guzmán et al (40) en su investigación realizada en Chile en el año 2004, sugiere realizar una exhaustiva revisión

de la historia clínica, pruebas cutáneas, determinación de anticuerpos específicos in vitro y en casos necesarios, pruebas de tolerancia o de administración controlada de medicamentos. Los objetivos de estos estudios son diagnosticar reactividades cruzadas o monosensibilizaciones, y autorizar o prohibir la utilización de todos los betalactámicos o sólo algunos de los fármacos del grupo, además de asegurar la tolerancia a fármacos alternativos.

Las diarreas (10,7 %) fueron ocasionado en su mayor parte por la Clindamicina. Al igual que Werth J (41) en su investigación realizado en E.E.U.U. en el año 2020, mencionando que el principal efecto adverso de éste, es la diarrea asociada con *Clostridioides difficile* (colitis pseudomembranosa). La Clindamicina se asocia con este tipo de diarrea hasta en el 10% de los pacientes, independientemente de la vía de administración, es más frecuente en pacientes de edad avanzada, malnutridos, con otras enfermedades asociadas u operaciones abdominales recientes e ingresados en instituciones (hospitales, centros geriátricos, residencias, etc.). Respecto al mecanismo de acción, Morales et al (42) en su investigación realizada en España en el año 2006 explica que los antibióticos pueden dar lugar a una diarrea por dos mecanismos: el primero es su propio efecto tóxico directo en el intestino, y el segundo, una

alteración de la flora intestinal, reduciéndose ciertas poblaciones de bacterias intestinales con funciones particulares sobre el metabolismo de los azúcares o permitiendo que puedan multiplicarse bacterias resistentes que producen la diarrea (como el *Clostridioides difficile*). En el caso de que se demuestre la presencia de la toxina en las heces, Morales et al (42) señala que, para tratar esta reacción debe iniciarse tratamiento con Metronidazol vía oral, cuando el antibiótico no se puede administrar por esta vía, el tratamiento de elección será Metronidazol por vía intravenosa. En algunos casos, la bacteria es resistente a esto, y debe utilizarse la Vancomicina por vía oral (por vía intravenosa no es eficaz). En el 20 % de los casos, la infección se repite y es necesario el tratamiento prolongado con los antibióticos nombrados anteriormente. En algunas personas pueden ser útiles los probióticos por vía oral (lactobacilos, sacaromicetos, etc.).

De los medicamentos sospechosos de RAM de TARGA, la dosis fija combinada de Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz, presentó el mayor porcentaje (75 %), siendo la somnolencia y las reacciones cutáneas (37,5 %) la mayores RAM notificadas. Acerca de este último, Santos E (43) en su investigación realizada en España en el año 2006, señalaba que la patogenia no está definida, aunque se han sugerido múltiples mecanismos.

Aproximadamente el 50% son reacciones de hipersensibilidad y se resuelven de manera espontánea a pesar de mantener el tratamiento y únicamente debe retirarse ante la aparición de vesículas, exfoliación, disfunción hepática importante, afectación de mucosas, fiebre de $> 39^{\circ}$ ó prurito intenso. Resalta también que el Tenofovir suele manifestar exantemas maculo-papulosos y lesiones vesiculo-ampollosas. En algunos casos se optará la utilización de antihistamínicos, pero también la web estadounidense y proveedor de información de salud Healthline (44), recomienda humectar la piel con loción todos los días, usar agua fría o tibia en lugar de agua caliente en las duchas y baños, usar jabones y detergentes suaves no irritantes y usar telas que respiren como algodón. A esto se puede añadir preparados oficinales como la pasta lassar.

