

UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA" DE ICA

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS A LOS
ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN EL HOSPITAL
AUGUSTO HERNÁNDEZ MENDOZA, ESSALUD - ICA. PERIODO
ENERO - ABRIL 2014**

TESIS

PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE:

QUIMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:

MERY LUZ PEÑA GARCÍA

ASESORES:

**Q.F. PALACIOS HERNÁNDEZ, ADA
Q.F. CALLE VILCA, LUIS ALEJANDRO**

ICA - PERÚ

2014

*A mis padres
y hermana*

Mi más sincero agradecimiento

*A la Q.F. Ada Palacios Hernández,
Jefa del Servicio de Farmacia en el
Hospital Augusto Hernández Mendoza
ESSALUD – Ica. Por permitirme realizar
la tesis en su Servicio y por su colaboración,
asesoría y apoyo para la realización de la misma.*

*Al Q.F. Luis Alejandro Calle Vilca Profesor
de Farmacología de la Facultad de
Farmacia y Bioquímica de la
Universidad “San Luis Gonzaga”.
por su apoyo, recomendaciones y
orientación para la realización de esta tesis.*

*A mis padres por su
apoyo incondicional.*

*En general a todas aquellas personas
que de alguna forma contribuyeron
en la realización de esta investigación.*

ÍNDICE

RESUMEN	viii
SUMMARY	ix
INTRODUCCIÓN	x
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	1
1.1. ANTECEDENTES TEÓRICOS	2
1.2. REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA	5
1.2.1. Definición	5
1.2.2. Clasificación	6
1.2.2.1. De acuerdo a la Escala de Gravedad	6
1.2.2.2. Por Mecanismo de Reacción	6
1.2.2.3. Por la Presentación en Órganos y Sistemas	11
1.2.2.4. Por la Relación Causal	12
1.2.3. Factores que predisponen una Reacción Adversa Medicamentosa	14
1.2.3.1. Factores Dependientes de la Medicación	14
1.2.3.2. Factores Dependientes del Paciente	14
1.2.4. Diagnóstico de una Reacción Adversa	16
1.3. FARMACOVIGILANCIA	17
1.3.1. Historia	17
1.3.2. Definición	18
1.3.3. Importancia	18
1.3.4. Objetivos	18
1.3.5. Métodos	19
1.3.6. Evaluación de la Reacción de Causalidad de la R.A.M.	21
1.3.7. Importancia del Servicio de Farmacia en el Sistema de Farmacovigilancia ..	23
1.4. AINE	24
1.4.1. Historia	24
1.4.2. Definición	26
1.4.3. Mecanismo de Acción	26
1.4.4. Clasificación	29
1.4.5. Reacción Adversa	32
1.4.5.1. Ácido acetil salicílico	32
1.4.5.2. Metamizol	33
1.4.5.3. Paracetamol	34
1.4.5.4. Diclofenaco	34
1.4.6. Interacciones Medicamentosas	36
1.4.6.1. Ácido acetil salicílico	36
1.4.6.2. Metamizol	37
1.4.6.3. Paracetamol	38
1.4.6.4. Diclofenaco	38

CAPÍTULO II: OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	40
2. OBJETIVOS	41
2.1. Objetivo General	41
2.2. Objetivos Específicos	41
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS	42
3.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	43
3.1.1. Tipo de Estudio	43
3.1.1.1. Diseño de estudio	43
3.1.2. Diseño de Muestreo	43
3.1.2.1. Población	43
3.1.2.2. Tamaño de la Muestra	43
3.1.2.3. Técnica de recolección de información	44
3.1.3. Análisis de datos	45
3.1.4. Variables de estudio	45
3.2. METODOLOGÍA	46
3.2.1. MATERIALES	46
3.2.1.1. Historia Clínica	46
3.2.1.2. Ficha Farmacoterapéutica	46
3.2.1.3. Hoja de Notificaciones de Reacciones Adversas	47
3.2.1.4. Algoritmo para la Evaluación de la Relación Causalidad	47
3.2.1.5. Análisis Estadístico	47
3.2.2. PROCEDIMIENTO	47
CAPÍTULO IV: RESULTADOS y DISCUSIÓN	49
4.1. RESULTADOS	50
4.2. DISCUSIÓN	56
5. CONCLUSIONES	58
6. RECOMENDACIONES	59
7. BIBLIOGRAFÍA	60
ANEXOS	63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Distribución de la muestra de estudio según la edad.	52
Tabla 2: Distribución de la muestra de estudio según el sexo.	52
Tabla 3: Clasificación de acuerdo a Hoja de Algoritmo.	53
Tabla 4: AINE implicado en las reacciones adversas.	53
Tabla 5: Número de AINE implicados en RA.	54
Tabla 6: Vía de administración.	54
Tabla 7: Sexo de pacientes con RA a los AINE.	55
Tabla 8: Inicio de reacción en pacientes.	55
Tabla 9: AINE ordenados según potencia inhibitoria de COX.	56
Tabla 10: Síntomas agrupados de pacientes con sistemas.	56
Tabla 11: RAM de acuerdo a medicamento.	57

LISTADO DE ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetilsalicílico

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II

C.V.: Cardiovascular

COX: Enzima ciclooxigenasa

COX-1: Isoenzima 1 de la COX

COX-2: Isoenzima 2 de la COX

DM: Diabetes Mellitus

FDA: The food and Drug Administration

G6PD: Glucosa – 6 –fosfato deshidrogenasa

Ig E: Inmunoglobulina E

IECA: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina

ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

LADME: Liberación – Absorción – Distribución – Metabolismo - Excreción

OMS: Organización Mundial de la Salud

PG: Prostaglandinas

RAM: Reacción Adversa a Medicamento

SNC: Sistema Nervioso Central

TGI: Tracto Gastrointestinal

T.U.: Tracto Urinario

RESUMEN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos muy prescritos como tratamiento sintomático de procesos agudos y crónicos. Se consumen en grandes cantidades y aunque son fármacos relativamente seguros cuando se administran a dosis adecuadas y en pacientes seleccionados, pueden producir efectos adversos e interacciones potencialmente graves.

El presente estudio tuvo como objetivo determinar las características de las reacciones adversas presentadas por los AINE en los pacientes del Hospital Augusto Hernández Mendoza. ESSALUD -Ica

Se realizó un estudio de tipo descriptivo - transversal de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Augusto Hernández durante el periodo Enero – Abril 2014. Se analizaron 885 casos de pacientes hospitalizados en dicho servicio para determinar la existencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) detectándose 30 pacientes con casos de RAM, presentándose mayormente en pacientes de 65 años a más.

Los AINE más frecuentemente implicados en las reacciones adversas fueron metamizol (42.5%) y el paracetamol (30.0%).

Palabras Claves: Antiinflamatorios – Reacciones Adversas - Ciclooxigenasa

SUMMARY

The non-steroidal antiinflammatory agents (NSAIDs) are drugs which are very often prescribed as a symptomatic treatment for acute and chronic diseases. They are consumed in great quantity and although NSAIDs are relatively safe when they are administered at the appropriate dose and to selected patients, they might be the cause of adverse effects and interactions which may be potentially severe and even life-threatening.

The present study aims to determine the incidence of adverse reactions presented by NSAIDs in patients Augusto Mendoza Hernández Hospital. ICA-ESSALUD.

A descriptive-transversal study of incidence of Adverse reaction in patients hospitalized in Internal Medicine of Augusto Hernandez Mendoza hospital during January to April 2014 was carried out. It was analyzed 885 cases of hospitalized patients in that facility during two months in order to determine the existence of drug adverse reactions (DAR's), from those ones, it was detected 30 patients with cases of DAR's, particularly presented in patients over 65 years more.

Most NSAIDs most commonly involved in adverse reactions are metamizol (42.5%) and paracetamol (30.0%).

Keywords: *Anti-inflammatory - Adverse Reactions - Cyclooxygenase*

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la salud (OMS), las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) es “cualquier efecto nocivo, no deseado, no intencional de un medicamento, que aparece a dosis utilizadas en humanos con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos”. Las RAM representan una parte importante de las patologías iatrogénicas, responsables de una morbimortalidad y un coste muy elevado.

Las manifestaciones clínicas de las RAM son variadas, pudiendo ir desde ligeras lesiones de urticaria hasta el shock anafiláctico, a veces mortal. Dentro de éstas, las reacciones adversas a analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorio no esteroideos (AINE) representan un problema de salud latente.

Los AINE son un grupo de medicamentos que producen reacciones adversas en número importante, la mayoría de las estadísticas los ubican en el segundo lugar en frecuencia después de los antibióticos betalactámicos. El principal mecanismo de acción antiinflamatoria de estos medicamentos reside en el bloqueo de la síntesis de prostaglandina por inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa (COX), la cual presenta dos isoformas.

La COX-1, expresada constitutivamente, interviene en mecanismos fundamentales de homeostasis, mientras que la COX-2 es en gran medida inducible, tiene un rol importante en la inflamación, y la COX-3 tiene propiedades analgésicas. Los efectos terapéuticos de los AINE están principalmente relacionados con su capacidad de inhibir la COX-2 mientras que los efectos adversos más frecuentes podrían estar causados por la inhibición de la COX-1.

Los AINE son medicamentos muy utilizados debido a sus múltiples acciones; antipirética, analgésica y antiinflamatoria. Uno de los grupos farmacológicos más vendidos y utilizados por la población en el mundo occidental es el de los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos. Se estima que más de 30 millones de individuos utilizan los AINE cada día en todo el mundo. El aumento de su consumo se pudiera probablemente explicar por el crecimiento de la esperanza de vida, la alta incidencia de las patologías crónicas asociadas con dolor y el uso profiláctico que actualmente se le está dando a los AINE, en patologías degenerativas como el Alzheimer y en algunos tipos de cáncer.

Capítulo I

MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes Teóricos

El uso irracional de los medicamentos en general es un problema de gran significancia a nivel mundial. El grupo de los AINE constituye ser uno de los medicamentos más prescritos y de fácil acceso.

