

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA**  
**RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**CARRERA QUÍMICA FARMACÉUTICA**  
**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO**  
**DE LICENCIADAS EN QUÍMICA FARMACÉUTICA.**



**TÍTULO:** Evaluación de las Reacciones Adversas Medicamentosas mediante farmacovigilancia en pacientes ingresados en las salas de Cirugía y Ortopedia del Hospital Regional Santiago de Jinotepe Octubre-Noviembre 2016.

Autoras:

Bra. Ixis Marbelly López Martínez

Bra. Ixcel del Carmen Vallejos Altamirano

Tutora: M.Sc. Yanett C. Mora Vargas

Managua, Mayo 2017

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo de seminario primeramente a Dios, pues no caería una sola hoja de los árboles si no fuese por su gracia y voluntad, por ayudarme a sobrellevar el día a día, lograr vencer las adversidades y permitirme alcanzar todas las metas propuestas.

A mi madre Magda Martínez, la sal y luz de mi mundo; mi gran ejemplo de superación, por el sacrificio, soporte, consejos y cariño.

A mis hermanos, sobrinas, demás familiares y amigos que de forma directa o indirecta se convierten en gran apoyo.

**Ixis Marbelly López Martínez.**

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a:

Dios por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, por haber puesto en mi camino aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y su infinita misericordia y amor.

Mis padres por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por ser ejemplos de perseverancia y constancia y que me han infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante, por su apoyo incondicional y por su amor.

Todos aquellos familiares y amigos que participaron directa o indirectamente en la elaboración de este trabajo.

**Ixcel del Carmen Vallejos Altamirano.**

## AGRADECIMIENTOS

A **Dios** porque nos ha dado la fortaleza y el espíritu para seguir adelante sin desfallecer a pesar de todos los tropiezos y dificultades que hemos tenido y hemos enfrentado.

A **nuestros padres** por apoyarnos, brindarnos su cariño y motivarnos siempre a luchar por nuestros ideales.

A la **M.Sc. Yanett C. Mora Vargas**, nuestro más sincero agradecimiento por su constante apoyo y dedicación que nos guio para lograr nuestros objetivos planteados y nos brindó parte de su valioso tiempo convirtiéndose en una persona muy apreciada por nosotras.

No podemos dejar de agradecer a todos los profesores de la Universidad que nos acompañaron en nuestro crecimiento como personas, estudiantes y profesionales, entregándonos dedicación y esfuerzo para convertirnos en personas preparadas en nuestro porvenir.

Por último, les agradecemos a todas las personas que intervinieron en nuestro crecimiento como personas inculcando responsabilidad y valores, gracias por acompañarnos en nuestras diferentes etapas y por consolidar nuestra meta de lograr realizar este seminario de graduación.

## CARTA DEL TUTOR

La presente investigación se desarrolló en la modalidad de **Seminario de Graduación** para optar al título de licenciadas en Química Farmacéutica. El estudio alcanza la detección, evaluación y causalidad de las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs), mediante la implementación de farmacovigilancia en pacientes ingresados en las áreas de cirugía y ortopedia del Hospital Regional Santiago de Jinotepe; proporcionando datos confiable a la dirección del hospital para la toma de decisiones en cuanto a la terapia medicamentosas de los pacientes.

Es meritorio reconocer el esfuerzo de las autoras las cuales demostraron ética, profesionalismo y entereza en el desarrollo de la investigación concluyendo satisfactoriamente.

Atentamente

---

MSc .Yanett C. Mora Vargas

## RESUMEN

El presente estudio tiene como objeto evaluar mediante farmacovigilancia, las Reacciones Adversas Medicamentosas en pacientes ingresados en las salas de Cirugía y Ortopedia del Hospital Regional Santiago de Jinotepe, Octubre-Noviembre 2016. Es un estudio de tipo descriptivo, prospectivo y de corte longitudinal, se ubica dentro de la línea de investigación de Farmacovigilancia.

La muestra seleccionada no probabilísticamente está conformada por 22 pacientes que presentan algún signo o síntoma por la ingesta de un medicamento, de los cuales 12 pertenecen a las áreas de Cirugía y Ortopedia de varones y 10 a las áreas de Cirugía y Ortopedia de mujeres.

Se aplica el método inductivo, porque se verifican los datos de los pacientes mediante expedientes clínicos facilitados por el personal médico del Hospital Regional Santiago de Jinotepe, de los cuales se hacen observaciones, se registran los hechos y se analizan los resultados.

