



Universidad Nacional  
**SAN LUIS GONZAGA**



## **Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional**

Esta licencia permite a otras distribuir, combinar, retocar, y crear a partir de su obra de forma no comercial y, a pesar que son nuevas obras deben siempre rendir crédito y ser no comerciales, no están obligadas a licenciar sus obras derivadas bajo los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>

UNIVERSIDAD NACIONAL  
"SAN LUIS GONZAGA" DE ICA  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO**

***Incidencia y factores asociados a reacciones  
adversas a los antibióticos en el Servicio de  
Medicina Interna del Hospital Regional de Ica  
en el I trimestre del año 2018***

**Autoras:**

*Bach. Carol Navarrete Hilario*

*Bach. Carla Crissel Quispe Rosas*

**Ica – Perú**

**2018**

*Dedico esta tesis a mi familia y en especial a mis padres por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, por sus consejos, paciencia y toda la ayuda que me brindaron para concluir mis estudios. Su tenacidad y lucha insaciable han hecho de ellos el gran ejemplo a seguir y destacar, no solo para mí también para mis hermanos. Este trabajo ha sido posible gracias a ellos.*

*Carol*

*Dedico esta tesis a mi familia y principalmente a mis padres por siempre estar a mi lado brindándome su apoyo incondicional, y por motivarme constantemente para alcanzar mis anhelos.*

*Carla*

## *Agradecimientos*

*Este presente trabajo agradecemos a nuestros familiares y en especial a nuestros padres que nos brindan su apoyo tanto moral y económico, y que siempre nos impulsaron a seguir adelante.*

*A nuestros profesores, por sus enseñanzas y por compartir sus conocimientos y experiencias, siendo estos importantes para nuestro desempeño a nivel profesional.*

*A nuestro asesor, por el tiempo, dedicación y paciencia en la elaboración de este proyecto.*

*Al hospital que nos recibió y nos permitió realizar este proyecto de investigación, y a los pacientes por su disponibilidad y por prestarnos valioso tiempo.*

## **INDICE**

<b>RESUMEN</b>	vi
<b>ABSTRACT</b>	viii
<b>INTRODUCCIÓN</b>	x
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1. Descripción de la realidad problemática	12
1.2. Formulación del problema	13
1.3. Justificación e importancia	14
1.4. Objetivos de la investigación	15
1.5. Hipótesis y variables	16
<b>CAPÍTULO II: BASES TEÓRICAS</b>	
2.1. Antecedentes	18
2.2. Marco teórico	29
2.2.1. Reacciones adversas medicamentosas (RAM)	29
a) Definición	29
b) Mecanismo de producción de las RAM	29
c) Clasificación según Rawlins y Thompson	34
d) Relación de causalidad de RAM o imputabilidad	37
e) Factores predisponentes de RAM	42
f) Métodos para detectar RAM	42
2.2.2. Antibióticos	45
2.3. Marco conceptual	56

### **CAPÍTULO III: METODOLOGIA**

3.1. Metodología de la investigación	59
3.2. Población y muestra	60
3.3. Técnicas y procedimientos	61
3.4. Instrumentos de recolección de datos	62
3.5. Procesamiento y análisis de información	63
3.6. Aspectos éticos.	64

### **CAPÍTULO VI: RESULTADOS**

4.1. Resultados	65
4.1.1. Descripción de la muestra de estudio	65
4.1.2. Incidencia de RAM en la muestra de estudio	67
4.1.3. Características clínicas de las RAM	68
4.1.4. Factores socio-demográficos asociados a las RAM	71
4.1.5. Factores clínicos asociados a las RAM	73
4.2. Discusión	77

<b>CONCLUSIONES</b>	80
---------------------	----

<b>RECOMENDACIONES</b>	81
------------------------	----

<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	82
-------------------------------	----

<b>ANEXOS</b>	89
---------------	----

## **RESUMEN**

**Objetivo:** *Identificar la incidencia, las características clínicas y los factores socio-demográficos que están asociados a la presencia de reacciones adversas a los antibióticos utilizados en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018.*

**Material y métodos:** *El estudio se realizó mediante un diseño de estudio epidemiológico descriptivo longitudinal de cohortes aplicado en el I trimestre del año 2018, incluyendo a pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: Pacientes internados que estén de acuerdo con el estudio, de 18 a 65 años de edad, de ambos sexos, se excluyeron a pacientes que no estuvieron de acuerdo con el estudio. La muestra estuvo conformada por 122 pacientes. Se recolectaron datos mediante la técnica de la encuesta. Se complementó la recolección con el uso del Reporte de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (Hoja amarilla).*

**Resultados.** *Se halló una incidencia de RAM de 19,7%, este resultados es menor que el referido por Becerril quien halló una incidencia de RAM igual a 24,69% en población hospitalaria, y significativamente menor que el publicado por otros estudios. A nivel nacional se reporta una incidencia de RAM de 14, 59%, muy baja en relación con la hallada en este estudio, probablemente debido a que la muestra fue de pacientes hospitalizados, asimismo, las RAM presentadas en la muestra de estudio fueron de evolución desconocida en un 25%, el 75% de ellas fueron evolucionando*

*favorablemente. Los pacientes con edades de 31 a 45 años presentaron menor proporción de RAM en la muestra de estudio. Los pacientes de sexo femenino presentan mayor incidencia (23,3%) de RAM que los varones, sin embargo la diferencia no es estadísticamente significativa entre estas proporciones. Los pacientes tratados con tres medicamentos presentan mayor incidencia de RAM en este estudio, sin embargo la diferencia no es estadísticamente significativa, asimismo, se halló mayor incidencia en pacientes con dos antibióticos ordenados en su prescripción médica. Se halló asociación entre la polifarmacia y poli patología observada en los pacientes y la presencia de RAM en la muestra de estudio.*

**Conclusiones:** *La incidencia de RAM en la muestra general es de 19,7%. La evolución de las RAM fue favorable hasta la recuperación total en un 75% del total de las RAM. Los signos y síntomas más frecuentes fueron las náuseas, la fatiga y los mareos. La edad es un factor que presentó asociación con la presencia de RAM. La polifarmacia y la poli patología presentaron asociación con las RAM.*

**Palabras claves:** *RAM, Hospital Regional, Ica*

## **ABSTRACT**

**Objective:** *Identify the incidence, clinical characteristics and socio-demographic factors that are associated with the presence of suspected adverse reactions to antibiotics used in patients treated at the Internal Medicine Service of the Regional Hospital of Ica in the first quarter of the year. 2018. Material and methods:* *The study was carried out through a longitudinal descriptive epidemiological study design of cohorts applied in the I quarter of 2018, including patients who met the following inclusion*  
**criteria:** *Inpatients who agreed with the study , from 18 to 65 years of age, of both sexes, patients who did not agree with the study were excluded. The sample consisted of 122 patients. Data was collected using the survey technique. The collection was complemented with the use of the Report of Suspected Adverse Reactions to Medications (Yellow sheet). Results and discussion:* *An incidence of ADR of 19.7% was found, this finding is lower than the one reported by Becerril who found an incidence of ADR equal to 24.69% in the hospital population, and significantly lower than that published for studies. At the national level, an AMR incidence of 14.59% was found, very low in relation to that found in this study, probably due to the fact that the sample was from hospitalized patients, also, the ADRs presented in the study sample were of evolution unknown by 25%, 75% of them were evoking favorably. Patients aged 31 to 45 years had a lower proportion of AMR in the study sample. Female patients have a higher incidence (23.3%) of ADR than men; however the difference is not statistically significant between these proportions. Patients treated with*

*three drugs have a higher incidence of ADR in this study; however, the difference is not statistically significant, and a higher incidence was found in patients with two antibiotics ordered in their medical prescribing. An association was found between polypharmacy and polypathology observed in patients and the presence of ADR in the study sample.*

**Conclusions:** *The incidence of ADR in the general sample is 19.7%, 12.5% of the observed ADRs were tested, 54.2% were possible, only 4.2% of them were doubtful. The evolution of ADRs was favorable until the total recovery in 75% of the total ADR. The most frequent signs and symptoms were nausea, fatigue and dizziness. Age is a factor that was associated with the presence of ADR. Polypharmacy and polypathology showed association with ADRs. The number of medications prescribed, the number of antibiotics prescribed did not show association with ADRs in the study sample.*

**Keywords:** *RAM, Regional Hospital, Ica.*

## **INTRODUCCIÓN**

*La Organización Mundial de la Salud (OMS), define como Reacciones Adversas producidas por un medicamento a “cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de la dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o tratamiento de una enfermedad” y considera que los términos “reacción adversa”, “efecto indeseable” y “enfermedad iatrogénica” son equivalentes. (1)*

*Se han reportado estudios como el de Rangel et al. (2), quienes hallaron una prevalencia de 31.34%, Unfried E. (3) hallaron que el 1% de los pacientes manifestaron 76 síntomas los cuales fueron anotados por los médicos tratantes como reacciones adversas, Alfonso et al. (4) detectaron 631 sospechas de reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos, Becerril et al. (5) halló una incidencia de 24.69% refiriendo reacciones adversas con algún medicamento durante su hospitalización o antes, Calderón et al. (6) hallaron una prevalencia de RAM de 45 en 1395 consultas, en dos semanas (2,8%) y Calderón et al. (7) halló una prevalencia de RAM fue de 45 RAM en 1 395 consultas, en dos semanas (2,8 % de las consultas).En el contexto nacional, Dávila C. (8) publicó una incidencia de 14,59 %; con predominio en mujeres con 15,75 %, Peña P. (9) halló una incidencia de 7.75%, Luis L. (10) halló una incidencia de relación entre polifarmacia y reacciones adversas medicamentosas del 73,2 % y a nivel local, Bendezú A et al. (11)*

*refiriendo que los pacientes menores de 65 años presentaron mayor incidencia de RAM.*

*La detección y notificación de RAM raras e inusuales aumentaría el conocimiento de cada medicamento, mejorando por tanto la decisión terapéutica en futuros pacientes. Las RAM que causan ingreso o prolongan la estancia hospitalaria son las que tienen mayor impacto sanitario y económico; sin embargo, por observación directa de los profesionales que manejan el medicamento intrahospitalariamente, es evidente observar que existe una marcada infranotificación de las mismas por la baja participación de la mayoría de los profesionales prescriptores de los hospitales, por lo que se puede lograr un notable aumento de la detección de RAM surgida durante la estancia hospitalaria, esta misma situación se presenta en pacientes ambulatorios que son atendidos en diferentes consultorios externos de los hospitales, a quienes no se les hace un seguimiento farmacoterapéutico oportuno.*

*Frente a todo lo expuesto, este estudio planteó como objetivo identificarla incidencia, las características clínicas y los factores socio-demográficos que están asociados a la presencia de sospechas de reacciones adversas a los antibióticos prescritos en pacientes atendidos de forma ambulatoria en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018.*

# **CAPÍTULO I**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1. Descripción de la realidad problemática.**

*La labor del Químico Farmacéutico en la cultura de los reportes de las reacciones adversas medicamentosas (RAM) y su correcto establecimiento en todos los institutos de salud debe cobrar mayor énfasis en la actualidad, de modo que se puedan disminuir los lugares donde los reportes de (RAM) en los paciente sean escasos o nulos; para que de esa forma se pueda velar por la seguridad terapéutica y farmacológica en los en cada usuario hospitalizado o ambulatorio. (2)*

*Es así como la monitorización de las reacciones adversas medicamentosas (RAM) puede disminuir su incidencia y gravedad, así como el tiempo de estancia hospitalaria, y asegurar una terapia más segura en cada paciente, obteniendo como resultado un mejor cuidado de mismo.(2)*

*Las RAM figuran frecuentemente como responsables de ingresos hospitalarios, aumentos en la estancia hospitalaria así como de la mortalidad. (3)*

*La identificación y notificación de las RAM es una de las actividades asistenciales que en los últimos años se ha incorporado a los indicadores de la calidad del Sistema Sanitario por tener un considerable impacto no solo en la salud de la población sino también en los costos sanitarios, sin embargo, existe una marcada infranotificación de las mismas por la baja*

*participación de la mayoría de los profesionales de la salud, esta situación se presenta también en el Hospital Regional de Ica, en el que existe escasa entrega de hojas de reporte de sospechas de RAM, por diferentes motivos, dando lugar a que se presente desconocimiento de posibles RAM sobre todo de antibióticos, por todo ello es necesario realizar estudios que para proteger la salud se evoquen al analizar e investigar la utilización de técnicas complementarias que contribuyan a detectar, verificar, cuantificar y conocer tanto las características como la incidencia de RAM en el ámbito hospitalario con el objetivo de obtener un área de mejora de atención sanitaria y de lograr un mejor conocimiento de los medicamentos disponibles en el mercado, asimismo de fortalecer el rol del químico farmacéutico en el manejo y vigilancia de los medicamentos.(3)*

## **1.2. Formulación del problema.**

### **Problema general.**

*¿Cuál será la incidencia, las características y los factores socio-demográficos que están asociados a la presencia de reacciones adversas a los antibióticos en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018?*

### **Problemas específicos.**

#### *Problema específico 1.*

*¿Cuál será la incidencia de reacciones adversas a los antibióticos prescritos en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018?*

#### *Problemas específico 2.*

*¿Cuál serán las características (tipo, causalidad, evolución) de las reacciones adversas a los antibióticos en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018?*

#### *Problemas específico 3.*

*¿Cuáles serán los factores socio-demográficos y clínicos que están asociados a la presencia de reacciones adversas a los antibióticos prescritos en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018?*

### **1.3. Justificación e importancia.**

*La justificación e importancia de este estudio radica en identificar tempranamente las RAM que podrían presentarse en pacientes tratados ambulatoriamente, obteniéndose como resultado una mejor vigilancia del medicamento en este tipo de pacientes. Las RAM que causan ingreso hospitalario son las que tienen mayor impacto sanitario y económico; sin*

embargo, en el desempeño diario, los químicos farmacéuticos responsables de manejo de los medicamentos observan que existe una marcada infranotificación de las mismas por la baja participación de la mayoría de los profesionales de la salud, en ese sentido, el aporte de este estudio se centra en posibilitar un aumento en la detección de RAM surgida durante la estancia hospitalaria y en pacientes atendidos en consultorios externos tratados ambulatoriamente.