- a) En el año 2010, en Murcia, Duarte de Prato, Ana Amelia, investigó **“Reacciones de Hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos”**. La población en estudio fue mediante seguimiento retrospectivo y prospectivo se realizó la selección de los pacientes en el servicio de Alergia del Hospital Reina Sofía de Murcia. La muestra fue seleccionada entre los pacientes que consultaron por presentar síntomas sugestivos de reacciones adversas a los analgésicos, antipiréticos y AINE, en el período de Enero 2002 a Junio 2007. Las **conclusiones** son que el 39.1% de pacientes con RAM a los AINE son intolerantes a los AINE, de los que un 33,6% se determinó clínicamente y sólo un 5,5% se confirmó por pruebas de provocación oral. Los AINE más frecuentemente implicados en las reacciones adversas son el ibuprofeno, ácido acetil salicílico y metamizol. (2)

- b) En el año 2004, en Lima – Perú, Peña Espíritu, Nancy Pilar y Echevarria Osorio, Violeta Noemí, investigaron **“Incidencias de reacciones adversas en pacientes hospitalizados del servicio de emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Essalud Enero – Marzo 2003”**. La población de estudio estuvo constituida por todos los pacientes hospitalizados en el

servicio de Emergencia en el periodo Enero – Marzo 2003 que son sometidos a tratamiento farmacológico. Las **conclusiones** fueron que la incidencia de reacciones adversas a medicamentos en 865 pacientes hospitalizados entre Enero – Marzo 2003 en el servicio de Emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen fue de 7.75% y además el sexo más afectado en la población del Servicio de Emergencia del Hospital fue el masculino, los grupos de edades más vulnerables fueron los comprendidos entre 75 – 93 años (38.8%) y 56-74 años (34.33%); las reacciones moderadas fueron las de mayor incidencia; los principales grupos terapéuticos causales de RAM fueron los antibióticos, AINE y antihipertensivos; mientras que los órganos y sistemas más afectados fueron el sistema gastrointestinal y el sistema cardiovascular (6).

- c) En el año 2006, en Guatemala, Alvarado Estrada, Irma Johanna, investigó **“Estudio de prescripción – indicación de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el Hospital Nacional de Tiquisate”**. El universo y la muestra se circunscribe a la evaluación de expedientes de pacientes que reciben atención en el Hospital Nacional de Tiquisate, municipio perteneciente al departamento de Escuintla, a los cuales se les administra antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. La **conclusión** a la que se llegó fue que en general, la prescripción – indicación de los AINE a nivel del Hospital Nacional de Tiquisate es dudosa en su mayoría;

(diclofenaco 46,2%, dipirona 8.3%, Ketorolaco 0.8%, acetaminofén 1.5% y la combinación de diclofenaco/dipirona 4.5%), porque no se cumplen a cabalidad los aspectos de una adecuada selección del AINE, se utilizan varios AINE al mismo tiempo; sabiendo que no hay ventaja terapéutica, sino por el contrario aumenta la toxicidad de los mismos, la frecuencia no es correcta y la duración del tratamiento excede los límites reportados en la literatura. (10).

d) En el año 2011, en Cuenca – Ecuador, Jara Arévalo, Margarita, Jaramillo Castro, Lorena, Macías Matamoros, José, investigaron **“Frecuencia de automedicación que los rodean, en hogares de la parroquia San Blas de la ciudad de Cuenca en el año 2011”**. Se tomó como universo a los hogares de la parroquia de San Blas de la ciudad de Cuenca en el año 2010. La población total de esta parroquia es de 11222 habitantes y el número de hogares es de 2806. La unidad de medida son los hogares y sus hábitos de automedicación analgésica. La **conclusión** fue que de 286 personas encuestadas 200 se automedican AINE y con relación a efectos adversos el 15,7% de encuestados refirió epigastralgia y el 3,1% refirió náusea. El presente estudio demuestra que en el 48,3% de las personas encuestadas (138 personas) a pesar de haberse automedicado no refirieron molestia alguna. El síntoma o signo más frecuente fue la cefalea con un 52,4%, le siguen causas osteomusculares en 38,5% y 31.8% (lumbalgia y dolor muscular respectivamente). (18).

1.2. REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA (R.A.M)

1.2.1. DEFINICIÓN

Reacción adversa a medicamento es cualquier efecto perjudicial o indeseado, que ocurre tras la administración de la dosis de un fármaco normalmente utilizado en un hombre para profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades, incluyendo los efectos no terapéuticos con excepción de abuso de los mismos, sobredosis accidental o intencional y fracaso terapéutico.

La O.M.S. la define como todo efecto perjudicial o indeseado, que ocurre a dosis usadas habitualmente en el hombre con fines, profilácticos, diagnósticos, o terapéuticos.

Según la FDA (The Food and Drug Administration), considera como reacción adversa: "Cualquier experiencia no deseada asociada con el uso de un medicamento, se considere o no directamente relacionada con él; incluye por tanto, cualquier efecto colateral, daño, toxicidad o reacción de hipersensibilidad, o fallo de la reacción farmacológica esperada.

1.2.2. CLASIFICACIÓN

1.2.2.1. De acuerdo a la escala de Gravedad

No serio: Son las manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requiere ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión del tratamiento.

Serio: Manifestaciones clínicas importantes, sin amenazas inmediata a la vida del paciente; pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión del tratamiento.

Grave: Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización, producen anomalía congénitas o procesos malignos.

1.2.2.2. Por mecanismo de Reacción

Por su utilidad clínica y epidemiológica, una de las clasificaciones más aceptadas actualmente es la propuesta por Rawlins y Thompson. Según estos autores, las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos: las que son por efectos farmacológicos normales, pero aumentados (tipo A, previsibles) y las que son por efecto farmacológico totalmente anormal e inesperado (tipo B, imprevisibles).

Posteriormente, sobre esta clasificación se han considerado tres tipos nuevos: Los tipos C, D, y E.

Por ello la actualidad las Reacciones Adversas se clasifican en 5 tipos:

- **Reacciones Adversas de Tipo A (“Augmented”) relacionadas con la dosis o “Aumentadas”:** reacciones dependientes del medicamento. Constituyen el tipo más frecuentes de RAM. Suelen ser dependientes de la dosis y representan una extensión de la acción farmacológica de la molécula.

Las reacciones de tipo A pueden ocurrir:

- **Por sobredosis relativa:** cuando un fármaco es administrado a las dosis habituales pero, debido a alteraciones en el proceso LADME, alcanza concentraciones superiores a las habituales. Por ejemplo en caso de insuficiencia renal (donde está alterado el proceso de excreción) se puede alcanzar niveles elevados de los fármacos que son eliminados primariamente por esta vía. Por lo tanto, no constituyen RAM los efectos derivados de la prescripción o administración de dosis demasiado altas de un fármaco.
- **Por intensificación de los efectos colaterales:** los efectos colaterales no deben ser considerados como RAM, excepto cuando son tan intensos que resultan, nocivos para el paciente.

- **Por interacciones medicamentosas:** Las RAM de tipo A por lo general se detectan tempranamente en los estudios clínicos previos a la comercialización de un medicamento. Por sus características pueden ser pronosticados y esperados, y tienen el potencial de ser prevenibles si los medicamentos se utilizan de forma adecuada.
- **Reacciones Adversas de Tipo B ("*Bizarres*") o "*Bizarras*":** reacciones no dependientes del medicamento o idiosincráticas. Por ejemplo, la agranulocitosis inducida por dipirona. Son menos comunes que las reacciones de tipo A y, a diferencia de ellas, generalmente pasan desapercibidas durante los estudios clínicos previos a la comercialización del medicamento. Además, no guardan relación con la dosis ni con el efecto farmacológico del fármaco. Por sus características estas reacciones son inesperadas y difícilmente prevenibles. Las reacciones del tipo B son más bien dependientes del paciente, que suelen presentarse en sujetos susceptibles y pueden deberse a:
 - **Intolerancia:** cuando se producen efectos farmacológicos normales con dosis mucho más bajas que la requerida usualmente. Por ejemplo, la reacción hipoglucémica que ocurre con dosis mínimas de hipoglicemiantes orales, o la somnolencia con dosis bajas de antihistamínicos.

- **Idiosincrasia:** es la respuesta anormal a un medicamento diferente de la respuesta farmacológica usual. Es una forma de susceptibilidad peculiar del individuo sin que participe mecanismo inmune alguno. Por ejemplo, la anemia aplásica provocada por el cloranfenicol, o la hemólisis farmacológica por deficiencia de G6PD.
- **Hipersensibilidad:** reacciones mediadas inmunológicamente. Existen 4 tipos de reacción inmunoalérgica.
 - **Tipo I:** (reacción anafiláctica por respuesta mediada por la IgE u otros mediadores como la histamina). Responsables de urticaria, angioedema, broncoespasmo e hipotensión arterial. Ej. La reacción anafiláctica por penicilina.
 - **Tipo II:** (reacción citotóxica) caracterizada por anticuerpos dirigidos contra células sensibilizadas. Ej. Anemia hemolítica autoinmune.
 - **Tipo III:** (reacción de inmunocomplejos circulantes). Es la que se ve clínicamente en la enfermedad del suero.
 - **Tipo IV:** (reacción mediada por linfocitos sensibilizados). Se manifiesta como dermatitis de contacto. Ej. La penicilina aplicada tópicamente.