Se notificó un caso de anemia grave, el paciente estaba con la terapia combinada de Zidovudina/Lamivudina y Efavirenz, Leguizamón J (45) en su investigación en Paraguay del año 2014, menciona que la anemia representó el 21 % de todas las reacciones adversas presentadas por la población en dicho estudio, siendo la Zidovudina el causante de este efecto en la mayoría de los casos. A esto Santos E (43), nos dice que la Zidovudina (aunque también otros inhibidores de la transcriptasa inversa) puede producir alteraciones hematológicas como anemia, leucopenia y

trombocitopenia. El mecanismo implicado puede ser la inhibición de la síntesis mitocondrial del grupo, probablemente por la inhibición del ADN polimerasa γ . La anemia severa y/o granulocitopenia puede requerir la interrupción del tratamiento hasta que se observe la recuperación de la médula ósea. Para disminuir este tipo de reacción, Ancco K (46) en su investigación realizada en Perú en el año 2018, señala que en pacientes con deficiencia de Folato o de Vitamina B12 será necesario la medición de la hemoglobina ya que estos pueden estar en mayor riesgo de toxicidad hematológica grave.

Se han notificado casos de somnolencia provocadas por Efavirenz. En la investigación de Santos E (43) también observó alteraciones neuropsicológicas, siendo el Efavirenz el fármaco que presenta una mayor incidencia de reacciones adversas a nivel del SNC, siendo el causante del 78% de estas manifestaciones, ocasionando en el paciente insomnio, mareos, alucinaciones, somnolencia, ansiedad extrema, entre otros. Para disminuir estas alteraciones, el servicio informativo de salud de Estados Unidos MedlinePlus (47) recomienda tomar la dosis de Efavirenz al acostar, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento ayudando así a que estos efectos sean menos molestos. De no ser tolerados dichas

reacciones adversas, se puede optar por un cambio de esquema de TARGA de acuerdo a la norma técnica del MINSA.

En el grupo de otros medicamentos sospechosos de RAM, el 71,4 % fueron erupciones cutáneas, esto puede deberse a reacciones de hipersensibilidad o idiosincrásicas, a esto Velasco et al (48) en su investigación realizado en España en el año 2018, señalaba que una de las características diferenciales de las reacciones por idiosincrasia de las debidas a hipersensibilidad es que éstas requieren que haya existido una exposición previa al medicamento. Esto no puede ser demostrado en nuestra investigación ya que en las notificaciones que formaron parte de este estudio no detalla si el paciente presento algún problema en su primer contacto con el medicamento sospechoso, por lo que probablemente estas reacciones se deban a hipersensibilidad con el fármaco. El tratamiento en estos casos será la suspensión del fármaco implicado y el uso de antihistamínicos, corticoides y/o adrenalina en caso de ser necesario.

En cuanto a la edad y el sexo, el mayor porcentaje lo obtuvo el grupo etario de 30-59 años (37,7 %) y el sexo más afectado fue el femenino (55,7 %). A esto último Thurmann P et al (49) en su estudio realizado en Alemania en el año 1998, señalaba que la razón del predominio del sexo femenino

no es clara todavía y es probable que se deba a que la actividad hormonal relacionada al ciclo menstrual, embarazo y menopausia afecte el metabolismo y la respuesta a medicamentos en mujeres.

En cuanto a los notificadores de sospechas reacciones adversas, el personal Químico Farmacéutico posee el mayor porcentaje (77,8 %) de las notificaciones reportadas, esto difiere con los estudios de Parí E et al. (15), donde el mayor porcentaje lo obtuvieron los Médicos Cirujanos (40 %), seguido del Químico Farmacéutico (35,3 %). Esto puede deberse a diversos factores como: el desconocimiento de reportar RAM, la falta de interés, falta de material (hojas amarillas) siendo las más frecuentes.

CONCLUSIONES

PRIMERA:

Después de la evaluación de las sospechas de reacciones adversas notificadas por el personal de salud del Hospital Hipólito Unanue de Tacna en los años 2018-2020, se llegó a la conclusión que estas resultaron ser ciertas.

SEGUNDA:

La causalidad de las RAMs cuya categoría más frecuente fue: Probable (45,8 %).

TERCERA:

La gravedad de las RAM fue leve (58,3 %) con desenlace recuperado (65,3 %), la RAM tipo B fue la más frecuente (63,9 %) y la reacción adversa más común en presentarse fueron los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (55,1 %).