#### **1.4. Objetivos de la investigación.**

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

*Identificar la incidencia, las características clínicas y los factores socio-demográficos que están asociados a la presencia de sospechas de reacciones adversas a los antibióticos utilizados en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018.*

##### **Objetivos específicos**

- 1. Identificar la incidencia de sospechas de reacciones adversas a los antibióticos utilizados en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018.*
- 2. Identificar las características clínicas (tipo, causalidad y evolución) de las sospechas de reacciones adversas a los antibióticos utilizados en pacientes atendidos en el Servicio de*

*Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018.*

3. *Identificar los factores socio-demográficos (edad, género) asociados a la incidencia de reacciones adversas a los antibióticos prescritos en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna de Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018.*

## **1.5. Hipótesis y variables.**

### **1.5.1. Hipótesis.**

#### ***Hipótesis general***

*Los factores socio-demográficos y clínicos presentan asociación con las reacciones adversas a los antibióticos en pacientes atendidos en el Hospital Regional de Ica.*

#### ***Hipótesis específicas***

##### ***Hipótesis específica 1***

*Los factores socio-demográficos están asociados a la presencia de reacciones adversas a los antibióticos prescritos en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018.*

##### ***Hipótesis específica 2***

*Los factores clínicos están asociados a la presencia de*

*reacciones adversas a los antibióticos prescritos en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018.*

### **1.5.2. Variables.**

#### **a) Variables independientes**

##### *Variables demográficas*

*Edad*

*Sexo*

##### *Factores clínicos asociados a las RAM*

*Número de medicamentos prescritos*

*Número de antibióticos prescritos*

*Presencia de polipatología*

*Presencia de polifarmacia*

#### **b) Variable dependiente**

*Reacciones adversas a los antibióticos.*

##### *Características de las Reacciones adversas medicamentosas (RAM)*

*Tipo de RAM según su mecanismo de producción*

*Causalidad de la RAM*

*Evolución de la RAM*

#### **c) Operacionalización de variables**

*VER ANEXO 4*

## **CAPÍTULO II**

### **BASES TEÓRICAS**

#### **2.1. Antecedentes**

*En este apartado se presentan los resultados de investigaciones que se aproximan a este estudio en cuanto a su metodología empleada por lo que se les ha considerado como antecedentes.*

#### **A nivel internacional**

- *Rangel et al. (2016) (2), publicaron el estudio titulado “Prevalencia y factores asociados a la presencia de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes tratados por medicina interna en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo”, realizado en Colombia, que tuvo como objetivo: “Estimar la prevalencia y factores asociados para presenta reacciones adversas a medicamentos en los pacientes tratados por medicina interna del Hospital, mediante un estudio prospectivo de corte transversal. El análisis estadístico se realizó con Epiinfo v7.0. Se halló que de los 284 pacientes, se obtuvieron 89 reacciones adversas a medicamentos (RAM) que corresponde al 31.34% de la muestra, el 52.4% eran del género masculino con una edad media de 58.5 años. Las RAM se clasificaron según su mecanismo de producción en tipo A en 79%, tipo B 14% y tipo C 5%; la mayoría fueron leves en el 88% de los casos. El principal sistema farmacológico afectado fue el gastrointestinal seguido por el*

hematológico en un 22% y 19% respectivamente; la enoxaparina fue el principal fármaco relacionado con la producción de RAM en el 17%; al igual es el fármaco con más interacciones medicamentosas junto con el ácido acetilsalicílico en el 26% de los casos. Concluyeron que las interacciones medicamentosas y la polifarmacia son los factores asociados a la presencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes de medicina interna”.

- Unfried E. (2008) (3), un estudio titulado “Reacciones adversas a medicamentos como causa de consulta en el Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios” cuyo objetivo fue: “Estimar el número de reacciones adversas que son causa de consulta en el Servicio de Emergencias en el Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica por un periodo de estudio de 31 días, mediante un diseño, observacional prospectivo, realizado en el Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica, en pacientes: de 12 años de edad que fueron diagnosticados y/o consultaron debido a una reacción adversa a medicamentos en el Servicio de Emergencias durante el periodo de estudio. Se evaluó el número de consultas en el Servicio de Emergencias (ES) debido a una reacción adversas a medicamentos. Durante el periodo de estudio (31 días) se atendieron en el Servicio de Emergencias (ES) un total de 6342 pacientes ambulatorios. El 1% (63) de los pacientes manifestaron 76 síntomas los cuales fueron anotados por los médicos tratantes como reacciones

*adversas. El 90% de las reacciones adversas a medicamentos fueron de tipo A o dependientes de la dosificación, y el 80% fueron clasificadas como trastornos de la nutrición y el metabolismo, trastornos gastrointestinales, trastornos de plaquetas, trastornos de la piel y trastornos generales. Los síntomas con mayor número de casos fueron hipoglicemia, rash y tiempo de la coagulación aumentada. No se observaron efectos fatales o ingresos hospitalarios relacionados con reacciones adversas a medicamentos. El 70% (36 medicamentos) de los medicamentos que fueron relacionados a reacciones adversas, fueron clasificados en los grupos terapéuticos tales como aparato digestivo y metabolismo, sangre y órganos hematopoyéticos, terapia anti-infecciosa (sistémica), y aparato cardiovascular; los medicamentos hipoglicemiantes y anticoagulantes fueron los fármacos que mayormente estuvieron relacionados a las reacciones adversas”.*

- *Alonso et al. (2013) (4), el trabajo titulado “Reacciones adversas graves y mortales ante los antimicrobianos. Sistema Cubano de farmacovigilancia, 2003 – 2012”, realizado en Cuba, cuyo objetivo del estudio fue: “Caracterizar las reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos notificadas a la Unidad Nacional Coordinadora de farmacovigilancia, durante el periodo 2003-2012. Se realizó un estudio de farmacovigilancia, observacional, descriptivo y transversal, utilizando la base de datos nacional de farmacovigilancia durante el periodo 2003-2012. Se trabajó con el total de reportes de reacciones*

*adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Las reacciones adversas se clasificaron según tipo de reacción, sistema de órgano afectado, imputabilidad y frecuencia. Se identificaron los principales antimicrobianos sospechosos y se estudiaron los pacientes que presentaron reacciones adversas según sexo y edad. Se detectaron 631 sospechas de reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos, de ellas fueron 550 graves y 81 mortales. Predominaron el sexo femenino con 60,1 % y 405 adultos. Las reacciones adversas comprometieron los sistemas: general (30,4 %), respiratorio (25,2 %) y penicilina el fármaco más relacionado con esta. El 73,5 % fueron probables y el 58,9 % ocasionales. Concluyeron que las reacciones adversas graves y mortales predominaron en el sexo femenino y en los adultos. La penicilina fue el fármaco más relacionado. Las reacciones adversas probables y ocasionales fueron la mayoría en el estudio”.*

- *Becerril et al. (2011) (5), presentó el estudio titulado “Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados” realizado en México, cuyo objetivo del estudio fue: “Conocer la prevalencia de las RAM mediante una encuesta por entrevista en pacientes internados y la revisión de expedientes clínicos en un hospital de tercer nivel de atención, en la ciudad de México. Fueron incluidos 328 pacientes de un total de 377 hospitalizados. Se encontró que 81 pacientes (24.69%) refirieron reacciones adversas con algún*

*medicamento durante su hospitalización o antes. Del grupo con RAM, 61.7% eran mujeres, con una edad promedio de 48.2 años. Casi 80% de los casos con RAM tenían antecedentes familiares atópicos y la mitad de ellos había tenido reacciones con un medicamento y la otra mitad con dos o más medicamentos. Los servicios con más casos de RAM fueron Cardiología y Hematología. Los medicamentos referidos como la primera causa de RAM fueron los  $\beta$ -lactámicos (40%), seguidos de antineoplásicos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron urticaria (18%) y angioedema. Los tipos de reacción probable más frecuentes fueron de hipersensibilidad tipo I y los efectos colaterales. Encontramos que 24% de los casos de RAM no estaban registrados en los expedientes clínicos. Concluyeron que uno de cada cuatro pacientes hospitalizados tenía antecedente de reacciones adversas a medicamentos, entre quienes predominaron las mujeres. La mayoría de casos con RAM tenía antecedentes atópicos. Los  $\beta$ -lactámicos fueron la primera causa de RAM. Observamos un subregistro elevado de RAM en los expedientes clínicos”.*

- *Calderón et al. (2009) (6), presentó el estudio titulado “Ocurrencia de efectos adversos medicamentos en el Centro de Atención Ambulatoria Central de la ESE Luis Carlos Sarmiento de Bogotá, Colombia”, realizado en Bogotá – Colombia, cuyo objetivo fue: “Establecer la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta en un servicio de atención prioritaria. El estudio se llevó a*

*cabo en el servicio de atención prioritaria del Centro de Atención Ambulatoria Central de la Empresa Social del Estado Luis Carlos Sarmiento en Bogotá del 20 de septiembre al 2 de octubre de 2004. Las reacciones adversas medicamentosas fueron identificadas por un evaluador independiente quien revisó la totalidad de historias clínicas y cada vez que los médicos señalaron la sospecha de una reacción, posteriormente los pacientes fueron contactados. La evaluación de la causalidad, previsibilidad, y mecanismo de degeneración fue realizada por dos evaluadores. La prevalencia de reacciones adversas medicamentosas fue de 45 en 1395 consultas, en dos semanas (2,8%). El reporte espontáneo modificado detectó 26,7% de las reacciones detectadas por búsqueda activa. De las reacciones adversas medicamentosas identificadas 73,3% ocurrieron en mujeres y 64,9% en mayores de 60 años; 75,6% fueron posibles (evaluación de causalidad), 95,6% fueron no serias, 44,4% fueron de tipo A (mecanismo de degeneración), y el 22,2% fueron prevenibles. Concluyeron que las reacciones adversas medicamentosas motivan una proporción importante de consultas, y el sistema de reporte espontáneo modificado detectó una cuarta parte de éstas. La distribución y tipo de reacciones adversas medicamentosas fueron similares a los descritos en otras series. No hubo diferencias en cuanto a la frecuencia de reacciones adversas medicamentosas y el género, y éstas fueron más frecuentes en ancianos. Dos de cada 10 reacciones adversas medicamentosas pudieron haberse prevenido”.*