- **Reacciones Adversas de Tipo C (“Continuous”) o “Continuas”:**

Están relacionadas con el tiempo de uso y la dosis de un medicamento. Resultan de la exposición prolongada a un fármaco y a dosis acumulativas del mismo. Por ejemplo la supresión del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenales por el uso prolongado de corticosteroides. Generalmente son bastante predecibles.
- **Reacciones Adversas de Tipo D (“Delayed”) o “Demoradas ó Retardadas”:** están relacionadas con el tiempo de exposición a un medicamento. En este grupo se encuentran los fármacos teratogénicos y carcinogénicos. Por ejemplo, el adenocarcinoma vaginal en hijas de mujeres expuestas al dietilestilbestrol.
- **Reacciones Adversas de Tipo E (“end of use”):** derivan de la suspensión de un medicamento. Por ejemplo, la ocurrencia de un infarto de miocardio por la suspensión abrupta de metoprolol en un paciente con enfermedad coronaria.
- **Reacciones Adversas de Tipo F:** estas reacciones incluyen el fallo inesperado de una terapia. Son frecuentes y muchas veces dependen de la dosificación inadecuada, o de la existencia de

interacciones con otros fármacos. Por ejemplo, puede ocurrir un embarazo cuando un anticonceptivo se utiliza a dosis inadecuada, o simultáneamente con fármacos inductores enzimáticos.

1.2.2.3. Por la presentación en Órganos y Sistemas

Desórdenes en la Piel y Anexos.

Desórdenes en el Sistema Músculo-esquelético.

Desórdenes del Tejido Colágeno.

Desórdenes del Sistema Nervioso Central y Periférico.

Desórdenes del Sistema Nervioso Autónomo.

Desórdenes de la Visión.

Desórdenes del Oído: Función Auditiva y Vestibular.

Otros desórdenes de los sentidos especializados.

Desórdenes Psiquiátricos.

Desórdenes del Sistema Gastrointestinal.

Desórdenes Hepáticos y Biliares.

Desórdenes Nutricionales y Metabólicos.

Desórdenes Endocrinológicos.

Desórdenes Cardiovasculares generales.

Desórdenes de mio-endo-pericardio y válvulas.

Desórdenes de la frecuencia y ritmo cardiaco.

Desórdenes Vasculares (extracardiacos).

Desórdenes del sistema respiratorio.

Desórdenes de las células rojas hemáticas.

Desórdenes de las células blancas.
Desórdenes de las plaquetas, sangrado y coagulación.
Desórdenes del Sistema Urinario.
Desórdenes Reproductivos del Hombre.
Desórdenes Reproductivos de la Mujer.
Desórdenes Fetales.
Desórdenes Neonatales y de la Infancia.
Neoplasias.
Desórdenes del cuerpo en general.
Desórdenes en el Punto de aplicación.
Desórdenes de los Mecanismos de Defensa.

1.2.2.4. Por la relación causal

Definida: Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta en 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) 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 concluyente.

Probable: 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 el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición.

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

Condicional: La secuencia temporal es razonable y la reacción no se explicaría por el estado clínico del paciente, pero el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del fármaco implicado.

Implicado: Un evento clínico y/o bioquímico clínico que guarda una relación temporal con la farmacoterapia; relación que sin embargo torna improbable un vínculo causal entre ambas situaciones, y nos

sugiere que el trastorno fisiopatológico que está siendo tratado, o la presencia de otras drogas, podría constituirse como explicaciones más plausibles.

No clasificada: La situación reportada como Reacción Adversa no puede ser juzgada debido a que se carece de suficiente información, la misma es contradictoria o no es factible verificarla adecuadamente.

1.2.3. FACTORES QUE PREDISPONEN A UNA RAM

1.2.3.1. Factores Dependientes de la Medicación

- Características fisicoquímicas de la molécula.
- Absorción de la luz ultravioleta.
- Semejanza estructural: Hipersensibilidad cruzada
- Interacciones medicamentosas.
- Estrecho margen terapéutico.
- Biodisponibilidad.
- Vía de administración.
- Dosificación y duración del tratamiento.

1.2.3.2. Factores Dependientes del Paciente

- **Edad:** numerosos estudios reportan incremento de efectos adversos en neonatos y gerontes en el caso de los primeros por la inmadurez de

sus órganos y sistemas, y en los segundos por el decrecimiento de su función hepática y renal.

- **Sexo:** varios estudios han demostrados que la mujer tiene mayor probabilidad que el hombre para presentar una RAM.
- **Raza y grupo étnico:** la raza tampoco constituye un factor de riesgo que predisponga a las reacciones adversas de los medicamentos. Sin embargo, existen algunos factores hereditarios que son más frecuentes en ciertos grupos étnicos, que pueden motivar que algunos individuos de estas razas sean más sensibles que los de otras a los efectos de ciertos fármacos.
- **Patología Asociada:** La existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos. Ejemplo: Alteraciones en la función renal, hepática, la desnutrición, la diabetes mellitus y otras enfermedades, aumentan la probabilidad de una RAM.
- **Incumplimiento de la Terapia y Automedicación:** En algunos casos por negligencia o desconocimiento el paciente incumple la terapia prescrita o consume medicamentos a su libre albedrío lo cual puede predisponer a sufrir una RAM.

- **Diátesis alérgica:** Un paciente con una enfermedad de naturaleza alérgica, tiene una mayor predisposición a sufrir una RAM.
- **Polimedicación o polifarmacia:** El uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de RAM ya que el organismo recibe mayor agresión, además aumenta la probabilidad de que aparezcan interacciones que puedan desencadenar algunas RAM.

1.2.4. DIAGNÓSTICO DE UNA REACCIÓN ADVERSA

Para el Diagnóstico de una Reacción Adversa debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Identificación de todos los medicamentos que haya recibido el paciente y enfermedad o cuadro clínico por el que se administraron.
- Tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el inicio del tratamiento (relación temporal).
- Descripción de síntomas lo más detalladamente posible.
- Revisar si las propiedades mejoran después que se suspenda el fármaco sospechoso de la reacción.
- Asegurarse si la reacción se volvió a manifestar luego de exponer nuevamente al paciente con dicho fármaco.

1.3. FARMACOVIGILANCIA

1.3.1. HISTORIA

El comienzo de la preocupación por las reacciones adversas medicamentosas y desarrollo consecuente de la farmacovigilancia fue en 1961, cuando un pediatra alemán Lenz informó sobre la presencia de focomelia asociado al uso de la talidomina lo que motivó su retiro del mercado en 1962.

La Organización Mundial de la Salud (O.M.S) en 1963 resuelve iniciar un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos, recomendó que se recogieran información sobre reacciones adversas a los medicamentos. En 1986 se estableció en el Perú, el Departamento de Farmacovigilancia en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, con el fin de desarrollar un sistema de monitoreo de reacciones adversas a partir de la notificación voluntaria, que persiste hasta la actualidad. En el Perú se legisló por primera vez sobre Farmacovigilancia el 09 de julio de 1997 a través de la Ley General de Salud en sus artículos 34 y 73, la cual establece la obligatoriedad de comunicar las reacciones adversas a medicamentos a la autoridad de salud, dándose por primera vez en el Perú una base legal para esta actividad.

La terapia farmacológica actual se caracteriza por una gran variedad y penetración en el mercado, al punto que puede decirse que ningún peruano ha dejado de utilizar un fármaco en el último año.

1.3.2. DEFINICIÓN

Farmacovigilancia es la recolección, registro y evaluación sistemática de la información concerniente a las reacciones adversas a los medicamentos. Es el conjunto de procedimientos destinados a la detección de las reacciones adversas; así como la determinación de su incidencia, gravedad y la relación de causalidad con el medicamento para su prevención, basados en el estudio sistemático y pluridisciplinario de las acciones de los medicamentos.

1.3.3. IMPORTANCIA

La Farmacovigilancia es necesaria para la prevención de riesgos de los medicamentos en los seres humanos y para evitar los costes económicos asociados a los efectos adversos no esperados.

1.3.4. OBJETIVOS

- Detectar las reacciones adversas e interacciones desconocidas.
- Detectar el aumento de la frecuencia de reacciones adversas.
- Ver el uso racional y seguro de los medicamentos.
- Evaluar y comunicar los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.
- Establecer una relación de causalidad definitiva entre el medicamento y la reacción adversa.

- Prevenir las reacciones adversas en grupos de población susceptibles (niños y ancianos).
- Educar e informar a los pacientes.

1.3.5. MÉTODOS

La estrategia de mayor utilización para estudiar o conocer reacciones adversas a medicamentos consisten en:

- **Sistemas y estudios no experimentales.**

- **Notificación Espontánea.**

El sistema más extendido internacionalmente para la detección y cuantificación de reacciones adversas es el de notificación espontánea. Se basa en la notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos a través de una hoja o formulario, que permite la notificación de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, suelen ser los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso.

- **Vigilancia Intensiva**

Son programas basados en la recolección detallada y sistemática de datos, mediante entrevista y protocolos estructurados, de todos los

efectos que puedan concebirse como inducidos por los medicamentos en grupos bien definidos de la población en el ámbito hospitalario.

- **Estudios Epidemiológicos.**

- **Estudios de cohorte**

Son estudios observacionales en los que se pueden identificar una población de individuos expuestos al factor o fármacos de interés, que necesariamente deben identificar simultáneamente a otra población de individuos no expuestos. Cada una de estas poblaciones diferentes entre si por su exposición se denomina cohorte. Estas poblaciones son estudiadas por un periodo de tiempo que puede prolongarse por años (por ejemplo, efectos cardiovasculares o neoplásicos), mide y compara las frecuencias de enfermedades de interés de uno y otro grupo.

- **Estudios de casos y controles**

También son estudios observacionales que identifican una enfermedad o el efecto indeseable de interés "casos" y simultáneamente identifican una población sin la enfermedad o efecto adverso "controles" luego cada una de estas poblaciones que se distinguen por la presencia o ausencia de la enfermedad o efecto adverso es investigado y de este modo se compararía la frecuencia del uso de fármacos en uno y otro grupo.

- **Sistemas y estudios experimentales**

- **Ensayos clínicos controlados**

Se refieren a los ensayos clínicos realizados después de aprobar un medicamento. Están diseñados especialmente para determinar la eficacia de los nuevos conocimientos sobre la inocuidad de un medicamento en poblaciones especiales (niños, ancianos y mujeres embarazadas). También son útiles para re-evaluar o revisar un medicamento después de haber sido aprobado o cuando se sospecha las reacciones adversas de baja frecuencia que deben ser evaluados en largo plazo.