CUARTA:

De los medicamentos sospechosos de provocar RAM, el grupo de los antituberculosos posee el mayor porcentaje (40,3 %) y dentro de ellos la Rifampicina obtiene el 31,3 %.

QUINTA:

Las edades y el sexo que presentaron más sospecha de RAM fue, el grupo etario de 30-59 años (37,7 %), siendo más afectado el sexo femenino (55,7 %) y el área de neumología notifico más sospechas de RAM (38,9 %).

SEXTA:

El Personal Químico Farmacéutico es el personal de salud que tiene el mayor porcentaje (77,8 %) de notificaciones de reacciones adversas.

RECOMENDACIONES

PRIMERA:

Al Comité de Farmacovigilancia del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, se le recomienda realizar capacitaciones permanentes en farmacovigilancia, tecnovigilancia y la existencia de un químico farmacéutico responsable de las notificaciones de reacciones adversas de cada servicio.

SEGUNDA:

A los profesionales de la salud, se les recomienda prepararse en farmacovigilancia y reconocimiento de los diferentes tipos de reacciones adversas que puedan manifestarse.

TERCERA:

A la Dirección Ejecutiva de Medicamentos, Insumos y Drogas (DEMID) coordine charlas o seminarios sobre el llenado de las fichas de notificación y la importancia de estos, fomentando así la notificación espontánea en los diversos establecimientos de salud de la ciudad, con el objetivo de obtener datos auténticos sobre reacciones adversas en nuestra población.

CUARTA:

Se recomienda educar al paciente que ante cualquier malestar que se presente al tomar medicamentos, acudan al establecimiento de salud sea hospital o farmacia para que este sea notificado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos [Internet]. Ginebra: OMS; 2004 oct p. 6. Report No.: 9. Disponible en: <https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>
2. Estado Peruano. Ley N° 26842 [Internet]. Plataforma digital Unica del estado Peruano. [citado 28 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/256661-26842>
3. Organización Mundial de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red PARF Documento Técnico No. 5 (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica). [citado 3 de enero de 2020]; Disponible en: <http://digicollection.org/hss/es/m/abstract/Js18625es/>
4. Colegio Oficial Farmacéuticos Zaragoza. Reacciones Adversas a Medicamentos y la importancia de notificarlas [citado 3 de enero de 2020]; Disponible en: <https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-a-medicamentos-y-la-importancia-denotificarlas/#:~:text=Una%20reacci%C3%B3n%20adversa%20a%20un,la%20dependencia%2C%20abuso%20y%20uso>

5. Sánchez M. Riesgos de la medicación de menores y situaciones en las que esta actuación está realmente justificada. Editorial CEAPA
6. Asociación Española de Pediatría. Talidomida: una historia inacabada. Artículo de Farmacovigilancia. 2013 Mayo: p. 283-287.
7. Dirección General de Medicamentos e Insumos y Drogas. Farmacovigilancia y Tecnovigilancia [citado 3 de enero de 2020]; Disponible en:
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/main.asp?Seccion=944>
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Sistema Español de Farmacovigilancia [citado 3 de enero de 2020]; Disponible en:
<https://www.portalfarma.com/Ciudadanos/saludpublica/consejosdesalud/Paginas/farmacovigilancia.aspx>
9. Sardón G. “Prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, enero 2013 - junio 2016”.
10. Perú CdIR. Ley N° 26842 Ley general de Salud. 1997.
11. Hospitalet de Llobregat. El uso de hipótesis en la investigación científica [Internet]. 1998. [citado 20 de julio de 2021]. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-el-uso-hipotesis-investigacion-cientifica-15038>