- *Calderón et al. (2008)(7), presentó el estudio titulado “Reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta en un Servicio de Atención Prioritaria”, realizado en Colombia, cuyo objetivo fue: “Determinar la prevalencia de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como motivo de consulta a un servicio de atención prioritaria. El estudio se realizó en el servicio de atención prioritaria del Centro de Atención Ambulatoria Central Luis de la ESE Luis Carlos Galán Sarmiento en Bogotá del 20 de septiembre al 2 de octubre de 2004. Las RAM fueron identificadas por un evaluador, quien revisó todas las historias clínicas y cada vez que los médicos señalaron la sospecha de una RAM. Los pacientes fueron contactados. La evaluación de la causalidad, prevenibilidad, y mecanismo de generación fue realizada por dos evaluadores. La prevalencia de RAM fue de 45 RAM en 1 395 consultas, en dos semanas (2,8 % de las consultas). El reporte espontáneo modificado permitió detectar el 26,7 % de las RAM identificadas por búsqueda activa. Del total de las RAM identificadas el 73,3 % se presentó en mujeres, 64,9 % en mayores de 60 años, 48,9 % fueron no prevenibles, 22,2 % prevenibles y 28,9 % inclasificables. Concluyeron que las RAM representan una proporción significativa de la consulta ambulatoria y el sistema de reporte espontáneo modificado detectó un gran porcentaje de RAM. La distribución y tipo de RAM fueron similares a las descritas en otras series. Aproximadamente 2 de cada 10 RAM pudieron haberse prevenido”.*

### **En el contexto nacional**

- *Dávila C. (2014) (8) presentó un trabajo de investigación titulado “Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en la División de Medicina del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú Luis N, Sáenz”, realizado en la ciudad de Lima, cuyo objetivo fue: “Determinar la incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en la División de Medicina del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú Luis N, Sáenz, mediante un diseño observacional, descriptivo, transversal, ambispectivo sobre la Incidencia de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en pacientes hospitalizados en la División de Medicina del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz”, en el año 2013. La metodología aplicada fue la de Vigilancia Intensiva, recopilación de información clínica donde se registraron todos aquellos efectos adversos que pudieran ser interpretados como inducidos por medicamentos. 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 (N: 33,93 %), y los antiinfecciosos generales de uso sistémico (J: 21,43 %). Los principales órganos y sistemas comprometidos fueron el Gastrointestinal (0600: 35,71 %), y las afecciones en el Metabolismo y Nutrición (0800: 12,5 %). Por aplicación del Algoritmo de Decisión para la Evaluación de Causalidad*

*de una RAM, se observa que las RAM son Probables en un 55,36 %; según Gravedad, las RAM resultaron siendo 80,36% del grado Serio; y según Tipo, se observó que el 73,21 % fueron de Tipo A.*

- *Peña P. (2004) (9), presentó un trabajo de investigación titulado “Incidencia de reacciones adversas en pacientes hospitalizados del servicio de emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Essalud: enero – marzo 2003” realizado en la ciudad de Ica, cuyo objetivo fue: Determinar la incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el Servicio de Emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo enero-marzo 2003. Se analizaron 865 casos de pacientes hospitalizados en dicho servicio para determinar la existencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) detectándose 67 pacientes con casos de RAM obteniéndose una incidencia de 7.75%, presentándose mayormente en pacientes varones entre 75-93 años y 56-74 años de edad; las reacciones fueron moderada en el 53.52% de los casos. Los principales grupos terapéuticos implicados fueron: antibióticos (23.94%), AINES (16.9%) y antihipertensivos (8.45%) y los órganos y sistemas más afectados se destacan el tracto gastrointestinal (22.54%) y el sistema cardiovascular (14.08%).*

- *Luis. L.(10) (2014) Realizo un estudio titulado: “Relación entre polifarmacia y reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica, del Hospital Edgardo Rebagliati Martins - Essalud en el periodo de marzo-mayo de 2013” en la ciudad de Lima - Perú; en el que realizaron el seguimiento de las reacciones adversas medicamentosas (RAM) en pacientes hospitalizados del servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular Periférica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins - Essalud en el periodo marzo - mayo de 2013. Hicieron un estudio de tipo observacional, transversal, descriptivo simple, prospectivo en 127 pacientes. El objetivo de trabajo fue: relacionar polifarmacia y reacciones adversas medicamentosas, identificar RAM según sexo y edad seguido de la identificación de los grupos farmacológicos que produjeron las RAM, así como de los fármacos más comprometidos. La clasificación de las reacciones adversas, según la gravedad y el sistema de órgano afectado. Por último, hicieron la evaluación de la causalidad de las RAM encontradas. Los resultados más importantes mostraron que la edad y el sexo más afectados fueron los pacientes de 56 a 74 años, hombres en mayor porcentaje. Los grupos farmacológicos con mayor representatividad fueron nitratos, estatinas, diurético de asa y AINE, y fármacos más frecuentes fueron isosorbide, atorvastatina, furosemida, metamizol, diclofenaco y paracetamol. Las reacciones moderadas ocuparon el mayor porcentaje, así como las reacciones probables*

según la evaluación de la causalidad. Los sistemas y órganos más afectados fueron el sistema cardiovascular y el sistema gastrointestinal, con desordenes metabólicos.

### **A nivel local**

- *Bendezú A et al. (2012) (11), titulado “Evaluación de las reacciones adversas al ciprofloxacino en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Essalud Augusto Hernández Mendoza de Ica” cuyo objetivo fue: “Determinar la diferencia estadísticamente significativa entre la incidencia y las características de las reacciones adversas al ciprofloxacino en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Essalud Augusto Hernández Mendoza de Ica. Se realizó un estudio descriptivo longitudinal de cohorte. La muestra estuvo constituida por todos los pacientes internados en el Servicio de Medicina Interna que cumplieron con los criterios de inclusión y que en el momento en que se recolectó la información estuvieron medicados con ciprofloxacino. Se recolectó la muestra mediante observación directa para evaluar las sospechas de RAM y se aplicó el algoritmo de Karch y Lasagna y se complementó la información con una hoja de recolección de información. La muestra estuvo constituida mayormente por pacientes mayores de 65 años de ambos sexos, la mayoría presentó patologías asociadas y polifarmacia. El diagnóstico más frecuente fue la sepsis y el ITU. Los pacientes menores de 65 años presentaron mayor*

*incidencia de RAM, las pacientes presentaron mayor incidencia de RAM. La edad (p: 0.361) y el sexo (p: 0.165) no presentaron asociación con el tipo de RAM. No se halló asociación entre la edad (p: 0.819) y el sexo (p: 0.850) con la gravedad. El sexo se identificó como un factor de riesgo más importante para la presencia de RAM en pacientes tratados con ciprofloxacino hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Essalud Augusto Hernández Mendoza de Ica, la edad, las patologías asociadas y la polifarmacia no presentan asociación con la presencia de RAM”.*

## **2.2. Marco teórico.**

### **2.2.1. Las reacciones adversas medicamentosas (RAM)**

#### **a) Definición.**

*La OMS define a las RAM como cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de la dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o tratamiento de una enfermedad” y considera que los términos “reacción adversa”, “efecto indeseable” y “enfermedad iatrogénica” son equivalentes”. (1)*

#### **b) Mecanismos de producción de las reacciones adversas.**

*Se pueden considerar varios mecanismos (12)*

*Reacciones adversas relacionadas con la dosis.*

*Son consecuencia inseparable de la acción del fármaco, aparecen incluso con dosis estrictamente terapéuticas y aumentarán con la dosis. Se trata de un efecto farmacológico exagerado, que ocurre en el órgano o sistema diana del fármaco. Generalmente se debe a un exceso de dosis, o a un exceso de concentración por modificaciones farmacocinéticas no previstas. Se aprecian efectos en otros órganos o sistemas no diana de intensidad creciente según la dosis suministrada. Son en general, predecibles y evitables y entre las causas que la originan, se encuentran las modificaciones farmacocinéticas y las farmacodinámicas.*

*Modificaciones farmacocinéticas. Existen factores fisiológicos que terminan por modificar la concentración de un fármaco en los sitios activos pero hay procesos patológicos que pueden alterar los mecanismos de absorción, distribución y eliminación, provocando incrementos excesivos de las concentraciones del fármaco en los líquidos orgánicos. Por ello se debe prestar especial atención a la aparición de reacciones adversas en pacientes con los siguientes tipos de enfermedades:*

*a) Enfermedad hepática. En general, suele ser preciso un alto índice de lesión parenquimatosa. En la mayoría de los casos disminuye la capacidad de extracción y metabolización de los fármacos, por lo que las reacciones adversas aparecerán en aquellos que tengan un índice elevado de extracción. Aparte de la lesión parenquimatosa por sí misma, pueden influir los shunts*

*portosistémicos, la reducción del flujo hepático y la reducción de las proteínas plasmáticas.*

- b) Enfermedad renal. Se debe a un fallo en los mecanismos de secreción, de filtración, o de ambos, pero además puede existir una alteración en la capacidad de unión a proteínas.*
- c) Enfermedad cardíaca. La insuficiencia cardíaca congestiva puede modificar la absorción gastrointestinal a causa del edema de la mucosa o del menor flujo es plácnico, la circulación hepática, la perfusión renal y el volumen de distribución.*
- d) Variaciones farmacogenéticas que supongan cambios cuantitativos en los procesos farmacocinéticas.*

*Modificaciones farmacodinámicas. Los estados fisiológico y patológico de una persona pueden incrementar las respuestas a los fármacos, tanto a nivel de la unidad celular como a nivel de órganos y sistemas, dando origen a reacciones adversas. En algunos casos pueden deberse a modificaciones en el número de receptores, pero en otros intervienen mecanismos muy variados y no siempre bien conocidos. Los ancianos, por ejemplo, muestran una mayor sensibilidad a la acción nerviosa de los depresores centrales o de los anticolinérgicos, por mecanismos independientes de los procesos farmacocinéticas. La alteración de una determinada función puede significar un estado de hipersensibilidad a fármacos que actúen sobredicha función. Así,*

*en enfermedades que cursen con reducción de los factores de coagulación o con determinada patología vascular (úlceras, varices), habrá mayor riesgo de que los fármacos anticoagulantes produzcan hemorragias y las modificaciones electrolíticas propias de ciertas enfermedades pueden incrementar profundamente la toxicidad de los compuestos digitálicos y antiarrítmicos.*

*Reacciones adversas no relacionadas con la dosis.*

*Se dividen en dos subtipos, las que aparecen por mecanismos inmunológicos y las que surgen por mecanismos farmacogenéticos.*

*Mecanismos inmunológicos. Se refiere a las reacciones de hipersensibilidad que ocasionan la alergia medicamentosa.*

- *Características. Destacan las siguientes: a) no guardan relación con los efectos farmacológicos habituales de ese fármaco; b) generalmente hay un periodo de latencia entre la primera vez que el enfermo queda expuesto al fármaco y la aparición de la reacción; c) el efecto no guarda relación con la dosis: dosis pequeñas pueden desencadenar reacciones graves; d) la reacción desaparece al suspender la medicación; e) la reacción toma la sintomatología característica de una reacción inmunológica: fiebre, erupciones cutáneas de tipo muy diverso (eritema tóxico, urticaria, eritema multiforme que puede llegar al síndrome de Steven-Johnson, eritemanodoso, vasculitis cutánea, púrpura, dermatitis exfoliativa y eritrodermia,*

*fotosensibilidad, necrólisis epidérmica, o síndrome de Lyell), alteraciones sanguíneas (trombocitopenia, neutropenia o agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica), angioedema, shock anafiláctico, alteraciones respiratorias (rinitis, bronco espasmo o reacción asmática, neumonitis, eosinofilia, alveolitis fibrosante), síndrome lúpico o enfermedad del suero.*

- *Factores. Por una parte hay que considerar a los fármacos y por otra al paciente. Respecto a los fármacos, son las macromoléculas del tipo de los péptidos, proteínas y dextranos las que originan con frecuencia reacciones alérgicas aunque en muchos casos también se deben a moléculas pequeñas que adquieren carácter antigénico al combinarse con proteínas y formar haptenos. Estas moléculas pequeñas pueden ser el propio fármaco o alguno de sus metabolitos. En cuanto a los enfermos, unos son más sensibles que otros; evidentemente existe factores genéticos que influyen en que un paciente determinado desarrolle la reacción inmunológica. En este sentido, la frontera entre la alergia medicamentosa y la farmacogenética queda borrada en aspectos concretos. Las personas pueden desarrollar alergias a un solo fármaco, a fármacos de estructura molecular parecida (alergia cruzada), o a múltiples fármacos de estructura muy diferente, siendo más*

*propensos los pacientes con historia de enfermedad atópica (asma, fiebre del heno, dermatitis).(12)*