1.3.6. EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE LA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS.

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 agrupa 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 Colbs. Decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos adoptado por el Sistema Peruano de Farmacovigilancia. La probabilidad de que un evento adverso este asociado con la administración de un medicamento particular se clasifican en 6 categorías según la OMS:

- Definida
- Probable
- Posible
- Condicional
- Improbable
- No Clasificada

1.3.7. IMPORTANCIA DEL SERVICIO DE FARMACIA EN EL SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA

El Farmacéutico debe participar en la comunidad de Reacciones Adversas Medicamentosas por el medio de la Tarjeta Amarilla, como profesional sanitario, 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.

1.4. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

1.4.1. HISTORIA

La historia de los analgésicos con mayor o menor actividad antipirética es la historia del médico tratando de aliviar el dolor humano. Desde los tiempos de Galeno (siglo 11 de nuestra era) hasta Edward Stone en 1763, se han empleado empíricamente “conocimientos o polvos de hojas de sauce” en el tratamiento de algunos dolores intermitentes y de la fiebre. Se tuvo que llegar a 1827, en plena época de los alcaloides, y a Leroux, para extraer del sauce un principio activo: la salicina. Un paso más, y en 1838 Piria descubre el ácido salicílico, y en 1858 Klobe y Lautmann sintetizan el salicilato sódico. En 1876 McLegan sintetiza la salicilina. Este mismo año Stricker y Reiss, y en 1877 German de See, demuestran la acción terapéutica del salicilato sódico en el dolor y la inflamación de la fiebre reumática. Veinte años más tarde Félix Hoffmann, químico de

Bayer, tiene un hermano con artritis reumatoidea que no tolera el salicilato, y a la búsqueda de nuevos derivados sintéticos obtiene el ácido acetilsalicílico, al que, según parece, su director Dreser, en honor al obispo de Nápoles San Asprinus, patrono de los dolores de cabeza, bautiza como aspirina. Este fármaco, que goza de una gran popularidad se fabrica en cantidades que hoy en día superan las cien mil toneladas al año, con un consumo por habitante de unos cien comprimidos anuales en los países desarrollados. En relación con el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no opiáceos, hay oscuridad hasta la década de los setenta, cuando Vane y cols. ofrecen una explicación de la actividad analgésica y antiinflamatoria de estos fármacos por la interferencia con la biosíntesis de prostaglandinas, a través de la inhibición de la ciclooxigenasa enzima responsable de dicha biosíntesis a partir del ácido araquidónico. Sin embargo, durante los últimos años se ha podido comprobar la importancia de otros mecanismos distintos a la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas. Así podemos destacar la inhibición de la formación de leucotrienos, sustancias con un gran poder quimiotáctico que contribuyen al proceso proliferativo celular en el locus de la inflamación. Los leucotrienos se obtienen por transformación de la lipooxigenasa y se ha demostrado que determinados fármacos con actividad antiinflamatoria inhiben su acción.

1.4.2. DEFINICIÓN

Los AINE son fármacos que poseen actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria, son un grupo heterogéneo que comparten sus acciones terapéuticas pero que se diferencian en su eficacia y toxicidad. Con frecuencia no relacionados químicamente aunque muchos de ellos son ácidos orgánicos. Los antiinflamatorios no esteroideos son usados como terapia inicial en dolor leve, porque son efectivo, usualmente son de venta libre y pueden ser usados en combinación con opioides y analgésicos adyuvantes si la intensidad del dolor aumenta.

1.4.3. MECANISMO DE ACCIÓN

Los AINE ejercen la mayor parte de sus efectos farmacológicos y adversos por inhibir con mayor o menor potencia y especificidad a las isoformas de la ciclooxigenasa (COX) enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico. *La COX, también conocida como H-2 sintetasa o prostaglandina-sintetasa, cataliza el primero de los dos pasos en la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina (colectivamente conocidos como prostanoides) a partir del ácido araquidónico.*

Se han identificado por lo menos tres isoformas de COX:

- **COX-1** (prostaglandinas H1-sintetasa). Es una enzima “constitutiva”, que se encuentran en todas las células, produciendo PGs que participan en la regulación homeostática en condiciones fisiológicas (agregación plaquetaria, hemostática, citoprotección del TGI, función renal, etc). La PG del aparato digestivo se sintetizan principalmente con intervención de la COX-1. Estas PG cumplen un papel citoprotector de la mucosa gástrica, estimulando la secreción de mucus e inhibiendo la secreción ácida.

- **COX-2** (prostaglandina H2-sintetasa):
 - **COX-2 inducible** (proinflamatoria): su síntesis es inducida rápidamente por citoquinas, factores de crecimiento, factores séricos, endotoxinas y otros en el lugar del daño celular para mediar en la respuesta inflamatoria. La inducción de la COX-2 se caracteriza por la producción súbita de una gran cantidad de PGs en un periodo relativamente corto. Este proceso tarda en iniciarse una hora y alcanza su pico 3 horas después (este proceso de inducción puede ser suprimido por los antiinflamatorios esteroideos).

La COX-2 es responsable de la producción de prostanoideos que median la inflamación, el dolor y la fiebre. Las PGs sintetizadas sensibilizan a los receptores periféricos, activando los nociceptores localizados en las terminaciones nerviosas periféricas, que incluyen: *hiperalgesia*

(respuestas incrementada al estímulo doloroso) y *alodinia* (dolor en respuesta a un estímulo que normalmente es inocuo).

La COX-2 se encuentra muy elevada en exudados inflamatorios, y también en zonas de procedimiento de la información nociceptiva, como por ejemplo la médula espinal pudiendo ser una de las causas de hiperactividad neural responsable de la sensibilización central e hiperalgesia características del dolor asociado a fenómenos de inflamación.

- **COX-2 constitutiva:** La COX-2 no sólo aparece en situación de inflamación, pues también está presente en forma constitutiva en algunos tejidos normales (riñón, cerebro), contribuyendo a su homeostasis.
- **COX-3 (“constitutiva”)** se encuentra en condiciones normales en la vasculatura del SNC (endotelio de plexos coroideos), células de soporte, epítalamo, hipotálamo, cerebro y médula espinal. Deriva del gen que codifica a la COX-1, pero es estructural y funcionalmente distinta. Actúa a nivel de la producción de fiebre y dolor a nivel central, pero no a nivel de la inflamación. Al evaluar los medicamentos que producen inhibición farmacológica se identificó al paracetamol como el inhibidor más selectivo de la COX-3.

1.4.4. CLASIFICACIÓN

Entre los AINE se incluyen a una gran diversidad de fármacos, y se pueden establecer varias clasificaciones en función de su estructura química, de su mecanismo de acción principal, de su vida media, de la vía de administración y de su potencia analgésica. (26)

A) De acuerdo a su estructura química:

a. Salicilatos:

- i. Ácido Acetilsalicílico
- ii. Diflunisal
- iii. Salicilato de Sodio

b. Pirazolonas:

- i. Metamizol
- ii. Propifenazona
- iii. Fenilbutazona

c. Paraaminofenoles:

- i. Paracetamol

d. Oxicams:

- i. Piroxicam
- ii. Tenoxicam
- iii. Meloxicam

e. Ácidos Propiónicos:

- i. Naproxeno
- ii. Ibuprofeno
- iii. Ketoprofeno
- iv. Fluorbiprofeno

f. Ácidos Acéticos:

- i. Indometacina
- ii. Ketorolaco
- iii. Diclofenaco

g. Ácido Antranílico:

- i. Ac. Mefenamico
- ii. Ac. Meclofenámico

B) De acuerdo a su selectividad por la vía de la COX-1 o COX-2: (27)

a. Inhibidores selectivos de la Ciclooxygenasa -1 (COX-1)

- i. Aspirina
- ii. Indometacina
- iii. Piroxicam

b. Inhibidores selectivos de la Ciclooxygenasa (COX-2)

- i. Celecoxib
- ii. Valdecoxib
- iii. Paracoxib

c. Otros

- i. Nimesulida
- ii. Nabumetona

1.4.5. REACCIONES ADVERSAS DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

1.4.5.1. ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

- **TGI:** irritación de la mucosa gástrica, la cual puede erosionar; ulcerar con hematemesis y melenas. Este cuadro va acompañado de dispepsias, náuseas y vómitos, cefaleas, tinnitus y disminución de la agudeza auditiva.
- **Hematológicos:** trombocitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia. También puede ocurrir anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de 6GDP.
- **Audición:** aparece tinnitus usualmente cuando la concentración de los salicilatos supera los 200 ug/mL. Los pacientes con disminución preexistente de la audición pueden no experimentar tinnitus a pesar de altas concentraciones del fármaco.
- **Renal:** rara vez nefropatía por analgésicos.
- **Hígado:** elevación moderada de transaminasas, reversible al suspender el fármaco.

1.4.5.2. METAMIZOL

- **Reacciones Alérgicas:** erupciones cutáneas. Administrada por vía EV puede producir shock tóxico alérgico con: sudoración, frío, vértigo, náuseas, palidez cutánea y dificultad respiratoria. Si se administra por esta vía rápidamente puede producir hipotensión, sofoco, rubor, palpitaciones y náuseas.
- **CV:** hipotensión.
- **TGI:** náuseas, vómitos, irritación gástrica.
- **Respiratorios:** disnea, cianosis.
- **Hematológicos:** agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.
- **Dermatológicos:** necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson.
- **SNC:** somnolencia, debilidad, cefalea.
- **Oftalmo:** conjuntivitis.
- **Renales:** coloración rojiza en la orina, que cede al suspender el tratamiento.