12. Vargas S. Sospechas de reacciones adversas a medicamentos (ram) reportadas por el subdepartamento de pediatría, Hospital base Valdivia: Evaluación de la causalidad Enero de 2003 y Diciembre de 2009. [Tesis]. [Chile]: Universidad Austral de Chile; 2013.
13. Santos L, García A, Sánchez D. Laguardia Aldama, D. " Reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia en Matanzas, Cuba 2014-2018"
14. Davila C, Estrada R. "Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en la división de medicina del Hospital Nacional de la Policía Nacional Del Perú "Luis N. Sáenz 2013.
15. Parí E, Collavinos P. Evaluación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) reportados en los establecimientos de salud de la Dirección Regional de Salud Cusco, durante el periodo Enero - junio del 2016.
16. Medina J, Ruiz C. "Evaluación de la relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos sobre la notificación espontánea de establecimientos de salud a DIREMID Loreto, enero – diciembre 2014"
17. Contreras A. Determinación de la causalidad y gravedad mediante el algoritmo de Karch y Lasagna de las reacciones adversas de productos

farmacéuticos notificados a la gerencia regional de salud, en arequipa 2011 -2016.

18. Peru MdS. Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos farmaceuticos,dispositivos medicos y productos sanitarios. 2014.
19. Organización Mundial de la Salud. Comités de farmacoterapia - Guía práctica. [citado 3 de enero de 2020]; Disponible en: <http://digicollection.org/hss/es/d/Js8121s/#Js8121s>
20. Avedillo A. Reacciones Adversas a Medicamentos y la importancia de notificarlas [citado 3 de enero de 2020]; Disponible en: <https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-a-medicamentos-y-la-importancia-de-notificarlas>
21. Pozuelos T. Farmacovigilancia del tratamiento con antirretrovirales en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt (Estudio retrospectivo del año 2007 al 2011).
22. Martinez E, Gonzalez I. Farmacovigilancia activa a través de medicamentos trazadores en una clínica de III nivel de la ciudad de Bogotá D.C. 2016.
23. Peña M. Reacciones Adversas Medicamentosas a los Antinflamatorios No Esteroides en el Hospital Augusto Hernández Mendoza, Essalud - Ica. Periodo Enero -abril 2014.

24. Condori Y, Hernández D. Calidad de las notificaciones de sospechas de RAMs reportadas por empresas farmacéuticas al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la DIGEMID. Abril 2016 a marzo 2017
25. (MINSA) Mds. Documento de Orientación para la Identificación y Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos u otros productos farmacéuticos. [Internet]. Lima: MINSA; 2018 mar p. 5. Documento. Disponible en:
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Farmacovigilancia/DocumentoOrientacionSospechasRAM.pdf>
26. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Clasificación Internacional de Enfermedades 10. Disponible en:
https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html
27. Drugs.com. Prescription drug information interactions & side effects [Internet]. 2021. [citado 20 de julio de 2021]. Disponible en:
<https://www.drugs.com/>
28. Peru RD N°813-2000-DG-DIGEMID. “Aprobar el Algoritmo de Decisión para la Evaluación de la Relación de Causalidad de una Reacción Adversa a Medicamentos.” 2000.29. Direccion Regional de Salud. Boletin Epidemiologico [Internet]. 2021. [citado 01 de agosto de 2021]. Disponible en:

https://www.diresatacna.gob.pe/nuevo/sistema/documentos/epideomologia/documento_697150.pdf

29. Alegre V.[Internet]. Enfermedades ampollas autoinmunes. [citado 02 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.uv.es/derma/CLindex/CLampollosas/CLampollosas.htm>
30. Méndez et al. [Internet]. Vancomycin-induced immunoglobulin A (IgA) linear bullous disease. 2010. [citado 02 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.academia.edu/58214685/Enfermedad_ampollosa_lineal_por_inmunoglobulina_A_IgA_inducida_por_vancomicina
31. Gonzales et al. [Internet]. Dermatitis ampollar por inmunoglobulina A lineal. Reporte de dos casos. 2015. [citado 02 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14726830/>
32. García J.[Internet]. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. 2008.[citado 28 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://galiciaclinica.info/PDF/1/11.pdf>
33. Gómez et al. [Internet]. Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos. [citado 29 de mayo de 2022]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932008000100005