**c) Clasificación según Rawlins y Thompson.**

*Según estos autores (13):“Las RAM se han intentado clasificar por su mecanismo de producción, lo que ha supuesto una gran dificultad, porque se superponen factores del mecanismo de acción, el tipo de lesión (anatómica, bioquímica, funcional, etc.) y de la localización de la misma, y el subgrupo de población afectado, entre muchos otros. Actualmente se emplea la clasificación alfabética, que se basa en los tipos de efectos que presentan los pacientes. Ésta se originó a partir de la clasificación propuesta en1991 por Rawlins y Thompson, en la cual las subdividían en dos grandes grupos: la tipo A o Augmented, que corresponden a efectos farmacológicos normales pero aumentados, y la tipo B o Bizarre, que corresponden a efectos farmacológicos totalmente anormales e inesperados si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento.*

*Posteriormente, se propuso incluir otros tipos de efectos a esta clasificación, ya que, si bien la mayoría encaja en este esquema, algunos pueden ajustarse a más de una categoría, mientras que otros pueden ser difíciles de clasificar.*

a) RAM tipo A (Augmented). Son aquellas que guardan relación con el mecanismo de acción del fármaco y se deben a la propia actividad farmacológica de la molécula, de etiopatogenia conocida ya que es de esperar su presencia en cada individuo tratado, al administrar una dosis suficiente para que se manifiesten los efectos farmacológicos del medicamento. Suelen ser habitualmente dependientes de la dosis. Son ejemplos de este tipo: la hemorragia debida anticoagulantes y la bradicardia debida a antagonistas receptores b-adrenérgicos.

b) RAM tipo B (Bizarre). Son un tipo de efecto extraño, farmacológicamente imprevisible e independiente de la dosis. El mecanismo implicado suele ser de hipersensibilidad (reacción inmunológica) o idiosincrasia del paciente. Simulan habitualmente a una patología orgánica cualitativamente diferente de los efectos farmacológicos que caracterizan al medicamento y tienen a menudo una elevada tasa de morbilidad y mortalidad. Estarían contempladas en este tipo de RAM la anafilaxia debida a la penicilina y la supresión de la médula ósea producida por cloranfenicol.

c) RAM tipo C (Chronic). Son efectos que sólo se presentan durante tratamientos largos y no están relacionados con dosis aisladas. Aparecen tras la administración prolongada o continua de un fármaco, son conocidas y previsibles. Se deben a la aparición de fenómenos adaptativos celulares

*(farmacodependencia, discinesia tardía o síndrome de Cushing iatrogénico con prednisona).*

*d) RAM tipo D (Delayed). Corresponden a efectos diferidos que parecen ajenos al tratamiento y aparecen un tiempo después de la administración del fármaco en los propios pacientes e incluso en sus hijos. Son poco frecuentes. Las más importantes son la teratogénesis y la carcinogénesis, y pueden aparecer por mecanismos genotóxicos e inmunotóxicos.*

*e) RAM tipo E (End of treatment). Corresponden a aquellas reacciones que surgen ante la retirada brusca de un medicamento. Son consecuencia de los denominados efectos de supresión y de rebote tras la interrupción de la toma prolongada de un fármaco. Son un ejemplo de este tipo de RAM la insuficiencia renal después de interrumpir los glucocorticoides y las convulsiones por supresión cuando se interrumpen anticonvulsivantes como el fenobarbital o la difenilhidantoína.*

*f) RAM tipo F. Son aquéllas en los que los efectos son causados por agentes ajenos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes). También la letra F hace referencia al término failure explicando este tipo como un fallo inesperado de la terapia (unexpected failure of therapy).*

**d) Relación de causalidad de RAM o imputabilidad.**

*Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. Se trata de un análisis individual para una notificación dada, que no pretende estudiar el potencial de riesgo del medicamento de forma global o la importancia del riesgo inducido por el medicamento en la población. Los métodos de imputabilidad sirven para armonizar y estandarizar el proceso de imputación y para permitir la reproductibilidad de un evaluador a otro.*

*El Sistema Español de Farmacovigilancia analiza la relación causa-efecto de las RAM notificadas mediante el algoritmo de Karch y Lasagna (6) que se ha modificado para cuantificar numéricamente la imputabilidad. Los criterios que se emplean en este algoritmo son:*

- 1. Secuencia Temporal. Se valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción:*

*Ingesta del fármaco antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal fuera compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.*

*Ingesta del fármaco anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico.*

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

*Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento descrito, o bienestar es incompatible con el mecanismo de acción y/o proceso fisiopatológico.*

*La reacción aparece como consecuencia de la retirada del fármaco (síndrome de abstinencia, etc.). En estos casos los ítems del algoritmo de causalidad “retirada” y “reexposición” se valorarán invirtiendo el sentido de la frase: la retirada se entiende como reexposición del fármaco y la reexposición como retirada tras la readministración.*

## **2. Conocimiento previo.**

*Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco. A título orientativo, se considera conocida una*

*reacción que sea reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: Martindale, Meyers's SED y SEDA posteriores, Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, Vademécum Internacional, ficha técnica dirigida al profesional y prospecto dirigido al paciente, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar.*

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

*Relación fármaco-reacción no conocida.*

*Existe suficiente información farmacológica en contra de la reacción fármaco reacción.*

3. *Efecto de la retirada del fármaco sospechoso.*

*El acontecimiento mejora con la retirada o reducción de la dosis del medicamento, independientemente del tratamiento recibido y/o ha habido una administración única.*

*La reacción no mejora con la retirada del fármaco excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles.*

*El fármaco sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora.*

*No se retira la medicación y sin embargo la reacción mejora.*

*En la tarjeta amarilla no hay información respecto a la retirada del fármaco o de los efectos de la retirada.*

*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 fármacos durante la gestación.*

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

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

*4. Efecto de reexposición al fármaco sospechoso.*

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

*Negativa, cuando no reaparece el efecto indeseable.*

*No hay reexposición o la notificación no contiene información al respecto.*

*El efecto indeseable presenta unas características irreversibles. En este apartado se incluirían los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes.*

*Existe una reacción previa similar con especialidad es distintas pero que contiene el mismo principio activo que el fármaco considerado.*

*Existe una reacción previa similar con otro fármaco que tiene el mismo mecanismo de acción, o bien sea razonable una reactividad cruzada.*

*5. Valoración de las causas alternativas.*

*La explicación alternativa, sea una enfermedad de base u otra medicación tomada simultáneamente, es más verosímil que la relación causal con el fármaco evaluado.*

*La posible relación causal de la reacción con la enfermedad o con la medicación tomada simultáneamente, presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y fármaco.*

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

*Con los datos disponibles no se encuentra una explicación alternativa.*

*Las categorías de probabilidad son las siguientes según la puntuación obtenida al aplicar el algoritmo:*

- Improbable.*
- Condicional.*
- Posible.*
- Probable.*
- Definida. (14)*

### **e) Factores Predisponentes de RAM**

*Entre estos factores podemos citar los siguientes:*

*Factores dependientes del Fármaco*

- *Farmacocinética*
- *Formulación*
- *Dosis*
- *Vía de administración*
- *Velocidad de administración*
- *Polifarmacia*

*Factores dependientes del Paciente*

- *Fisiológicos: edad, sexo, embarazo, desnutrición.*
- *Patológicos: enfermedades concomitantes.*
- *Predisposición alérgica*
- *Predisposición genética (15,16)*

### **f) Métodos para detectar las RAM**

*Peña y Echevarría (refiere que las estrategias de mayor utilización para estudiar o conocer reacciones adversas a medicamentos consisten en: (9)*

**a. Notificación Espontánea:** *Es el sistema más extendido internacionalmente para la detección y cuantificación de reacciones adversas. Las reacciones adversas a fármacos producen a menudo signos y síntomas que pueden ser difíciles de distinguir de las afecciones naturales, por lo que los*

*prescriptores no deben descartar las sospechas de que el fármaco puede haber causado la patología al paciente. La Notificación Espontánea es un método muy activo, que consiste en la recopilación diaria de información clínica de los pacientes de un hospital; se registran todos aquellos efectos adversos que pueden ser interpretados como inducidos por medicamentos o todos los eventos que les sucedan (aunque aparentemente no estén relacionados con los medicamentos y su correspondiente análisis y evaluación, relacionando los eventos con la medicación a la que el enfermo estaba expuesto. (17)*

***b. Vigilancia Intensiva:*** *Consiste en una recopilación diaria de información clínica de los pacientes ingresados a salas de hospitalización mediante entrevistas; se registran todos aquellos efectos adversos que pueden ser interpretados como inducidos por medicamentos o de todos los eventos que les sucedan (aunque aparentemente no estén relacionados con los medicamentos) y su correspondiente análisis y evaluación. (18)*

***c. Estudios de Caso Control:*** *Es un estudio epidemiológico observacional, estos estudios, si bien son retrospectivos, son útiles porque sugieren hipótesis sobre una posible relación causa-efecto entre un medicamento y una reacción adversa. El uso relativo del medicamento en cuestión se compara con los casos sospechosos de presentar una reacción adversa, con un*

*grupo control de sujetos, adecuadamente pareados, que no presentan dicha reacción adversa. La selección de poblaciones se realiza en función de que tengan o no una determinada patología que se considere una reacción adversa relacionada con uno o varios medicamentos; a partir de las historias clínicas y de las entrevistas, es especialmente útil para el estudio de reacciones adversas. (19)*

**d. Estudios de Cohorte:** *En estos estudios se selecciona y controla un grupo de individuos expuesto al fármaco durante un cierto periodo de tiempo con el fin de evaluar la incidencia de reacciones adversas y se compara con otro grupo que no tome el fármaco (que sirve de control) comparando también la incidencia de efectos adversos en los dos grupos. Estos estudios son caros y difíciles, porque se deben estudiar poblaciones grandes si se quiere determinar la frecuencia de esta clase de reacciones adversas, raras, pero graves. (20)*

**e. Ensayos Clínicos:** *Son los únicos métodos experimentales que al controlar todos los factores de confusión permiten comparar dos poblaciones que se diferencian solamente en la exposición al medicamento. Por tanto son los únicos que pueden demostrar estadísticamente una relación de causalidad. De hecho, hay estudios como los de los efectos teratógenos que no pueden realizarse mediante ensayos clínicos. Los ensayos clínicos encaminados a investigar posibles reacciones*

*adversas deben incluir un número de pacientes suficientemente grande como para detectar reacciones adversas poco frecuentes y su duración debería permitir detectar las reacciones adversas que aparecen con una exposición prolongada. (21)*

### **2.2.2. Antibióticos.**

#### **Definición.**

*Sustancia producida o derivada de microorganismos y con capacidad para destruir o inhibir el crecimiento de otros microorganismos. Los antibióticos se usan para tratar infecciones causadas por organismos que son sensibles a aquellos, generalmente bacterias u hongos. Pueden alterar el contenido microbiano normal del organismo, destruyendo un o diversos grupos de organismos inofensivos, lo que provoca infecciones por la excesiva proliferación de los organismos resistentes a los antibióticos. (22)*

#### **B-lactámicos**

*Los  $\beta$ -lactámicos, que actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que*

*presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico. Su espectro se ha ido ampliando a lo largo de los años por la incorporación de nuevas moléculas con mayor actividad frente a los bacilos gramnegativos; pero la progresiva aparición de resistencias adquiridas ha limitado su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones.*

*Aun así, la penicilina sigue siendo el tratamiento de elección en un buen número de infecciones clásicas, las cefalosporinas lo son en la profilaxis quirúrgica y en infecciones comunitarias graves, las carbapenemas en infecciones nosocomiales mixtas y por bacterias multirresistentes y los inhibidores de beta-lactamasas permiten el uso eficaz de las amino y ureido penicilinas en infecciones de gran relevancia. (21)*

### **Reacciones adversas.**

*Los efectos adversos son poco frecuentes y generalmente de poca importancia clínica, ya que estos fármacos actúan sobre sustratos enzimáticos no presentes en las células eucariotas del hombre o de los animales. Poseen una cierta acción irritativa directa sobre el aparato digestivo y sobre el músculo o la vena, dependiendo de la vía por la que se administran, pudiendo causar flebitis o miositis. En cambio, su especial estructura favorece la aparición de manifestaciones de hipersensibilidad: exantemas, edemas, hemólisis, hemocitopenias y raros accidentes generales graves*