1.4.5.3. PARACETAMOL

- **Piel:** dermatitis, rash, eritema, urticaria, prurito.
- **TGI:** diarrea, anorexia, náuseas, vómitos, hepatotoxicidad.
- **TU:** insuficiencia renal, cólico renal, piuria estéril.
- **Hematológico:** anemia, agranulocitosis, neutropenia, metahemoglobinemia.
- **Renal:** nefritis intersticial

1.4.5.4. DICLOFENACO

- **TGI:** Dolor epigástrico, otros trastornos gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea, calambres abdominales, dispepsia, flatulencia y anorexia. Raras veces hemorragias gastrointestinales (hematemesis, melena, diarrea sanguinolenta), úlcera gástrica o intestinal con o sin hemorragia o perforación. Casos raros como lesiones esofágicas, trastornos intestinales bajos como colitis hemorrágica inespecífica, estreñimiento y pancreatitis.
- **SNC:** En ocasiones: cefalea, mareo o vértigo. Rara vez: somnolencia. Casos aislados: trastornos de la sensibilidad, trastornos de la memoria, desorientación, insomnio, irritabilidad,

convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.

- **Sentidos especiales:** Casos aislados: trastornos de la visión (visión borrosa, diplopía), pérdida de la audición, tinnitus, alteraciones del gusto.
- **Piel:** En ocasiones: eritemas o erupciones cutáneas. Rara vez: urticaria. Casos aislados: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, caída del cabello, reacción de fotosensibilidad; púrpura.
- **Hematológicas:** Casos aislados: trombocitopenia, leucopenia, anemia (hemolítica, aplásica), agranulocitosis.
- **Riñones:** Casos aislados: insuficiencia renal aguda, alteraciones urinarias como hematuria, proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico y necrosis -papilar.
- **Hígado:** En ocasiones: aumento de los valores séricos de aminotransferasas. Rara vez: hepatitis con o sin ictericia. Casos aislados: hepatitis fulminante.
- **Hipersensibilidad:** Rara vez: reacciones de hipersensibilidad como asma, reacciones sistémicas anafilácticas, inclusive hipotensión. Casos aislados: vasculitis, neumonitis.

- **Sistema cardiovascular:** Casos aislados: palpitación, dolor torácico, hipertensión e insuficiencia cardiaca congestiva.
- **Otros sistemas orgánicos:** Ocasionales: reacciones en el punto de la inyección intramuscular como dolor local y endurecimiento. Casos aislados: abscesos locales y necrosis en el punto de la inyección intramuscular.

1.4.6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

1.4.6.1. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

- Aumenta el riesgo de hemorragia con: anticoagulantes, trombolíticos, antiagregantes plaquetarios, ISRS y alcohol.
Aumenta nefrotoxicidad de: ciclosporina.
- Riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales con: corticoides (excepto hidrocortisona utilizada como terapia de sustitución en la enfermedad de Addison), AINE.
- Riesgo de fallo renal agudo con: diuréticos, IECA, ARA II.
- Aumenta el efecto de: insulina y sulfonilureas.
- Disminuye el efecto de: interferón alfa, antihipertensivos betabloqueantes, uricosúricos (probenecid y sulfinpirazona), IECA, ARA II.
- Aumenta riesgo de ototoxicidad de: vancomicina.

- Aumenta concentraciones plasmáticas de: barbitúricos, digoxina, fenitoína, litio, zidovudina, ácido valproico, metotrexato (no asociar con metotrexato a dosis 15 mg/sem o superiores y a dosis bajas monitorizar hemograma y función renal).
- Eliminación renal aumentada por: antiácidos.
- Concentraciones plasmáticas aumentadas por: uricosúricos.
- Toxicidad potenciada por: cimetidina, ranitidina, zidovudina.

1.4.6.2. METAMIZOL

- Reduce nivel sanguíneo de: ciclosporina (monitorizar).
- Efecto sinérgico con: alcohol. Potencia acción de: anticoagulantes cumarínicos.
- No asociar: otros AINE.
- Clorpromazina: riesgo de hipotermia severa.
- Ciclosporina: reduce el nivel sérico de ciclosporina (monitorizar).
- Litio, metotrexato: aumentan los niveles séricos y toxicidad de litio y metotrexato.

1.4.6.3. PARACETAMOL

El paracetamol es metabolizado intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías.

- Amiodarona, estrógenos, otros AINE, sales de oro, estrógenos, fenitoína, fenotiazinas, fluconazol, isoniazida, ketoconazol, metotrexato, metildopa, nitrofuranos, pravastatina, rifampicina, alcohol, barbitúricos, carbamazepina, dexametasona: mayor riesgo de hepatotoxicidad.
- Anticoagulantes orales (warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación.
- AINE, AAS: mayor riesgo de nefrotoxicidad.
- Fenotiazinas: riesgo de hipotermia.

1.4.6.4. DICLOFENACO

- Paracetamol: el uso simultáneo prolongado de acetaminofén con un AINE puede aumentar el riesgo de efectos adversos.
- Alcohol o corticosteroides, glucocorticoide o corticotropina (uso terapéutico crónico) o suplementos de potasio: El uso simultáneo con un AINE puede aumentar el riesgo de efectos colaterales, incluyendo ulceración o hemorragia, sin embargo, el uso

simultáneo con un glucocorticoide o corticotropina en el tratamiento de la artritis puede proporcionar el beneficio terapéutico adicional y permite la reducción de la dosificación del glucocorticoide o corticotropina.

- Insulina: Diclofenaco sódico ha sido reportado para disminuir los efectos de éstos medicamentos, principalmente la hiperglucemia.
- Diuréticos ahorradores de potasio: el uso simultáneo de un diurético ahorrador de potasio con diclofenaco sódico puede aumentar el riesgo de hiperkalemia.
- AAS o dos o más AINE simultáneamente: aumenta el riesgo de sangrado en otros sitios del TGI debido a la inhibición aditiva de la agregación plaquetaria.
- La administración simultánea de dos o más AINE puede alterar el perfil farmacocinético de por lo menos de uno de los medicamentos, disminuye la biodisponibilidad de diclofenaco sódico.
- Glúcidos digitálicos: el diclofenaco sódico aumentan las concentraciones séricas de la digoxina.

Capítulo II

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Determinar las características de las reacciones adversas medicamentosas presentadas por los AINE en los pacientes del Hospital Augusto Hernández Mendoza. ESSALUD -Ica.

2.2. Objetivos específicos

- a) Evaluar las variables edad, sexo, presencia de otras patologías como factores de riesgo de las RAM en los pacientes tratados con AINE hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Augusto Hernández Mendoza de Ica.

- b) Identificar los AINE implicados con más frecuencia en las Reacciones Adversas Medicamentosas e identificar posibles factores asociados implicados en las reacciones adversas a los AINE.

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

3.1.1. TIPO DE ESTUDIO

- Según el propósito de la investigación el presente estudio es una investigación descriptivo – transversal.
- Según el tipo de conocimientos es una investigación científica – básica – aplicada.
- Según la naturaleza del problema, la investigación es de tipo cuantitativa.

3.1.1.1. DISEÑO DE ESTUDIO

El tipo de diseño de la investigación que se utilizará para controlar las variables es específicamente transeccional correlacional.

3.1.2. DISEÑO DE MUESTREO

3.1.2.1. POBLACIÓN

Estuvo constituida por todos los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Essalud Augusto Hernández Mendoza de Ica. La población fue de 885 personas en el período de tiempo Enero-Abril 2014.

3.1.2.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra estuvo constituida por todos los pacientes internados en el servicio de Medicina Interna que cumplieron los criterios de inclusión, y que en el momento de la recolección de información estuvieran siendo medicados con AINE.

Criterio de inclusión

- Pacientes hospitalizados en el área de Medicina Interna que fueron medicados con AINE (Metamizol, AAS, Diclofenaco, Paracetamol).
- Pacientes de ambos sexos y cualquier edad.

Criterio de exclusión

Pacientes que no han sido medicados con AINE.

3.1.2.3. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Para la recolección de datos se optó por la aplicación de un muestreo no aleatorio por conveniencia, dada las características de la población de estudio, que consistió en incluir a cada uno de los pacientes a libre conveniencia del investigador, que cumplieron con los criterios de inclusión, según la teoría del muestreo.

Se complementó la recolección de datos mediante una observación directa de aspectos que sirvieron para evaluar las sospechas de RAM y se validaron con el Algoritmo.

Luego, se le aplicó a cada paciente una hoja de recolección de datos con las variables de interés durante los días de tratamiento con AINE ordenado por el médico.

3.1.3. ANÁLISIS DE DATOS

En primer lugar se realizó un análisis exploratorio de los datos que consistió en el análisis individual de cada variable. Se construyeron cuadros de distribución de frecuencias, se elaboraron gráficos según corresponda.

3.1.4. VARIABLES DE ESTUDIO

CARACTERÍSTICAS PERSONALES DEL PACIENTE

Edad

Sexo

Diagnóstico

VARIABLES RELACIONADAS CON LOS MEDICAMENTOS

Dosis diaria administrada del fármaco

Días de Tratamiento

Vía de Administración

Forma Farmacéutica

CARACTERÍSTICAS DE LAS RAM EN EL PACIENTE

Presencia de RAM

RAM observada

Tipo de RAM

Gravedad de la RAM

Casualidad de la RAM

3.2. METODOLOGÍA

La identificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas en el presente estudio se obtuvo haciendo un seguimiento a los pacientes. Para la determinación de la gravedad se usó el algoritmo del Sistema Peruano de Farmacovigilancia.

3.2.1. MATERIALES

Se utilizó como material de trabajo:

3.2.1.1. HISTORIA CLÍNICA

Se utilizó para obtener información y datos necesarios de cada paciente internado como edad, sexo, diagnósticos, evolución diaria.

Las historias clínicas, son un material de mucha ayuda que proporcionó la mayor parte de datos importantes sobre el paciente: terapia, evolución, para detectar signos y síntomas de una posible R.A.M.

3.2.1.2. FICHA FARMACOTERAPÉUTICA

Utilizada para recolectar datos necesarios obtenidos de las Historias Clínicas de los pacientes (tratados con AINE) y con posibles R.A.M. para ello empleamos fichas individuales para cada paciente la cual incluye: tratamiento farmacológico. Dosificación, signos y síntomas, antecedentes etc.