34. Ministerio de sanidad, política social e igualdad [Internet]. la guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la tuberculosis de España. 2010.[citado 28 de mayo de 2022]. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/guiatuberculosis_reducido.pdf
35. Hopewell et al. International Standards for Tuberculosis Care. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 710-25.
36. Gómez et al. [Internet]. Recommendations for the prevention and treatment of postoperative and/or opioid infusion-related nausea and vomiting. 2011.[citado 01 de junio de 2022]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v18n1/revision1.pdf>
37. Chaparro C. et al. [Internet]. Haloperidol como profilaxis para náuseas y vómito postoperatorios: revisión sistemática. 2013.[citado 20 de junio de 2022]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-33472013000100007
38. Gilbert et al. *The Sanford guide to antimicrobial therapy* 2014. 44th ed. Sperryville, Va.: Antimicrobial Therapy. 2014
39. Mariño et al. [Internet]. Reacciones alérgicas a betalactámicos en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. [citado

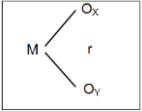
- 28 de mayo de 2022]. Disponible en:
https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_reacciones-alergicas-a-betalactamicos-en-pediatria-recomendaciones-para-su-diagnostico-y-tratamiento-83.pdf
40. Guzmán et al. [Internet]. Alergia a b-lactámicos. [citado 28 de mayo de 2022]. Disponible en:
https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182004000400002
41. Werth J. [Internet]. Manual Merck Versión para profesionales. 2020.[citado 29 de mayo de 2022]. Disponible en:
<https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/clindamicina>
42. Morales et al.[Internet]. Diarrea por antibióticos. 2006.[citado 28 de mayo de 2022]. Disponible en:
<https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v98n7/paciente.pdf>
43. Santos E et al.[Internet]. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales. Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. [citado 28 de mayo de 2022]. Disponible en:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000700010

44. Healthline [Internet]. Medicamentos antirretrovirales para el VIH: Efectos secundarios y seguimiento. [citado 28 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/es/medicamentos-antirretrovirales-contra-el-vih>
45. Leguizamón J. [Internet]. Reacciones adversas más frecuentes de los fármacos antirretrovirales. [citado 28 de mayo de 2022]. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932014000200003
46. Ancco K.[Internet]. Perfil nutricional de la dieta y su relación con la presencia de anemia en niños y adolescentes infectados por VIH/SIDA del Hogar San Camilo, 2018. [citado 28 de mayo de 2022]. https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/25653/Ancco_CK.pdf?sequence=1&isAllowed=y
47. Mediplus [Internet]. Efavirenz. [citado 28 de mayo de 2022]. Disponible en:<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a699004es.html#:~:text=Por%20lo%20general%2C%20se%20toma,efectos%20secundarios%20sean%20menos%20molestos.>
48. Velasco et al.[Internet]. Reacciones adversas medicamentosas (RAM). 2018.[citado 28 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7141899>

49. Thurmann P, Hompesch B. Influencia del género en la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 586-90

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de consistencia

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA	TÉCNICAS / INSTRUMENTOS
<p>PROBLEMA GENERAL ¿Cuál es el resultado de la evaluación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificadas por el personal de salud del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL Evaluar las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificadas por el personal de salud del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020</p>	<p>HIPÓTESIS GENERAL El presente estudio descriptivo tiene como propósito acumular datos para describir los eventos adversos relacionados con la medicación por lo tanto no aplica la formulación de Hipótesis o conjetura</p>	<p>VARIABLE X:</p> <p>Reporte de sospechas de reacciones adversas</p> <p><u>Dimensiones</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Datos del paciente - Reacciones adversas sospechadas - Medicamentos u otros productos farmacéuticos sospechosos - Tratamiento para la reacción - Datos del notificador <p>VARIABLE Y:</p> <p>Medicamentos notificados</p> <p><u>Dimensiones</u></p>	<p>TIPO DE ESTUDIO</p> <p>Es un estudio del tipo descriptivo, retrospectivo, transversal y analítico.</p> <p>NIVEL DE INVESTIGACIÓN</p> <p>Descriptivo</p>	<p>Técnicas de recogida de datos: formatos de sospechas de reacciones adversas</p> <p>Técnicas estadísticas Estadística descriptiva: cuadro de frecuencias (gráficos y tablas).</p>
<p>PROBLEMAS ESPECÍFICOS</p>	<p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</p>				
<p>¿Cuál es la causalidad según el algoritmo de decisión de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020?</p>	<p>Establecer la causalidad según el algoritmo de decisión de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020.</p>				
<p>¿Cuál es la clasificación de las reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la gravedad, desenlace, tratamiento, tipo, órganos y sistemas afectados en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020?</p>	<p>Clasificar de las reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la gravedad, desenlace, tratamiento, tipo, órganos y sistemas afectados en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020.</p>				
				<p>DISEÑO DE INVESTIGACION Es una investigación descriptiva y transversal.</p>  <pre> graph TD M --- O_x M --- O_y O_x --- r O_y --- r </pre>	