*como el shock anafiláctico. Se ha calculado en 1/10 los accidentes graves por hipersensibilidad, en especial con la administración vía parenteral de penicilina. La hipersensibilidad puede ser cruzada entre los  $\beta$ -lactámicos, particularmente entre las penicilinas con carbapenemas y cefalosporinas (5-15%), pero no está demostrada entre las penicilinas y los monobactanes. Pueden causar acciones adversas por disbacteriosis, con colonización y superinfección por bacterias endógenas resistentes u hongos, pudiendo manifestarse por trastornos digestivos o vaginales. Pueden aparecer convulsiones y crisis mioclónicas si se utilizan dosis elevadas, sobre todo en pacientes con alteración de la función renal. (22)*

### ***Glucopéptidos.***

*La vancomicina y la teicoplanina son fármacos que no se absorben por vía oral, y por tanto la única vía útil de administración es la parenteral. En algún caso de colitis pseudomembranosa tratada con vancomicina por vía oral se han descrito concentraciones plasmáticas terapéuticas, fundamentalmente cuando el paciente presentaba una insuficiencia renal importante; en otros casos se ha detectado vancomicina en orina. En el caso de teicoplanina, la administración intramuscular es posible, no así con vancomicina, que es muy irritante y produce intenso dolor local e incluso necrosis tisular. Administrado por vía intramuscular, teicoplanina se absorbe*

*casi completamente, con una biodisponibilidad total del 90%-97%.  
(23)*

### **Reacciones adversas.**

*Ambos glucopéptidos producen intolerancia local, menos frecuente en el caso de teicoplanina, la cual, cuando se administra por vía intramuscular, puede dar lugar a dolor local en el 10% de los casos. En la administración intravenosa pueden ocasionar flebitis tóxica, más frecuente con vancomicina, lo cual aconseja administrar el fármaco diluido y preferentemente en una vía venosa central con un ritmo lento, al menos en una hora. Vancomicina puede producir el llamado “síndrome del cuello rojo, o del hombre rojo”, que cursa con la aparición, durante la administración del fármaco, de hormigueos, prurito intenso y una erupción maculopapular en la parte superior del tronco, cuello, cara y extremidades superiores. Semeja la aparición de un cuadro alérgico, pero se trata de un cuadro histaminoide, que se produce por administrar el fármaco de forma rápida o a una concentración elevada. (23)*

### **Aminoglucósidos.**

*Los aminoglucósidos constituyen un grupo de antibióticos de gran importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, fundamentalmente por su actividad sobre entero bacterias y otras bacterias gramnegativas (especialmente Pseudomonas), que son*

*con frecuencia resistentes a otros antibióticos. El primero que se obtuvo fue la estreptomina, a partir del Streptomyces griseus. (24)*

### **Reacciones adversas.**

*Las dos reacciones adversas principales de los aminoglucósidos son la neurotoxicidad y la ototoxicidad. El riesgo de estas reacciones adversas depende de la dosis y de la duración. La neurotoxicidad es más corriente, pero habitualmente es leve y reversible. La ototoxicidad es a menudo permanente. Dado que los aminoglucósidos son más tóxicos que la mayor parte de los otros antibióticos y deben ser administrados por vía parenteral, su uso está en gran parte limitado a infecciones de gravedad por enterobacterias y P. aeruginosa y habitualmente en medio hospitalario. Los aminoglucósidos también se utilizan conjuntamente con penicilina, ampicilina o vancomicina en el tratamiento de infecciones de gravedad debidas a enterococos y L. monocytogenes. Por su toxicidad potencial, a menudo se monitorizan las concentraciones séricas del aminoglucósido, pero la toxicidad puede suceder incluso con concentraciones séricas "ideales". (25)*

### **Macrólidos**

*Son así denominados por el anillo macrocíclico de lactona que forma el núcleo de estos fármacos. El prototipo de macrólido es la eritromicina, que está disponible en diferentes sales. Los macrólidos se administran habitualmente por vía oral, aunque existe una forma de eritromicina intravenosa y una loción de eritromicina. Los macrólidos se metabolizan en el hígado y no penetran en el líquido cefalorraquídeo en contracciones terapéuticas relevantes. (26)*

### **Reacciones adversas.**

*Debemos señalar que las reacciones más temidas son las de hepatotoxicidad, pero en realidad son poco frecuentes, aparecen después de 10 a 20 días de tratamiento, comienzan con náuseas, vómitos y dolores abdominales y posteriormente ictericia con alteración de las pruebas que exploran la función hepática. Se produce una hepatitis colestática caracterizada histológicamente por estasis biliar, infiltración periportal y necrosis hepática. De forma general todas las manifestaciones desaparecen después de suprimir el fármaco. Las reacciones ototóxicas están en relación con el uso endovenoso, las dosis elevadas o con el uso de macrólidos en pacientes con insuficiencia hepática o renal. (27)*

### **Anfenicoles**

*Entre el grupo extenso de los antibióticos se encuentra una familia bajo la denominación de “Fenicoles” que incluyen dos fármacos, el Cloranfenicol y el Tianfenicol, derivados del ácido dicloroacético. El Cloranfenicol posee un grupo nitro en posición para del anillo bencénico; este grupo es sustituido por otro sulfometil en el tianfenicol.*

### **Cloranfenicol**

*El cloranfenicol es un antibiótico producido por streptomyces venezuelae, fue introducido en la práctica médica en 1948. Una vez que empezó a utilizarse ampliamente se observó que podía ocasionar discrasias sanguíneas graves y en ocasiones fatales. Por tal razón en la actualidad se reserva para el tratamiento de infecciones peligrosas (meningitis, rickettsiosis) en pacientes que no pueden recibir otra opción ya sea por resistencia o por alergia.*  
*(28)*

### **Reacciones Adversas**

*La toxicidad más importante del Cloranfenicol ocurre en la médula ósea. Se han descrito dos tipos de efectos:(28)*

*a) Depresión de la médula ósea dependiente de la dosis. Esta reacción está relacionada con el efecto inhibitor directo del antibiótico sobre la síntesis mitocondrial de proteína. Se manifiesta*

*por reticulocitopenia, anemia, leucopenia o trombopenia, produciéndose un aumento en la concentración sérica de hierro y una disminución de la incorporación de hierro radioactivo a los hematíes, lo que indica una reducción de la hemoglobina. Este tipo de toxicidad es extraordinariamente frecuente, aparece durante el tratamiento, es dependiente de la dosis y es reversible al suspenderla administración del antibiótico. Se produce con mayor probabilidad con dosis de cloranfenicol superiores a 4 g/día o en pacientes en que se alcanza concentraciones plasmáticas mayores de 25µg/ml. (28)*

*b) El segundo tipo de toxicidad medular es una respuesta idiosincrática que con frecuencia se manifiesta en forma de aplasia medular que puede ser mortal. Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos reflejan un caso de anemia aplásica por cada 25.000-40.000 pacientes tratados. La depresión de la médula ósea puede ocurrir semanas o meses después de haber finalizado el tratamiento o durante la administración del Antibiótico, sin que exista relación con la dosis administrada. Aunque el mecanismo responsable de la anemia aplásica no se conoce con exactitud, parece que es distinto del que produce el cuadro de depresión medular dependiente de la dosis. Se han escrito casos de leucemia en pacientes que habían presentado anemia aplásica tras la administración de Cloranfenicol. Puesto que la patogenia de la toxicidad hematológica del cloranfenicol no se conoce*

*perfectamente todavía, se recomienda realizar hemogramas semanalmente (2/semana) y suspender el tratamiento si el recuento de leucocitos disminuye por debajo de 2.500/ $\mu$ l.(28)*

*La afectación neurológica. Puede producirse tras la administración tópica o sistémica. En el primer caso se han descrito alteraciones del VIII par craneal, con pérdida de audición tras la instilación de gotas óticas. En el segundo es típico la neuropatía óptica y periférica que suele relacionarse directamente con la dosis administrada. (28)*

*Cuadro clínico del síndrome del niño gris. Se caracteriza por cianosis, hipotensión, vómitos, distensión abdominal y shock con coloración gris azulada de la piel; cursa con una elevada tasa de fallecimiento. Su origen parece radicar en las concentraciones elevadas de Cloranfenicol que presentan los neonatos tratados sin ajustar la posología y que son debidas a la reducción de la metabolización por déficit de glucuronil transferasa. Esta toxicidad junto con la disponibilidad de otros antibióticos, obliga a contraindicar el uso de este fármaco durante el último trimestre de embarazo, el parto y el primer mes de vida (si existiese indicación exclusiva, no debería superar la dosis diaria de 25mg/kg. (28)*

### **Quinolonas.**

*Las quinolonas de primera generación se absorben bien, pero alcanzan concentraciones bajas y poco duraderas en plasma y en los diferentes tejidos orgánicos, por lo que no son útiles en el tratamiento de infecciones sistémicas. Se eliminan fundamentalmente por orina como fármaco inalterado o en forma de metabolitos. El ácido nalidíxico y el oxolínico se unen a las proteínas plasmáticas en una proporción elevada. Las fluoroquinolonas se absorben rápidamente, aunque hay variaciones en cuanto a la magnitud de este proceso. Así, norfloxacinó sólo se absorbe en un 50% y ciprofloxacino entre un 50% y 74%. (23)*

### **Efectos adversos.**

*Las quinolonas son fármacos generalmente bien tolerados, con un perfil de seguridad similar en todos los componentes del grupo. Existen pequeñas diferencias tanto en la incidencia como en el tipo de reacciones de los fármacos. En su mayoría son manifestaciones de carácter leve que desaparecen al suspender el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes son alteraciones gastrointestinales seguidos de síntomas neuropsiquiátricos y de reacciones de hipersensibilidad. Algunos efectos son dosis dependientes. A nivel gastrointestinal pueden observarse náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito y malestar abdominal. En caso de diarrea grave o persistente hay que pensar en la posibilidad de*

*una colitis pseudomembranosa, que también se ha descrito en tratamientos con quinolonas. Entre las manifestaciones adversas neurológicas más frecuentes se describen los mareos y las cefaleas. Destacan por su gravedad las convulsiones y las reacciones maníacas o psicóticas, sobre todo en personas con enfermedades previas del SNC: epilepsia, tumores cerebrales, arterioesclerosis, hipoxemia cerebral o alteraciones metabólicas.*

(23)

### **Sulfonamidas.**

*Las sulfamidas se clasifican en cuatro grupos. Las sulfamidas solubles se absorben rápido del TGI, principalmente en el intestino delgado y algo a nivel gástrico. En promedio, se absorbe un 70-100% de una dosis oral y 30 minutos después ya puede encontrarse al quimioterápico en la orina. Con dosis terapéuticas, se alcanzan niveles séricos superiores a 5 ó 10 mg/100 mL. Las sulfamidas insolubles son se absorben por V.O, lo cual es aprovechado para obtener efectos locales en el lumen intestinal.*

### **Reacciones adversas**

*Tubo digestivo.* *Los efectos adversos a nivel del tubo digestivo son los más frecuentes y consisten en anorexia, náuseas y vómitos.*

Hepatotoxicidad. Las sulfonamidas pueden producir en hígado 2 tipos de lesiones de pronóstico muy diferente:

- *Colestasis intrahepática: de probable origen alérgico y pronóstico benigno, que puede o no acompañarse de otras manifestaciones de hipersensibilidad (rash, eosinofilia).*
- *Necrosis hepatocelular: mientras unos autores postulan un origen alérgico, otros sostienen un origen metabólico (producción de radicales libres u otros metabolitos altamente oxidantes). El cuadro es grave y puede evolucionar hacia la atrofia amarilla aguda y muerte (si no se efectúa trasplante hepático). Generalmente (no siempre), aparece durante la primera semana de tratamiento. (29)*

### **2.3. Marco conceptual.**

**Farmacovigilancia (FV):** Es 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 de nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes".  
(30)

**Uso Racional del Medicamento.** - La OMS, en 1985, definió el uso racional del medicamento cuando "los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis

*correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad'. (31)*

***Intolerancia:*** *el diccionario médico Dorland lo define como la incapacidad para soportar; sensibilización, a un fármaco. Estado caracterizado por reaccionar a las dosis farmacológicas normales de un fármaco con síntomas de sobredosificación. (32)*

***Efectos adversos:*** *Es definido por la OMS en el informe técnico 1425, como “Cualquier efecto perjudicial o no deseado que ocurre tras la administración de una dosis medicamentosa normal utilizada en la especie humana para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad o para la modificación de una función biológica”. (33)*

***Alergia:*** *Son todas las reacciones adversas a los fármacos en que se demuestran mecanismos inmunitarios involucrados. Al añadir adjetivos como inmediata y retardada se describe el tiempo que media hasta la aparición de los síntomas, y esto suele tener relación con el tipo de mecanismo inmunitario involucrado (mediada por IgE o por linfocitos, respectivamente). Los mecanismos inmunitarios de la alergia a medicamentos son en ocasiones muy difíciles de identificar. (34)*

**Interacción:** Cuando hablamos de interacción medicamentosa nos referimos a la modificación que sufre la acción de un medicamento por la presencia simultánea de otro u otros medicamentos, sustancias fisiológicas y sustancias exógenas no medicamentosas en el organismo. (35).