3.2.1.3. HOJA DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Se utilizó la hoja de notificación de R.A.M. que nos permitió registrar a los pacientes que presentaron reacción adversa medicamentosa a AINE.

3.2.1.4. ALGORITMO PARA LA EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD

Utilizamos el Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad en una Reacción Adversa a Medicamentos, adoptado por el Sistema Peruano de Farmacovigilancia.

3.2.1.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron agrupados en tablas de frecuencias y porcentajes.

3.2.2. PROCEDIMIENTO

Para determinar la presencia de Reacciones Adversas Medicamentosas a AINE en pacientes hospitalizados en el área de Medicina Interna, se realizó un seguimiento diario de cada uno de los pacientes durante su tratamiento en el hospital, a través de la revisión de las Historias Clínicas y recolección de datos en la ficha farmacoterapéutica. Inmediatamente se seleccionó los casos que presentaron medicación con AINE.

Luego se procedió al llenado de las hojas de notificaciones de reacciones adversas medicamentosas, que nos fue útil para su evaluación, utilizando el Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de Causalidad de una Reacción adversa medicamentosa a AINE, adaptada por el sistema peruano de farmacovigilancia, la cual consta de un cuestionario que ayuda a establecer el grado de causalidad.

Los factores considerados para determinar la relación causal en la RAM son:

- Secuencia temporal
- Conocimiento Previo
- Efecto del Retiro del medicamento
- Efecto de re-exposición al medicamento sospechoso
- Existencia de causas alternativas
- Gravedad

Luego determinamos la gravedad y el tipo de RAM a AINE.

Capítulo IV

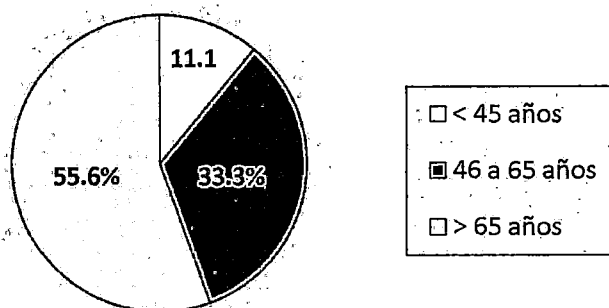
RESULTADOS y DISCUSIÓN

4. Resultados y Discusión

4.1. Resultados del Estudio

Tabla 1.- Resultados del estudio en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Augusto Hernández EsSalud que presentaron reacción adversa a AINE, según la edad.

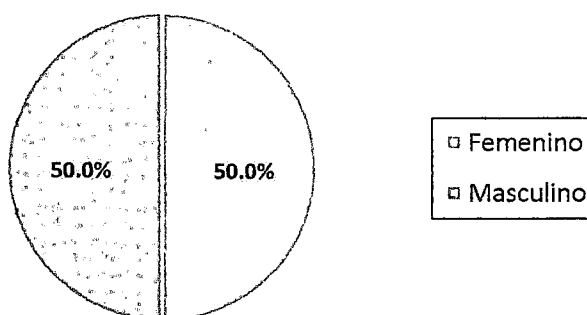
Edades	Total	%
< 45 años	4	11.1%
46 a 65 años	12	33.3%
> 65 años	20	55.6%
Total	36	100.0%



Los pacientes mayores de 65 a más años son los que mayor incidencia han sido incluidos en la muestra de estudio.

Tabla 2.- Distribución de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Augusto Hernández EsSalud que presentaron reacción adversa a AINE, según sexo.

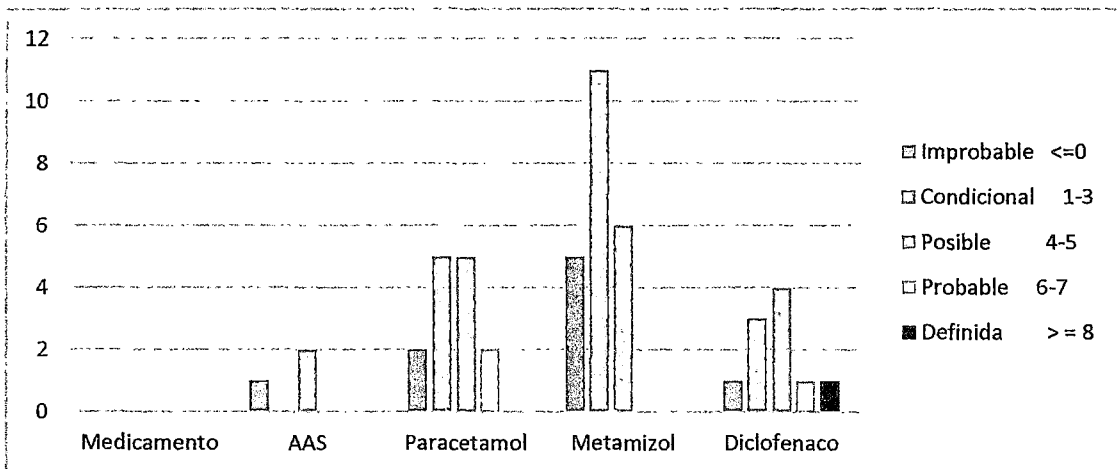
Sexo	Total	%
Femenino	18	50.0%
Masculino	18	50.0%
Total	36	100.0%



Los pacientes de ambos sexos fueron incluidos en la muestra de estudio.

Tabla 3.- Clasificación de los casos de RAM en pacientes Hospitalizado en el servicio de Medicina Interna del Hospital Augusto Hernández EsSalud. Ica, de acuerdo al Algoritmo de DIGEMID.

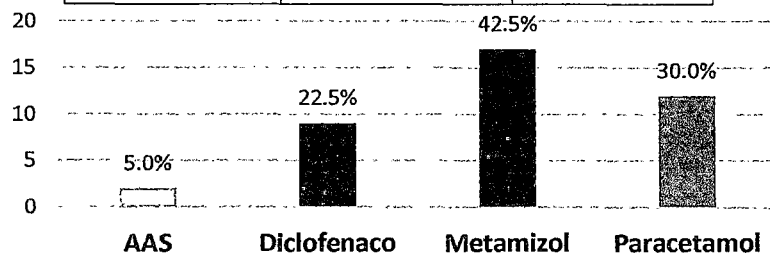
Probabilidad	Improbable	Condicional	Posible	Probable	Definida
Medicamento	≤ 0	1-3	4-5	6-7	≥ 8
AAS	1	0	2	0	0
Paracetamol	2	5	5	2	0
Metamizol	5	11	6	0	0
Diclofenaco	1	3	4	1	1



El medicamento que está más condicionado a presentar reacciones adversas medicamentosas a los pacientes es el Metamizol.

Tabla 4.- AINE implicados en las reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Augusto Hernández EsSalud.

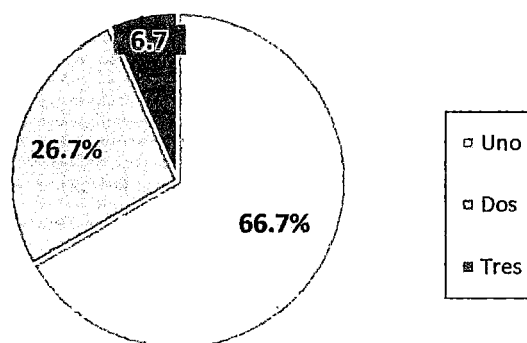
Fármaco	Implicado	%
AAS	2	5.0%
Diclofenaco	9	22.5%
Metamizol	17	42.5%
Paracetamol	12	30.0%
Total	40	100.0%



El AINE que más implica a presentar reacción adversa es el Metamizol seguido del Paracetamol.

Tabla 5.- Número de AINE implicados en RAM en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Augusto Hernández EsSalud.

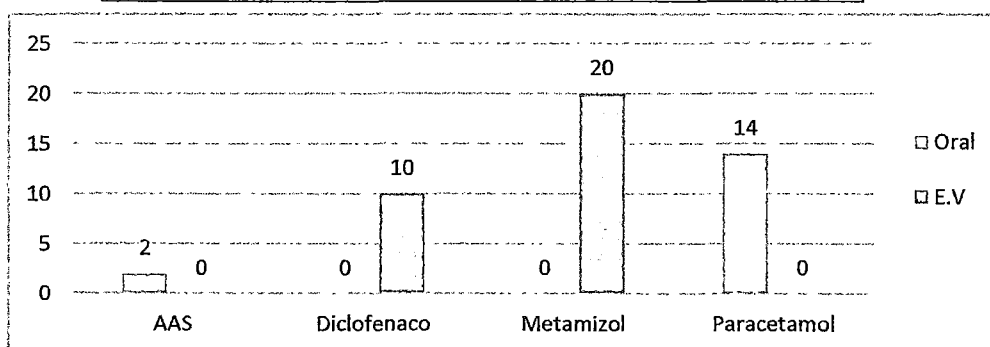
	Frecuencia	%
Uno	20	66.7%
Dos	8	26.7%
Tres	2	6.7%
Total	30	100.0%



La cantidad de AINE que se administran con frecuencia para observar una reacción adversa es de "UNO".

Tabla 6.- Vía de administración de AINE implicados en RAM en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Augusto Hernández EsSalud.

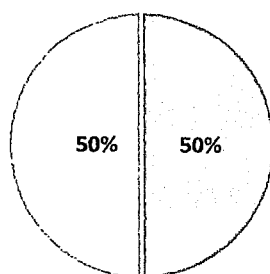
Código ATC	Fármaco	Oral	E.V
B01AC06	AAS	2	0
M01AB05	Diclofenaco	0	10
N02BB02	Metamizol	0	20
N02BE01	Paracetamol	14	0



La vía de administración más frecuente es la vía Endovenosa.