<p>¿Cuáles son los medicamentos notificados que presentaron sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020?</p>	<p>Identificar los medicamentos notificados que presentaron sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020.</p>		<p>- Elección del medicamento sospechoso mediante revisión bibliográfica</p>	<p>POBLACIÓN: Se usaron las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de los años 2018 -2020 •En el año 2018 fueron 38 reportes •en el año 2019 fueron 36 •y en el año 2020 fueron 14</p>	<p>Instrumento 1: Reporte de sospechas de reacciones adversas</p>
<p>¿Cuál es la frecuencia con que se presentan sospechas de reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la edad, sexo y área de los pacientes en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020?</p>	<p>Determinar la frecuencia con que se presentan sospechas de reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la edad, sexo y áreas de los pacientes en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020.</p>			<p>MUESTRA: Se utilizó el 100 por ciento de las notificaciones por lo que se considera un censo.</p>	<p>Instrumento 2: Drugs.com</p> <p>Instrumento 3: Prospecto o inserto del fármaco</p> <p>Instrumento 4: El algoritmo de karch y Lasagna modificado.</p>
<p>¿Cuáles son el personal de salud que notificaron sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020?</p>	<p>Identificar al personal de salud que notificaron sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2018-2020.</p>			<p>MÉTODO: - Científico - Cualitativo - Cuantitativo</p>	

Fuente: Elaboración propia

Anexo 2. Formato de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos por los profesionales de la salud.

SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

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

CONFIDENCIAL

A. DATOS DEL PACIENTE										
Nombres o iniciales(*):										
Edad (*):	Sexo (*) <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M			Peso(Kg):	Historia Clínica y/o DNI:					
Establecimiento(*):										
Diagnóstico Principal o CIE10:										
B. REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS:										
Marcar con "X" si la notificación corresponde a :										
<input type="checkbox"/> Reacción adversa <input type="checkbox"/> Error de medicación <input type="checkbox"/> Problema de calidad <input type="checkbox"/> Otro(Especifique).....										
Describir la reacción adversa (*)						Fecha de inicio de RAM (*): ____/____/____				
						Fecha final de RAM: ____/____/____				
						Gravedad de la RAM(Marcar con X) <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave				
						Solo para RAM grave (Marcar con X) <input type="checkbox"/> Muerte. Fecha ____/____/____ <input type="checkbox"/> Puso en grave riesgo la vida del paciente <input type="checkbox"/> Produjo o prolongó su hospitalización <input type="checkbox"/> Produjo discapacidad/incapacidad <input type="checkbox"/> Produjo anomalía congénita				
						Desenlace(Marcar con X) <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Mortal <input type="checkbox"/> Desconocido				
Resultados relevantes de exámenes de laboratorio (incluir fechas):										
Otros datos importantes de la historia clínica, incluyendo condiciones médicas preexistentes, patologías concomitantes (ejemplo: Alergias, embarazo, consumo de alcohol, tabaco, disfunción renal/hepática, etc.)										
C. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) SOSPECHOSO(S) (En el caso de productos biológicos es necesario registrar el nombre comercial, laboratorio fabricante, número de registro sanitario y número de lote)										
Nombre comercial y genérico(*)	Laboratorio	Lote	Dosis/Frecuencia(*)	Vía de Adm. (*)	Fecha inicio(*)	Fecha final(*)	Motivo de prescripción o CIE 10			
Suspensión(Marcar con X)		Si	No	No aplica	Reexposición(Marcar con X)			Si	No	No aplica
(1)¿Desapareció la reacción adversa al suspender el medicamento u otro producto farmacéutico?					(1)¿Reapareció la reacción adversa al administrar nuevamente el medicamento u otro producto farmacéutico?					
(2)¿Desapareció la reacción adversa al disminuir la dosis?					(2)¿El paciente ha presentado anteriormente la reacción adversa al medicamento u otro producto farmacéutico?					
El paciente recibió tratamiento para la reacción adversa <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Especifique:										
En caso de sospecha de problemas de calidad indicar: N° Registro Sanitario: Fecha de vencimiento ____/____/____.										
D. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) CONCOMITANTE(S) UTILIZADO(S) EN LOS 3 ÚLTIMOS MESES (excluir medicamento(s) u otro(s) producto(s) farmacéutico(s) para tratar la reacción adversa)										
Nombre comercial y genérico	Dosis/frecuencia	Vía de Adm.	Fecha inicio	Fecha final	Motivo de prescripción					
E. DATOS DEL NOTIFICADOR										
Nombres y apellidos(*):										
Teléfono o Correo electrónico(*):										
Profesión(*):				Fecha de notificación ____/____/____			N° Notificación:			