**Idiosincrasia:** es una respuesta cualitativamente anormal a un fármaco, distinta de las acciones farmacológicas de mismo, en la que se involucra mecanismos genéticos relacionados con deficiencias metabólicas o enzimáticas. (36)

## **CAPÍTULO III**

### **METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **3.1. Metodología de la investigación.**

##### Tipo de investigación.

*El tipo de investigación, según el enfoque es aplicado, dado que su principal objetivo se basa en resolver problemas prácticos de los pacientes, con un margen de generalización limitado, de este modo genera aportes al conocimiento científico desde un punto de práctico.*

##### Nivel de investigación.

*El nivel de este estudio es descriptivo – correlacional, dado que se pretende identificar la magnitud con la que se presentan las variables involucradas en el problema en cuestión y además se intentará evaluar la correlación entre variables.*

##### Diseño de estudio.

*Diseño de estudio epidemiológico descriptivo longitudinal de cohortes aplicado en el I trimestre del año 2018.*

## **3.2. Población y muestra.**

### **3.2.1. Población.**

*La población objetivo estuvo constituida por los pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018.*

### **3.2.2. Muestra.**

*La muestra de estudio estuvo conformada por 122 pacientes atendidos en el Consultorio Externo de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018. Dado que la población de estudio es pequeña, se optó por conformar una muestra de carácter censal, es decir, se incluyó a los miembros de la muestra que fueron atendidos en el período de estudio que estuvieron de acuerdo con su participación.*

#### **Criterios de inclusión**

- *Pacientes que estuvieron de acuerdo con el estudio*
- *Pacientes de 18 a 65 años de edad*
- *Pacientes de ambos sexos y que estuvieron tratados con antibióticos de uso sistémico del grupo farmacológico J01 (Antibacterianos para uso sistémico).*

### **Criterios de exclusión**

- *Pacientes que no estuvieron de acuerdo con el estudio*
- *Pacientes que estuvieron tratados con antibióticos de uso no sistémico.*

### **3.3. Técnicas y procedimientos.**

#### **3.3.1 Técnicas.**

*Técnica de recolección de datos.*

*Dada las características de la población de estudio, se utilizó la técnica de muestreo no aleatorio por conveniencias, que consistió en incluir a cada uno de los pacientes a libre conveniencia, que cumplieron con los criterios de inclusión.*

#### **3.3.2. Procedimientos.**

*En primer lugar se abordó al paciente en la sala de espera antes de ingresar a la consulta médica, esto sirvió para explicarle los objetivos del estudio y para pedirle su participación voluntaria. A continuación, se le esperó a la salida del consultorio, y se tomó apuntes de la prescripción médica y del número telefónico.*

*Con estos datos, se le hizo seguimiento farmacoterapéutico vigilando la respuesta de la prescripción médica, conforme se iba monitoreando por teléfono, se iba llenando los formatos para cada uno de los pacientes. A cada uno de los pacientes*

*se le siguió durante el tiempo de la terapia ordenada por el médico.*

### **3.4 Instrumentos de recolección de datos.**

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

*El instrumento de recolección de datos se diseñó mediante la técnica de la encuesta aplicada, la cual ha sido elaborada para esta ocasión (AD HOC) y se presenta en Anexos. Se complementó la recolección de datos mediante el uso del Reporte de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (Hoja amarilla) mediante la observación directa de aspectos que servirán para evaluar las sospechas de RAM. Se consignarán las observaciones en el Algoritmo de Kach y Lasagna. (14)*

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

*Durante la entrevista telefónica no estructurada, se les realizó las siguientes preguntas:*

- ¿Después de iniciar su tratamiento ambulatorio, ha aparecido algún malestar?*
- Si apareció algún malestar ¿Se ha comunicado con su médico?*
- ¿Su médico ha ordenado suspender el medicamento?*
- ¿Cuántos días ha ordenado suspender el medicamento?*

- *Si su médico ha ordenado suspender el medicamento, ¿Ha reaparecido el malestar al tomar nuevamente el medicamento?*
- *¿Cree usted que existe otras causas que pueden ocasionar esta reacción?*
- *¿Ha tenido usted reacciones similares con el medicamento o similares en anteriores oportunidades?*

*Las preguntas por teléfono fueron formuladas de manera coloquial, recordándole que su participación era voluntaria y que podía retirarse en cualquier momento durante el seguimiento.*

### **3.5. Procesamiento y análisis de la información.**

*Se construyó una base de datos en el programa SPSS versión 23.0 para Windows. En primer lugar se realizó un análisis exploratorio de datos, a continuación se realizó una análisis univariado de las variables medidas. Se construyeron cuadros de distribución de frecuencias y se finalizó comparando proporciones según variables demográficas de los pacientes mediante la prueba Chi cuadrado para comparación de proporciones.*

*En la segunda etapa, se efectuó un análisis bivariado para verificar la asociación de las variables consideradas independientes y las RAM.*

### **3.6. Aspectos éticos.**

*La información fue recogida en estricta confidencialidad y de exclusivo manejo por el investigador.*

*Para el cumplimiento del trabajo de campo, en primer lugar, se les explicó detalladamente los objetivos del estudio, indicándole las ventajas y desventajas de realizar el estudio. En segundo lugar se les comunicó las ventajas y consecuencias de su participación y se les solicitó su participación voluntaria en el mismo. A los pacientes ambulatorios que aceptaron participar se les solicitó su firma en el formato que se adjunta en los anexos. El análisis de los datos fue de forma anónima sin distinción de personas.*

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1. Resultados del estudio.

##### 4.1.1. Descripción de la muestra de estudio.

Tabla No. 01. Distribución de la muestra según edades.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Edades	18 a 30 años	40	32,8	32,8
	31 a 45 años	44	36,1	68,9
	Mayores de 45 años	38	31,1	100,0
	Total	122	100,0	

*Fuente: Datos de la hoja de recolección de información.*

La muestra estuvo conformada en mayor proporción por pacientes de 31 a 45 años de edad.

Tabla No. 02. Distribución de la muestra según sexo.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sexo	Masculino	36	29,5	29,5
	Femenino	86	70,5	100,0
	Total	122	100,0	

*Fuente: Datos de la hoja de recolección de información.*

La muestra estuvo conformada en mayor proporción por pacientes de sexo femenino.

*Tabla No. 03. Motivo de consulta en pacientes incluidos en la muestra de estudio.*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	Enf del sistema respiratorio	48	39,3	39,3
	Enf del sistema genito-urinario	10	8,2	47,5
	Enf del oído	10	8,2	55,7
	Enfermedades infecciosas intestinales	4	3,3	59,0
	Enf endocrinas nutricionales y metabólicas	8	6,6	65,6
	Enf del sistema circulatorio	14	11,5	77,0
	Enf de la piel y tejido subcutáneo	10	8,2	85,2
	Enf del sistema digestivo	12	9,8	95,1
	Enf del sistema osteomuscular	6	4,9	100,0
	Total	122	100,0	

*Fuente: Datos de la hoja de recolección de información.*

*Las enfermedades que afectan el sistema respiratorio constituyen el 39,3% del total de pacientes incluidos en la muestra, mientras que las enfermedades del sistema osteoarticular y las enfermedades infecciosas intestinales constituyen las enfermedades menos frecuentes atendidas en consultorio de medicina interna.*

#### 4.1.2. Incidencia de RAM en la muestra de estudio.

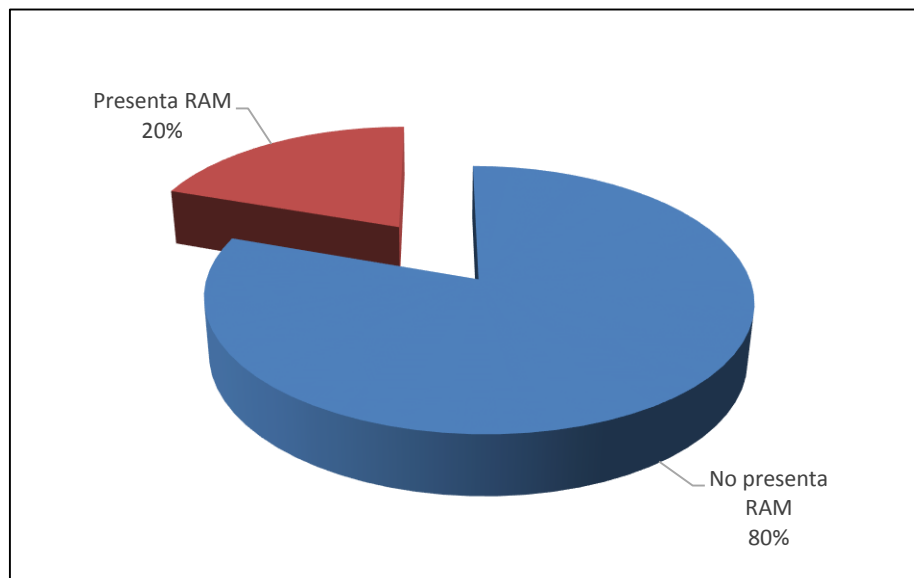
Tabla No. 04. Incidencia de RAM en la muestra de estudio.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
RAM	No presenta RAM	98	80,3	80,3
	Presenta RAM	24	19,7	100,0
	Total	122	100,0	

Fuente: Datos de la hoja de recolección de información.

La muestra global presenta una incidencia de RAM de 19,7%, es decir, casi 20 de cada 100 ancianos presentan RAM a la medicación prescrita.

Gráfico No. 01. Incidencia de RAM en la muestra de estudio.



Fuente: Datos de la hoja de recolección de información.

#### 4.1.3. Características clínicas de las RAM.

Tabla 05. Signos y síntomas de las RAM presentadas en la muestra de estudio.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Signos y síntomas	Nauseas	8	33,3	33,3
	Rash	1	4,2	37,5
	Erupciones	1	4,2	41,7
	Molestias estomacales	2	8,3	50,0
	Dolor de cabeza	1	4,2	54,2
	Fatiga	6	25,0	79,2
	Mareos	4	16,7	95,8
	Rash en los brazos.	1	4,2	100,0
	Total	24	100,0	

Fuente: Datos de la hoja de recolección de información.

La náusea es el síntoma más frecuente de las RAM (33,3%), seguido de la fatiga (25,0%) y los mareos (16,7%); mientras que las RAM que presentan menor proporción son las erupciones, dolor de cabeza y rash en los brazos y otras zonas del cuerpo.

*Tabla No. 06. Causalidad de la RAM en la muestra de estudio.*

		<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>Causalidad</i>	<i>Probada</i>	3	12,5	12,5
	<i>Probable</i>	13	54,2	66,7
	<i>Posible</i>	7	29,2	95,8
	<i>Dudosa</i>	1	4,2	100,0
	<i>Total</i>	24	100,0	

*Fuente: Datos de la hoja de recolección de información.*

*El 12,5% de las RAM fueron probadas, mientras que el 54,2% del total resultaron probables.*

*Tabla No. 07. Evolución de la RAM en la muestra de estudio.*

		<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>Evolución</i>	<i>Se desconoce</i>	6	25,0	25,0
	<i>Recuperado</i>	18	75,0	100,0
	<i>Total</i>	24	100,0	

*Fuente: Datos de la hoja de recolección de información.*

*El 75,0% de los pacientes se recuperaron de las RAM, mientras que el 25% de ellas se desconoce su evolución.*

*Tabla No. 08. Tipo de RAM según su mecanismo de producción de la RAM en la muestra de estudio.*

		<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>Tipo de RAM</i>	<i>Tipo A</i>	13	54,2	54,2
	<i>Tipo B</i>	11	45,8	100,0
	<i>Total</i>	24	100,0	

*Fuente: Datos de la hoja de recolección de información.*

*Los pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna presentan en mayor proporción RAM de tipo A.*

#### 4.1.4. Factores socio-demográficos asociados a las RAM.

Tabla No. 09. La edad y su relación con las RAM en la muestra de estudio.