Tabla 7.- Distribución de pacientes hospitalizados con RAM a los AINE en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Augusto Hernández EsSalud.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	15	50.0%
Masculino	15	50.0%
Total	30	100.0%

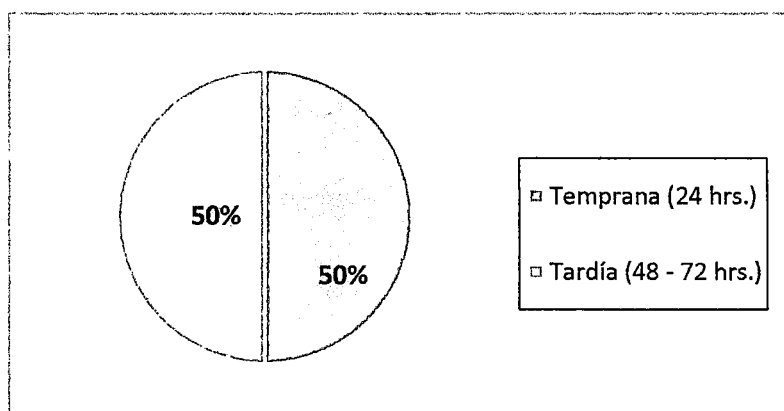


□ Femenino □ Masculino

Ambos sexos tuvieron la misma proporción al presentar RAM de AINE.

Tabla 8.- Inicio de reacción en pacientes.

Inicio de Reacción	Frecuencia	%
Temprana (24 hrs.)	15	50.0%
Tardía (48 - 72 hrs.)	15	50.0%
Total	30	100.0%



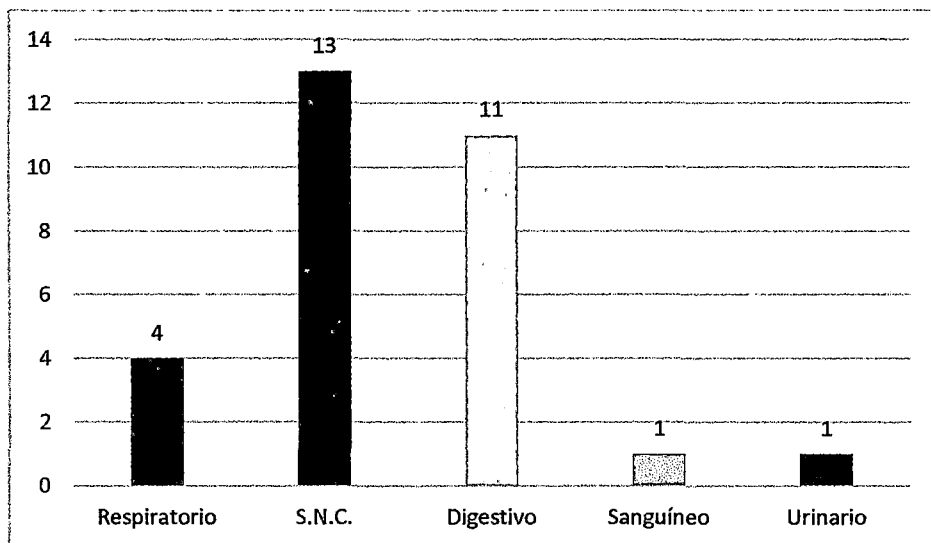
El inicio de reacción que se presentó fue un 50%.

Tabla 9.- AINE ordenados según potencia inhibitoria de COX.

AINE	Dosis
Paracetamol	100mg.
Diclofenaco	100mg.
Metamizol	500mg.
AAS	1000mg.

Tabla 10.- Síntomas agrupados por sistemas.

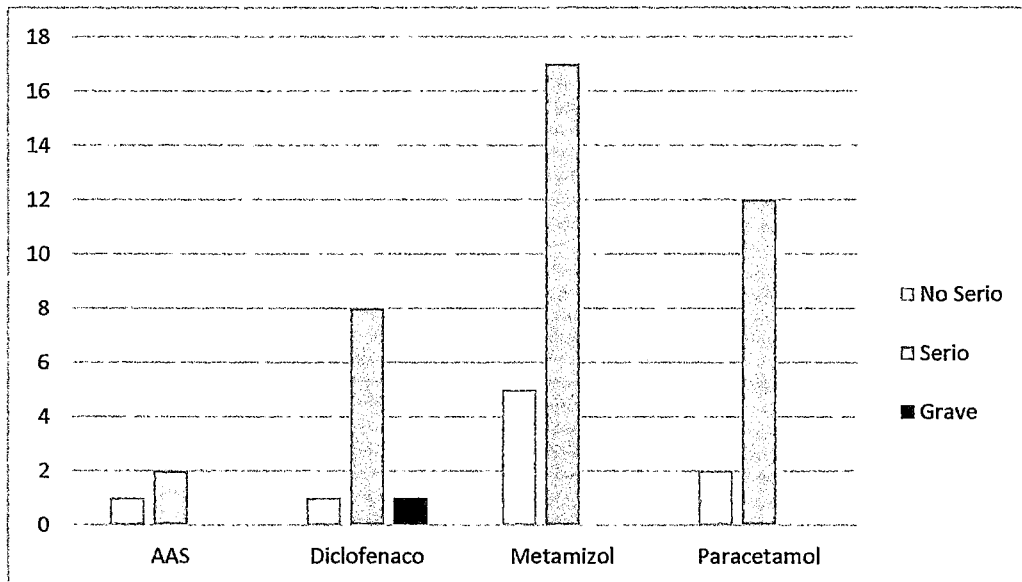
Código ATC	Sistema	Frecuencia	%
Grupo R	Respiratorio	4	13.3%
Grupo N	S.N.C.	13	43.3%
Grupo A	Digestivo	11	36.7%
Grupo B	Sanguíneo	1	3.3%
Grupo G	Urinario	1	3.3%
	Total	30	100.0%



Los síntomas agrupados de los pacientes se presentaron con mayor frecuencia a nivel del Sistema Nervioso Central seguido del Sistema Digestivo.

Tabla 11.- RAM de acuerdo a medicamento.

	No Serio	Serio	Grave
AAS	1	2	0
Diclofenaco	1	8	1
Metamizol	5	17	0
Paracetamol	2	12	0



El medicamento que tiene más probabilidad de presentar una RAM seria en los pacientes es el Metamizol, seguido del Paracetamol.

4.2. DISCUSIÓN

En el presente estudio sobre “Reacciones Adversas Medicamentosas a los Antiinflamatorios No Esteroideos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza. Essalud- Ica” durante los meses Enero - Abril 2014 se encontraron 30 pacientes con casos de RAM que representan un 3.38% de las reacciones adversas a medicamentos.

Según nuestro estudio la mayoría de los pacientes que acudieron al servicio de Medicina Interna y presentaron RAM tenían una edad comprendida entre 46 – 65 años y > 65 años que representan el 33.3% y 55.6% respectivamente, mientras que en un estudio prospectivo realizado por Echevarría O, et al. En el Servicio del “Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.” En Lima – Perú durante Enero – Marzo 2003 menciona que el grupo más afectado está comprendido entre 75 – 93 años y 56 – 74 años que representan el 38.8% y 34.33% respectivamente (2). Esto explica que la mayor incidencia de las reacciones adversas está comprendida en los pacientes mayores de 65 años a más. (2)

La diferencia entre sexos no fue muy elevada en nuestro estudio debido a que ambos presentaron el 50% para el sexo masculino y 50% para el sexo femenino, esto debido a que nuestra población de estudio constó con 15 mujeres y 15 hombres. Los resultados fueron similares al obtenido en el estudio de Echevarría O et al. En el servicio del “Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen”, en Lima – Perú durante Enero – Marzo 2003 menciona que condicionado al sexo, tenemos que fue mayor en el género masculino con un 58.21% y en menor para el género femenino con un

41.79%. Según la literatura y diversos estudios han demostrado que la mujer tiene mayor probabilidad en presentar reacciones adversas por el menor metabolismo hepático y el mayor consumo de medicamentos. (2)

En lo referente a los órganos y sistemas más afectados nuestro estudio indica al sistema nervioso central como el más afectado con 41,7%; seguido del sistema digestivo con un 38.9%. Similar resultado obtuvo el estudio de Jara A et al. En la "Parroquia San Blas" de la ciudad de Cuenca en el año 2011, menciona que el sistema más afectado fue el sistema nervioso central con una incidencia del 52,4%, y un 3,1% para el sistema digestivo. (4).

Entre los AINE más frecuentemente implicados en las reacciones adversas medicamentosas son el Metamizol (42,5%), el Paracetamol (30,0%), Diclofenaco (22,5%), Ácido Acetilsalicílico (5,0%). A diferencia del estudio de Duarte de Prato, Ana Amelia, en el "Hospital Reina Sofía de Murcia" de la ciudad de Murcia en el 2010, menciona que los AINE implicados fueron el ácido acetilsalicílico (39,5%), metamizol (26,1%), paracetamol (7,8%), el diclofenaco (7,2%). (1)

5. CONCLUSIONES

- a) Los AINE más frecuentes, implicados en las reacciones adversas son el metamizol y el paracetamol.
- b) Según el Algoritmo de DIGEMID el medicamento con más probabilidad de causar reacción adversa es el metamizol.
- c) Un solo AINE llega a causar el 66.7% de Reacciones Adversas Medicamentosas.
- d) La frecuencia de inicio de reacciones adversas se dio a las 24 hrs. de hospitalización del paciente.
- e) Los sistemas que tienen mayor incidencia con las reacciones adversas medicamentosas presentadas son: el sistema nervioso central (41,7%) y el sistema Digestivo (38.9%)

6. Recomendaciones

- a) Sería prudente que el Ministerio de Salud Pública promueva campañas sobre la importancia de no automedicarse y los efectos adversos que pudieran presentarse por el abuso de la automedicación.
- b) Asegurar siempre la indicación terapéutica, una vez valorada correctamente su relación beneficio/riesgo, y agotadas en todo caso y sin excepción, las posibilidades de los otros tratamientos que son prioritarios, por ser más sencillos y seguros.
- c) Utilizar la mínima dosis de mantenimiento que sea posible, iniciando el tratamiento a dosis bajas y aplicando aumentos graduales y progresivos, hasta su consecución.
- d) No prescribir nunca a la vez, para un mismo paciente, dos o más medicamentos del grupo. Esta práctica no incrementa la eficacia terapéutica y si puede generar mayor toxicidad.
- e) Evaluar permanentemente si se requiere continuar con el tratamiento antiinflamatorio, e intentar en su caso, si se considera posible, la suspensión temporal o definitiva del mismo.