Los campos (*) son obligatorios

Correo electrónico: farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe

Anexo 3. Resolución Directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID

I inicio

RESOLUCION DIRECTORAL N° 813 - 2000-DG-DIGEMID

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS,
INSUMOS Y DROGAS

A anterior

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 27 SEP 2000

Visto el documento MINSA-COMITÉ TEC. NAC. FARMACOVIGILANCIA OF. N° 179-2000, presentado por el Presidente del Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia;

CONSIDERANDO:

Que los artículos 34° y 73° de la Ley General de Salud, establecen que los profesionales de la salud, productores y distribuidores de medicamentos están obligados a informar a la autoridad de salud las reacciones adversas a los medicamentos que se comercializan en el país;

Que el artículo 74° de la Ley General de Salud, establece que la autoridad de salud recoge y evalúa la información sobre las reacciones adversas a los medicamentos que se comercializan en el país y adopta las medidas a que hubiere lugar en resguardo de la salud de la población;

Que por R.D. N° 354-99-DG-DIGEMID, se ha aprobado el Sistema Peruano de Farmacovigilancia, propuesto por el Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia, que incluye el formato para la notificación de reacciones adversas a los medicamentos por parte de los profesionales de la salud;

Que por R.D. N° 993-DG-DIGEMID, se ha aprobado el formato para el reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos por las Empresas Farmacéuticas;

Que a efectos de, determinar la relación de causalidad de las reacciones adversas notificadas en el marco del Sistema Peruano de Farmacovigilancia, se hace necesario contar con un instrumento que permita unificar criterios y realizar una evaluación objetiva;

Que mediante el documento del visto, el Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia ha informado a esta Dirección, la conveniencia de adoptar el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por el sistema Español de Farmacovigilancia, para la evaluación de las notificaciones de reacciones adversas presentadas en el marco del Sistema Peruano de Farmacovigilancia;

Estando a lo propuesto;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley N° 26842 y el Reglamento para el Registro,

Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines, aprobado por Decreto Supremo Nº 010-97-SA,

Con la opinión favorable de la Dirección General Adjunta, el Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia y la Oficina de Asesoría Legal;

SE RESUELVE:

1º Aprobar el documento adjunto "ALGORITMO DE DECISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE UNA REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS, que consta de 05 folios y que forman parte integrante de la presente Resolución.

2º 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.