		RAM		Total	
		Presenta RAM	No presenta RAM		
Edades	18 a 30 años	f	10	30	40
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	31 a 45 años	f	4	40	44
		%	9,1%	90,9%	100,0%
	Mayores de 45 años	f	10	28	38
		%	26,3%	73,7%	100,0%
Total		f	24	98	122
		%	19,7%	80,3%	100,0%

Fuente: Datos de la hoja de recolección de información. ( $p= 0,086$ )

Los pacientes mayores de 45 años o más presentan mayor prevalencia de RAM, mientras que los pacientes de 31 a 45 años presentan menor proporción de RAM en la muestra de estudio. La diferencia de estas proporciones no es estadísticamente significativa, es decir, no hay asociación entre estas variables.

Tabla No. 10. El sexo y su relación con las RAM en la muestra de estudio.

Sexo			RAM		Total
			Presenta RAM	No presenta RAM	
Femenino	f		20	66	86
	%		23,3%	76,7%	100,0%
	f	Masculino	4	32	36
	%		11,1%	88,9%	100,0%
Total	f		24	98	122
	%		19,7%	80,3%	100,0%

Fuente: Datos de la hoja de recolección de información. ( $p= 0,124$ )

Los pacientes de sexo femenino presentan mayor proporción de RAM que los varones. El p-valor de la prueba chi cuadrado indica que la diferencia no es estadística significativa entre estas proporciones, es decir, no hay asociación entre estas variables.

#### 4.1.5. Factores clínicos asociados a las RAM.

Tabla No. 11. El número de medicamentos y su relación con las RAM en la muestra de estudio.

			RAM		Total
			Presenta	No presenta	
			RAM	RAM	
Número de medicamentos	Un medicamento	f	2	6	8
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	Dos medicamentos	f	12	68	80
		%	15,0%	85,0%	100,0%
	Tres medicamentos	f	10	24	34
		%	29,4%	70,6%	100,0%
Total	f	24	98	122	
	%	19,7%	80,3%	100,0%	

Fuente: Datos de la hoja de recolección de información. ( $p=0,193$ )

Los pacientes prescritos con tres medicamentos en sus recetas son los que presentan mayor proporción de RAM, mientras que los pacientes que presentan dos medicamentos presentan menor proporción de RAM después del inicio de la terapia. El p-valor de la prueba chi cuadrado indica que no hay diferencia estadísticamente significativa entre las proporciones, es decir, no hay asociación entre estas variables.

Tabla 12. Número de antibióticos y su relación con las RAM en la muestra de estudio.

		RAM		Total	
		Presenta RAM	No presenta RAM		
Número de antibióticos	1	F	17	86	103
		%	16,5%	83,5%	100,0%
	2	F	7	12	19
		%	36,8%	63,2%	100,0%
Total		F	24	98	122
		%	19,7%	80,3%	100,0%

Fuente: Datos de la hoja de recolección de información. ( $p=0,040$ )

Los pacientes tratados con dos antibióticos en su prescripción presentan mayor proporción de RAM, mientras que los pacientes que fueron prescritos con un antibiótico presentan menor proporción de RAM. La diferencia es estadísticamente significativa, es decir, no hay asociación entre estas variables.

Tabla 13. La polifarmacia y su relación con las RAM en la muestra de estudio.

			RAM		Total
			Presenta RAM	No presenta RAM	
Polifarmacia	Presenta	f	12	24	36
		%	33,3%	66,7%	100,0%
	No presenta	f	12	74	86
		%	14,0%	86,0%	100,0%
Total	f	24	98	122	
	%	19,7%	80,3%	100,0%	

Fuente: Datos de la hoja de recolección de información. ( $p=0,014$ )

Los pacientes que presentan polifarmacia presentan mayor proporción de presencia de RAM. La diferencia es estadísticamente significativa, es decir, existe asociación entre la polifarmacia y la presencia de RAM.

Tabla 14. Presencia de patologías y su relación con las RAM.

			RAM		Total
			Presenta RAM	No presenta RAM	
Patologías	Presenta	f	12	22	34
		%	35,3%	64,7%	100,0%
	No presenta	f	12	76	88
		%	13,6%	86,4%	100,0%
Total	f	24	98	122	
	%	19,7%	80,3%	100,0%	

Fuente: Datos de la hoja de recolección de información. ( $p= 0,007$ )

Los pacientes que presentan polipatología presentan mayor proporción de presencia de RAM. La diferencia es estadísticamente significativa, es decir, existe asociación entre la polipatología y la presencia de RAM.

## **4.2. Discusión**

*En este estudio se logró conformar una muestra de 122 pacientes que participaron voluntariamente en el estudio, esta muestra se conforma mayormente por pacientes atendidos en el Consultorio Externo de Medicina Interna con edades de 31 a 45 años de edad, de sexo femenino, y cuyo motivo de consulta más frecuente fueron las enfermedades respiratorias, dada la estación temporal más acentuada en los últimos años, seguida de las enfermedades del sistema circulatorio.*

*Se halló una incidencia de RAM de 19,7% (ver tabla 4), es decir, casi 20 de cada 100 pacientes atendidos en este Servicio presentan una RAM, este resultados hallado es menor que el referido por Becerril quien halló una incidencia de RAM igual a 24,69% en población hospitalaria, y significativamente menor que el publicado por Rangel et al. (2) quien halló un incidencia de 31,34% en población similar. A nivel nacional, Dávila (9) halló una incidencia de RAM de 14, 59%, muy baja en relación con la hallada en este estudio, probablemente debido a que la muestra fue de pacientes hospitalizados, asimismo, Peña (10) halló una incidencia de RAM en población hospitalizada de 7,75% en población de pacientes hospitalizados.*

*Los signos y síntomas más frecuentes observados en la muestra fueron las náuseas, las fatigas y los mareos (ver tabla 5). Se halló un*

*porcentaje de 54,4% de RAM probables (ver tabla 6), este resultado es menor que el referido por Alonso et al. (4) que obtuvo 73,5 % de RAM que fueron probables; asimismo en el contexto nacional Dávila C. (8) halló que las RAM son probables en un 55,36 %.*

*Las RAM presentadas en la muestra de estudio fueron de evolución desconocida en un 25%, el 75% de ellas fueron evolucionando favorablemente (ver tabla 7).*

*Los pacientes atendidos mayores de 45 años de edad, presentaron mayor incidencia de RAM (ver tabla 9), en población nacional, Dávila C. (9) halló mayor afectación por RAM en pacientes de 25 a 29 años de edad. Los pacientes con edades de 31 a 45 años presentaron menor proporción de RAM en la muestra de estudio.*

*Los pacientes de sexo femenino presentan mayor incidencia (23,3%) de RAM que los varones (ver tabla 10), sin embargo la diferencia no es estadísticamente significativa entre estas proporciones, esta cifra es diferente a la hallada por Rangel et al. (2) quien refiere haber encontrado mayor incidencia en pacientes de sexo masculino, asimismo, Alonso et al. (5) halló mayor incidencia de RAM en mujeres.*

*En el contexto nacional estos resultados son coincidentes con los resultados hallados por Dávila C. (9) quien halló mayor predominio de RAM en mujeres.*

*Los pacientes tratados con tres medicamentos presentan mayor incidencia de RAM en este estudio, sin embargo la diferencia no es estadísticamente significativa, asimismo, se halló mayor incidencia en pacientes con dos antibióticos ordenados en su prescripción médica (ver tabla 11). Finalmente se halló asociación entre la polifarmacia y polipatología observada en los pacientes y la presencia de RAM en la muestra de estudio, este estudio coincide con el Luis (10) realizado en población peruana, quien determinó que la polifarmacia y las RAM se encuentran asociados de forma estadísticamente significativa, con un porcentaje de 73,2 %.*

## **CONCLUSIONES**

1. *La incidencia de RAM en la muestra general es de 19,7%, es decir, 20 de cada 100 pacientes presentan RAM.*
2. *Según el algoritmo de Karch y Lasagna, El 12,5% de las RAM observadas fueron probadas, el 54,2% fueron probable, solo el 4,2% de ellas fueron dudosas. La evolución de las RAM fue favorable hasta la recuperación total en un 75% del total de las RAM. Los signos y síntomas más frecuentes fueron las náuseas, la fatiga y los mareos.*
3. *La edad y el sexo no presentaron asociación con la presencia de RAM.*
4. *La polifarmacia y la polipatología presentaron asociación con las RAM. El número de medicamentos prescritos, el número de antibióticos prescritos no presentaron asociación con las RAM en la muestra de estudio.*

## **RECOMENDACIONES**

1. *Recomendar a las autoridades de nuestra facultad establecer el estudio de utilización de los medicamentos como línea de investigación formal a fin de fortalecer el rol del químico farmacéutico como responsable principal del medicamento en todos sus niveles.*
2. *Desarrollar campañas de proyección a la comunidad por parte de la Universidad con participación activa de los alumnos de nuestra facultad para promocionar el uso racional del medicamento en nuestra región mediante el desarrollo de talleres permanentes en las comunidades de nuestra región, cumpliendo así con uno de los objetivos principales de la universidad en la sociedad.*
3. *Recomendar a las autoridades de nuestra Facultad, publicar los resultados de los estudios de utilización de medicamentos para una mejor orientación de los programas de promoción del uso racional de los medicamentos dirigidos al público consumidor de nuestra región.*

## **FUENTES DE INFORMACIÓN**

1. *OMS. International Monitoring of adverse Reactions to drugs adverse reaction terminology. Uppsala. Sweden. September. 1989.*
2. *Rangel C, Rojas S, López M, Caviedes G. Prevalencia y factores asociados a la presencia de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes tratados por medicina interna en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Ver. Méd. Risaralda. 2016; 22 (2): 87-90.*
3. *Unfried E. Reacciones adversas a medicamentos como causa de consulta en el Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios. Revista Médica de la Universidad de Costa Rica. Volumen 2, número 1, artículo 5, marzo 2008*
4. *Alonso I, Jiménez G, Broche L, Lara C, García A. Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de farmacovigilancia, 2003 – 2012. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2013; 29(3): 312 – 327.*
5. *Becerril M, Aranda A, Moreno J. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. Rev Alergia Mex. 2011; 58(4): 179 – 184.*

6. *Calderón C, Orozco J. Ocurrencia de efectos adversos a medicamentos en el Centro de Atención Ambulatoria Central de la ESSE Luis Carlos Sarmiento de Bogotá, Colombia. Revista de los estudiantes de medicina de la Universidad Industrial de Santander. 2009; 22: 120-7.*
7. *Calderón C, Orozco J. Reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta en un Servicio de Atención Prioritaria. Rev Salud Pública. 2008; 10(2): 315 – 322.*
8. *Dávila C, Estrada R. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en la División de Medicina del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú “Luis N. Sáenz”. [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico] [Lima]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2014 [Citado 10 de Agosto del 2018]. Recuperado a partir de:  
<http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/3622>*
9. *Peña N, Echevarria V. Incidencia de reacciones adversas em pacientes hospitalizados de servicios de emergência del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Essalud: enero – marzo 2003. [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. [Lima]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2004 [Citado 10 de Agosto del 2018]. Recuperado a partir de:  
<http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/3340>*

10. *Luis, L. Relación entre polifarmacia y reacciones adversas medicamentosas corazón y vascular periférica, del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud. [Tesis para en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, optar al título profesional de químico farmacéutico]. [Lima]. Universidad Privada Norbert Wiener 2014.*
11. *Bendezú A, Camargo I. Evaluación de las reacciones adversas al ciprofloxacino en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Essalud Augusto Hernández Mendoza de Ica. [Tesis para optar el Título profesional de Químico Farmacéutico]. [Ica]. Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica, 2012.*
12. *Jimenez O. Análisis de la incidencia, características e implicaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. [Tesis Doctoral]. [Zaragoza]. Universidad de Zaragoza, 2014. Recuperado de:  
<https://zaguan.unizar.es/record/13850/files/TESIS-2014-043.pdf>*
13. *Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. Em: DM Davis (eds.) Textbook of adverse drug reactions. 4th edit. Oxford University press. 1991: 16-38.*
14. *Algoritmo de Karch-Lasagna modificado. Sistema Español de*