7. Bibliografía

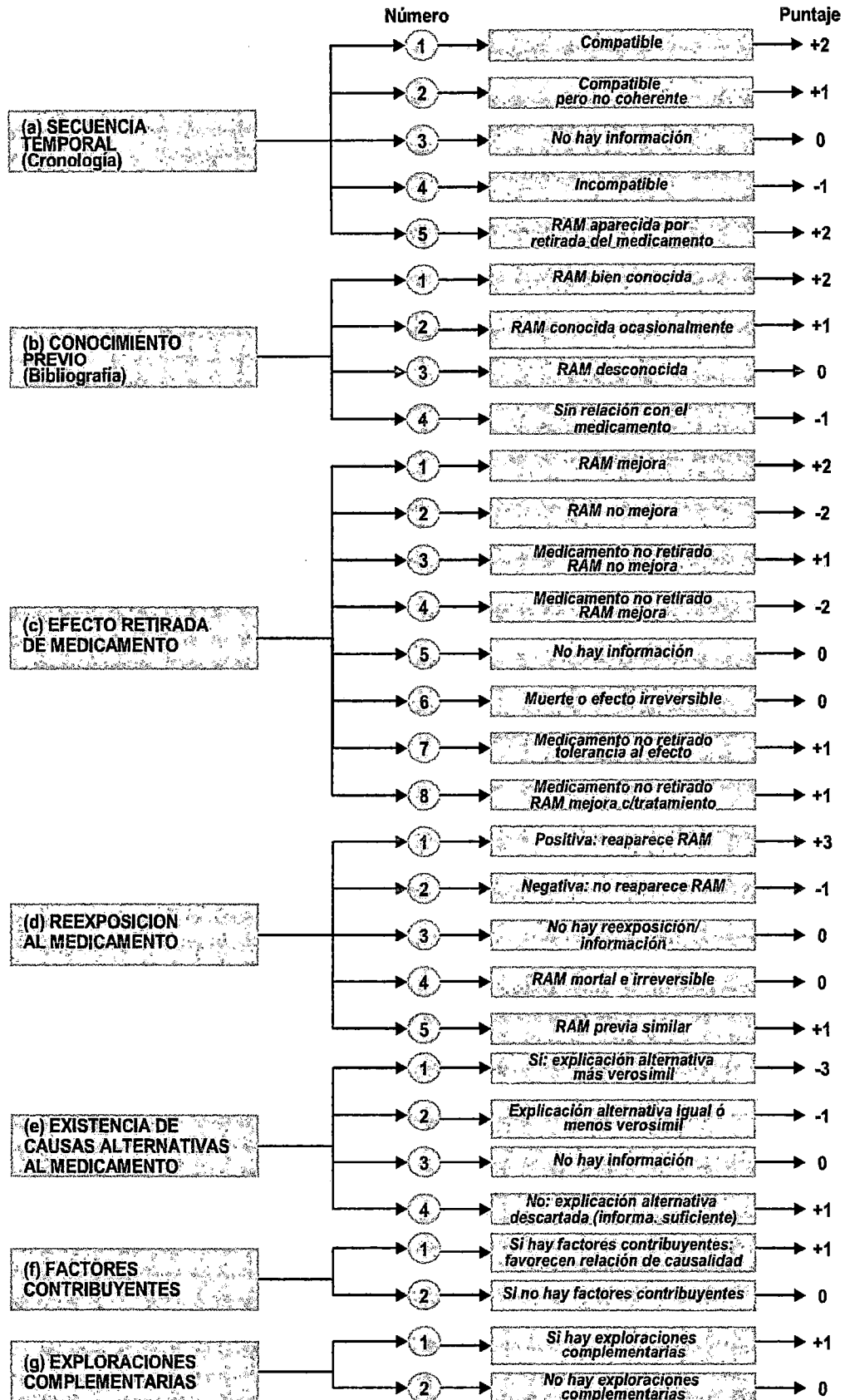
1. Lanas A. Efectos secundarios gastrointestinales por antiinflamatorios no esteroideos y costes en el Sistema Nacional de Salud An Med Interna. 2001;18:561-3.
2. Duarte de P. Reacciones de hipersensibilidad a los Antiinflamatorios no esteroideos. [Tesis Doctoral] Facultad de Medicina Departamento de Ciencias Sociosanitarias. Murcia –España – 2010.
3. Alvarado A. Apuntes de Farmacología 1. Tercera Edición 2008; 161-168.
4. Alvarado A. Apuntes de Farmacología 4. Tercera Edición 2008; 1018 - 1104.
5. Lorenzo V. – Farmacología Básica y Clínica 18.^a edición. 2009; 513 – 536.
6. Echevarria O. Incidencia de reacciones adversas en pacientes hospitalizados del servicio de emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. [Tesis] Facultad de Farmacia y Bioquímica. Lima – Perú – 2004.
7. Pardo C. Reacciones Adversas medicamentosas fatales en pacientes Hospitalizados. [Tesis Doctoral] Facultad de Medicina Departamento de Medicina. Granada - 2008
8. Toledo S. El. Al. 1999. Uso de antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con osteoartritis. Habana – Cuba.
9. Pérez F. 1994. Estudio Prospectivo de Utilización de Antiinflamatorios a Nivel Hospitalario. Guatemala.

10. Alvarado E. Estudio de Prescripción – Indicación de Antiinflamatorios No Esteroides “AINE” en el Hospital Nacional de Tiquisate. [Tesis] Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala – 2006.
11. Henández D. 2000. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding and perforation: An overview of epidemiological studies published in the 1990s. *Archives of Internal Medicine*. 160; 2093 – 2099.
12. Goodman y Gilman. 2000. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 10ma. Edición. Mc Graw Hill. México. Pag. 697 – 726.
13. Katzung B. 2001. *Farmacología Básica y clínica*. 8va Edición. México. Editorial Manual Moderno S.A. Pag. 671 – 675 – 679 – 681 – 691.
14. Rodríguez B. Asociación entre en consumo de antiinflamatorios No esteroideos y la aparición o descompensación de insuficiencia cardíaca congestiva. Estudio de Casos y Controles. [Tesis Doctoral]. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Farmacología. Madrid – España – 2003.
15. Grammer L, Greenberg R. *Patterson´s Allergic Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wikins, 2002; p. 159-82.
16. Faich GA. Adverse drug-reaction monitoring. *N Engl J Med*. 1986; 314:1589
17. Amestoy A. España, patria de la aspirina y de la penicilina. *El Mundo Magazine*. 2002;140:52-4.

18. Jara A. Frecuencia de automedicación que los rodean en hogares de la parroquia San Blas de la ciudad de Cuenca en el año 2011. (Título). <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3466/1/MED95.pdf>.
19. Jepson P. NSAID Prescribing in Europe. (DM Thesis). Newcastle upon Tyne, UK; University of Newcastle upon Tyne; 2000. (Consultado el 20/05/2007). En: http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/658/1/Falsa_s-expectativas-de-los-antiinflamatorios-inhibidores-selectivos-de-la-COX-2.html.
20. Addis A. Deficit di G6PD e farmaci. *Ricerca Pratica*. 1991;42:167-9.
21. Beutler E. GLucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med*. 1991;324:169-74.
22. Barranco P, López MC. General epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy*. 1998;29(suppl. 4):61-2.
23. Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80(2):185-8.
24. Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J*. 2004;45(12):574-7.
25. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(4):305-10.
26. *Farmacología Básica y Clínica 18ª. EDICIÓN*. Autor Velazquez, pag. 526
27. *Farmacología Básica y Clínica 18ª. EDICIÓN*. Autor Velazquez, pag. 516

ANEXOS

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



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 aparezca 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis. COMPATIBLE PERO NO COHERENTE	(+1)
3	No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal. NO HAY 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	Sí 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	Sí hay exploraciones complementarias	(+1)
2	No hay, o se desconoce	(0)

B. Categorías del Algoritmo de Causalidad

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

C. Gravedad Evaluada

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

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

3. **GRAVE:** Cualquier ocurrencia médica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un producto farmacéutico, que ocasione uno o más de los siguientes supuestos:

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.

Constancia de Aprobación

Los asesores: Q.F. Ada Palacios Hernández, Dr. Luis Alejandro Calle Vilca, Docentes de las cátedras de Farmacia Hospitalaria y Farmacología respectivamente.

Certificamos:

Haber dirigido el trabajo de investigación titulado: **Reacciones Adversas Medicamentosas de los Antiinflamatorios No Esteroideos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza, ESSALUD – ICA PERIODO: ENERO-ABRIL 2014** para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. Presentado por la Bachiller: Mery Luz Peña García, la misma que ha sido revisado durante su ejecución, se ajusta a los requisitos legales exigidos por la Facultad de Farmacia y Bioquímica, por lo tanto autorizamos su presentación.

Ica, Noviembre de 2014



Q.F. Ada Palacios
Hernández

Constancia de Aprobación

Los asesores: Q.F. Ada Palacios Hernández, Dr. Luis Alejandro Calle Vilca, Docentes de las cátedras de Farmacia Hospitalaria y Farmacología respectivamente.

Certificamos:

Haber dirigido el trabajo de investigación titulado: **Reacciones Adversas Medicamentosas de los Antiinflamatorios No Esteroideos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza, ESSALUD – ICA PERIODO: ENERO-ABRIL 2014** para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. Presentado por la Bachiller: Mery Luz Peña García, la misma que ha sido revisado durante su ejecución, se ajusta a los requisitos legales exigidos por la Facultad de Farmacia y Bioquímica, por lo tanto autorizamos su presentación.

Ica, Noviembre de 2014

Dr. Luis Alejandro Calle
Vilca