Regístrese y Comuníquese,

MINISTERIO DE SALUD
Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

FIRMADO POR

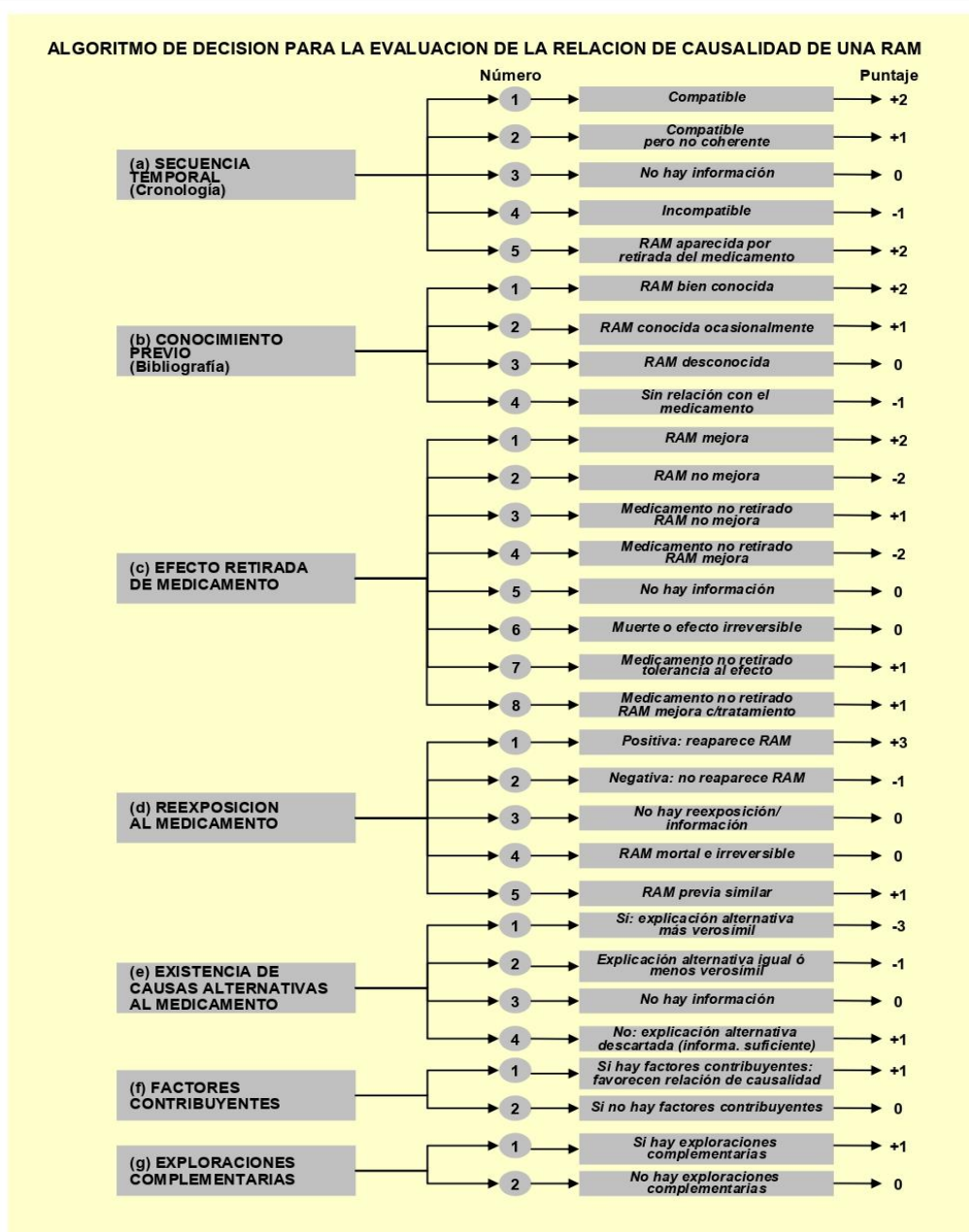
Dr. Manuel H. Izaguirre Sotomayor
Director General

Anexo 4. Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM

DIGEMID

SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA
CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

MINISTERIO DE SALUD



Anexo 5. Instructivo para el algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM.

DIGEMID

SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA
CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

MINISTERIO DE SALUD

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 aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis. COMPATIBLE PERO NO COHERENTE	(+1)
3	No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal. NO HAY 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 prologan 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:

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.