*Farmacovigilancia. Manual de codificación, 1996.*

15. *Valsecia M. Farmacovigilancia y Mecanismo de Reacciones Adversas a Medicamentos: Editorial Limusa. Buenos Aires. 1999. p. 137, 146.*
16. *Vargas C, Balaguer G. Interacciones medicamentosas. Medicine. 1999; 7: 130 – 5.*
17. *Castro I, Napal V. Farmacovigilancia. 2da edición. Editorial EMISA. Madrid. 1992: p. 601 – 34.*
18. *Ministerio de Salud del Perú. Resolución Directoral N° 1308-2005-DG-DIGEMID. Guía para la Farmacovigilancia Intensiva de los medicamentos estratégicos. Lima 2005.*
19. *Verbloet D, Durham S. Adverse Reaction to Drugs. British Medical Journal. London. 1998; 316: 1511-4.*
20. *Kleinbaum D, Kupper L, Morgenstern H. Epidemiologic Research Principles and Quantitative Methods. Ed. John Wiley&Sons. USA 1982.*
21. *Waller P, Lee E. Responding to drug safety Issues: Pharmaco epidemiology. Drug Safety 1999, 8: 535-52.*
22. *Martin M, Gudiol F. Antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Enferm Infecc Microbiol Clin [serie en Internet] 2003 [citada 2008 Setiembre 30]; 21*

(1); [alrededor de 7 pantallas]. Disponible en:

[http://external.elsevier.es/espacioformacion/eimc/eimc\\_docs/28v21n01a13042137pdf001.pdf](http://external.elsevier.es/espacioformacion/eimc/eimc_docs/28v21n01a13042137pdf001.pdf)

23. Sádaba D, Azanza J, García E. Glucopéptidos: Vancomicina y teicoplanina. *Medicine [serie en Internet]* 1998 [citada 2008 Setiembre 30]; 7 (72); [alrededor de 7 pantallas]. Disponible en:  
<http://www.sepeap.es/libros/MEDICINE98/Artikulu/m7203.pdf>
24. Mediavilla A. y García-Lobo J. Antibióticos aminoglucósidos. En: Flores J. *Farmacología humana*. España: Masson S.A.; 2014. p. 990-999.
25. Sanchez L, Saenz E, Pancorbo J et al. Antibióticos sistémicos en dermatología: Primera parte: B - lactámicos – Carbapenems - Aminoglucósidos - Macrólidos. *Dermatol. Perú [serie en Internet]* 2004 [citada 2008 Setiembre 30]; 14 (1); [alrededor de 14 pantallas].  
Disponible  
<http://www.scielo.org.pe/pdf/dp/v14n1/a02v14n1.pdf>
26. Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffman B. *Farmacología integrada*. Madrid: Hacourt Brace de España S. A.; 1998.
27. Gundian J, Barreto J, Rodriguez M, Pino P, Lim N. Macrólidos. *ACTA MÉDICA [Serie en Internet]*. 1998 [citada 2009 Agosto 10]; 8(1)

[Alrededor de 5 pantallas]: Disponible en:

[http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8\\_1\\_98/act10198.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act10198.pdf)

28. *González H, Meza A, Y Olivas D. Utilización del Cloranfenicol en pacientes pediátricos ingresados a la sala de infectología del HEODRA. [Monografía para optar al título de Licenciado Químico Farmacéutico]. [León]. Universidad Nacional Autónoma De Nicaragua Unan-León, 2013.*
  
29. *Vives E, Ventriglia M, Medvedovsky D, Rothlin R. Quimioterápicos inhibidores de la síntesis de ácido tetrahidrofólico. Farmacología II; 2004.*  
  
<http://ehuertasbaires.googlepages.com/inhibidoresdelTHF.pdf>
  
30. *Organización Mundial de la Salud. La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos, Perspectivas de la OMS sobre medicamentos. Ginebra; 2004:1-6. [Monografía en Línea*
  
31. *Organización Mundial de la Salud, (2006) Uso Racional de los Medicamentos: Progresos realizados en la Aplicación de la Estrategia Farmacéutica De La OMS, Informe de la Secretaría, EB 118/6, 11 de mayo de 2006, [http:// www. who.int](http://www.who.int)*
  
32. *Ferrero M. Diccionario médico de bolsillo Dorland. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana de espana: 2010. 415 p.*

33. *M. Antonieta Guzman, Jessica Salinas L, Paola Toche P, Alejandro Afani S. infectologia al día: alergia a beta-lactámicos. Ver Chil 2004; 21 (4): 285-298.*
34. *Johansson SG1, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. (2004 May). Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol*
35. *Sellers, E. M. & M.K. Romach (1998) "Drug interactions", em "Principles of Medical Pharmacology" (H. Kalan, ed.) 6ª ed., Estados Unidos, págs. 801-10.*
36. *Barranco P, López MC. General epidemiological aspects of allergic drug reactions.clin Exp Allergy. 1998; 29 (suppl.4):61\_62.*

## Anexo 1

### Matriz de consistencia

**Título:** Identificar la incidencia, las características clínicas y los factores socio-demográficos que están asociados a la presencia de sospechas de reacciones adversas a los antibióticos utilizados en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018.

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPOTESIS	VARIABLES	INSTRUMENTO
<p><b>Problema general</b> ¿Cuál será la incidencia, las características clínicas y los factores socio-demográficos que están asociados a las reacciones adversas a los antibióticos utilizados en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018?</p>	<p><b>Objetivo general</b> Determinar la incidencia, las características clínicas y los factores socio-demográficos que están asociados a la presencia de reacciones adversas a los antibióticos utilizados en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018.</p>	<p><b>Hipótesis general</b> No aplica.</p>	<p><b>Variables independientes</b></p> <p><b>Factores demográficos</b> Edad Sexo</p> <p><b>Factores clínicos</b> Número de medicamentos prescritos Número de antibióticos en la receta Presencia de polipatología Presencia de polifarmacia</p>	
<p><b>Problema específico 1</b> ¿Cuál será la incidencia de reacciones adversas a los fármacos utilizados en pacientes atendidos en la muestra de estudio?</p>	<p><b>Objetivo específico 1</b> Determinar la incidencia de reacciones adversas a los fármacos utilizados en pacientes atendidos en la muestra de estudio.</p>	<p><b>Hipótesis específica 1</b> Para el objetivo específico 1, no aplica</p>	<p><b>Variable dependiente</b> Reacciones adversas</p>	<p>Hoja de recolección de datos. Algoritmo de Karch y Lasagna</p>
<p><b>Problema específico 2</b> ¿Cuáles serán las características de las reacciones adversas a los antibióticos en la muestra de estudio?</p>	<p><b>Objetivo específico 2</b> ¿Cuáles serán las características de las reacciones adversas a los antibióticos en la muestra de estudio?</p>	<p><b>Hipótesis específica 2</b> Para el objetivo específico 1, no aplica</p>		
<p><b>Problema específico 3</b> ¿Cuáles serán los factores socio-demográficos y clínicos que están asociados a la presencia de reacciones adversas a los antibióticos utilizados en la muestra de estudio?</p>	<p><b>Objetivo específico 3</b> Determinar los factores socio-demográficos y clínicos que están asociados a la presencia de reacciones adversas a los antibióticos utilizados en la muestra de estudio.</p>	<p><b>Hipótesis específica 3</b> Los factores socio-demográficos y clínicos están asociados a la presencia de reacciones adversas a los antibióticos utilizados en la muestra de estudio.</p>		

Anexo 2

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**Datos generales**

Fecha de inicio del tratamiento: \_\_\_\_\_ Telf. \_\_\_\_\_

Edad : \_\_\_\_\_

Sexo :                      Masculino \_\_\_\_                      Femenino \_\_\_\_

**Factores clínicos asociados a la RAM**

Tipo de diagnóstico \_\_\_\_\_

Número de medicamentos prescritos \_\_\_\_\_

Número de antibióticos en la receta \_\_\_\_\_

Presencia de polipatología                      Presenta \_\_\_\_    No presenta \_\_\_\_

**Características de las Reacciones adversas medicamentosas**

Signos y síntomas de la RAM \_\_\_\_\_

Tipo de RAM según su mecanismo de producción

Tipo A \_\_\_\_                      Tipo B \_\_\_\_                      Tipo C \_\_\_\_                      Tipo D \_\_\_\_

Causalidad de la RAM

Probada \_\_\_\_                      Probable \_\_\_\_                      Posible \_\_\_\_                      Dudosa \_\_\_\_

Evolución de la RAM

Se recuperó \_\_\_\_                      Se desconoce \_\_\_\_                      Continúa \_\_\_\_

Tipo de medicamentos \_\_\_\_\_

Número de medicamentos \_\_\_\_\_

Número de antibióticos \_\_\_\_\_

### **Anexo 3**

UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA DE ICA  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

*Objetivo: Determinar la identificar la incidencia, las características clínicas y los factores socio-demográficos que están asociados a la presencia de reacciones adversas a los antibióticos utilizados en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica en el I Trimestre del año 2018.*

### **DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, ....., de ..... años de edad y con DNI n° ....., manifiesto que he sido informado/a sobre los beneficios y perjuicios que podría suponer la aplicación de una **HOJA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN** para cumplir los objetivos del Proyecto de Investigación cuyo objetivo me han explicado detalladamente.

He sido también informado de que no necesitan mis personales, solo mi primer nombre que será protegido e incluido en un fichero que deberá estar custodiado por los investigadores.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que esta aplicación tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

\_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_ del 2018

## Anexo 4

### Operacionalización de variables

<b>Variable</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Sub-variables</b>	<b>Variables según su función</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categorización</b>
<i>Factores de riesgo</i>	<i>Factores socio-demográficos</i>	<i>Edad</i>	<i>Independiente</i>	<i>Categórica Nominal</i>	1= >45 años 2= < 45 años
		<i>Sexo</i>	<i>Independiente</i>	<i>Categórica Nominal</i>	1= Masculino 0= Femenino
	<i>Factores clínicos</i>	<i>Número de medicamentos prescritos</i>	<i>Independiente</i>	<i>Categórica Nominal</i>	<i>Cualitativa Nominal</i>
		<i>Número de antibióticos prescritos</i>	<i>Independiente</i>	<i>Categórica Nominal</i>	<i>Cualitativa Nominal</i>
		<i>Presencia de polipatología</i>	<i>Independiente</i>	<i>Categórica Nominal</i>	1= Si presenta 2= No presenta
		<i>Presencia de polifarmacia</i>	<i>Independiente</i>	<i>Categórica Nominal</i>	1= Si presenta 2= No presenta
<i>Características clínicas</i>	<i>Unidimensional</i>	<i>Signos y síntomas de las RAM</i>	<i>Descriptiva</i>	<i>Categórica Nominal</i>	1= Nauseas 2= Rash 3= Erupciones 4= Erupciones 5= Molestias estomacales 6= Dolor de cabeza 7= Fatiga 8= Mareos 9= Rash en los brazos
		<i>Causalidad</i>	<i>Descriptiva</i>	<i>Categórica Nominal</i>	1= Probada 2= Probable 3= Posible 4= Dudosa
		<i>Evolución de la RAM</i>	<i>Descriptiva</i>	<i>Categórica Nominal</i>	1= Se desconoce 2= Recuperado
		<i>Tipo de RAM</i>	<i>Descriptiva</i>	<i>Categórica Nominal</i>	1= Tipo A 2= Tipo B
<i>RAM</i>	<i>Unidimensional</i>	<i>Unidimensional</i>	<i>Dependiente</i>	<i>Categórica</i>	1= Si presenta 2= No presenta

*Nota. Los datos se recolectarán mediante la hoja de recolección de información.*

Anexo 05

**ALGORITMO DE CAUSALIDAD DE KARCH Y LASAGNA  
MODIFICADO POR NARANJO Y COLABORADORES**

<b>ITEMS</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>No sabe</b>	<b>Puntaje</b>
1. Hay informes previos concluyentes sobre la RAM	+1	0	0	
2. El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso	+2	-1	0	
3. La RAM mejoró al suspender o al administrar el medicamento sospechoso	+1	0	0	
4. La RAM reapareció al re-administrar el medicamento	+2	-1	0	
5. Existen causas alternativas que pueden causar esta reacción	-1	+2	0	
6. Ocurrió la RAM después de administrar el placebo	-1	+1	0	
7. Se detectó la droga en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas	+1	0	0	
8. La RAM fue más severa con más dosis o menos severa al disminuir la dosis	+1	0	0	
9. Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado	+1	0	0	
10. La RAM fue confirmada mediante alguna evidencia objetiva	+1	0	0	

Puntuación

Probada : Mayor o igual a 9 puntos

Probable : De 5 a 8 puntos

Posible : 1 a 4 puntos

Dudosa : 0 puntos