Como resultados se obtuvo que de los 22 pacientes (100%) el mayor porcentaje con sospecha de RAM se encuentran entre las edades de 31-60 años, en mayor proporción el sexo masculino con 9 pacientes (40.91%), el grupo farmacológico que presentó un mayor porcentaje de sospecha de RAM son los antimicrobianos en 10 pacientes (45.45%), destacándose la Ceftriaxona 1 g IV.

En relación al tratamiento aplicado por el personal médico para el manejo del paciente con sospecha de RAM al 45.45 % de los pacientes no se registra acción tomada por parte del personal médico, la imputabilidad de las reacciones adversas aplicando el Algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo, da como resultado reacciones adversas medicamentosas probables 18.2 % y posibles 81.8 %. Según la severidad de las reacciones son más frecuentes las leves 72.7% y predomina la cefalea en 5 pacientes y mareos en 4 pacientes.

Palabras claves: Farmacovigilancia, Reacción adversa, Imputabilidad.

## ÍNDICE

### **CAPÍTULO I: ASPECTOS GENERALES**

1.1.	Introducción.....	1
1.2.	Objetivos .....	2
1.3.	Planteamiento del problema.....	3
1.4.	Justificación.....	4
1.5.	Antecedentes .....	5

### **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

2.1.	Farmacovigilancia (FV) .....	7
2.1.1.	Objetivos de la farmacovigilancia .....	7
2.2.	Reacción adversa a medicamentos .....	8
2.2.1.	Clasificación de reacciones adversas medicamentosas (RAM) según su Intensidad.....	8
2.2.2.	Factores asociados a la aparición de reacciones adversas .....	9
2.3.	Sistema nacional de farmacovigilancia en Nicaragua .....	12
2.3.1.	Notificación de reacciones adversas a medicamentos y demás insumos médicos.....	13
2.3.2.	Normativa 063: “Norma y Guía para la Notificación Obligatoria de Reacciones Adversas asociadas a Insumos Médicos”.....	13
2.4.	Reacciones adversas medicamentosas por grupos farmacológicos.....	14
2.4.1.	Antimicrobianos.....	14
2.4.2.	Gastroenterología .....	18
2.4.3.	Neurología.....	18
2.4.4.	Cardiovascular .....	18
2.4.5.	Nefrología y Urología .....	19
2.5.	Imputabilidad de reacciones adversas .....	19

2.5.1.	Diagnóstico de imputabilidad .....	19
2.5.2.	Factores necesarios para el estudio de causalidad .....	21
2.6.	Algoritmo de Karch Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores....	21
2.6.1.	Desarrollo del Algoritmo de Karch Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores.....	22
2.6.2.	Categorías de causalidad.....	23

### **CAPÍTULO III: PREGUNTAS DIRECTRICES**

3.1.	Preguntas directrices.....	25
------	----------------------------	----

### **CAPÍTULO IV: DISEÑO METODOLÓGICO**

4.1.	Descripción del ámbito de estudio .....	26
4.2.	Tipo de estudio.....	26
4.3.	Población y muestra.....	26
4.3.1.	Población .....	26
4.3.2.	Muestra .....	27
4.3.2.1.	Criterios de inclusión.....	27
4.3.2.2.	Criterios de exclusión.....	27
4.4.	Variables y operacionalización.....	27
4.4.1.	Variables independientes .....	27
4.4.2.	Variables dependientes.....	27
4.4.3.	Operacionalización de las variables .....	28
4.5.	Material y método.....	30
4.5.1.	Materiales para recolectar la información.....	30
4.5.2.	Materiales para procesar la información .....	30
4.5.3.	Método .....	30



**CAPÍTULO V: ORGANIZACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS**

5.1. Análisis y discusión de resultados.....31

**CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES**

6.1. Conclusiones.....43

**CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES**

7.1. Recomendaciones.....44

**BIBLIOGRAFÍA** ..... 45

**ANEXOS**



# CAPÍTULO I

## Aspectos Generales



## 1.1. INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia tiene como finalidad identificar y valorar los efectos del uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos. La autorización de un medicamento solo significa que su eficacia está bien documentada y que los efectos adversos detectados hasta ese momento resultan aceptables, de ahí la necesidad de que una vez introducido el medicamento al mercado se establezca un sistema de vigilancia especial destinados a detectar de manera oportuna reacciones adversas graves y de esta manera limitar daños a la población.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2001 creó a nivel internacional, el programa de farmacovigilancia que en un inicio fue definido como la “notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas de los medicamentos que se surten con o sin receta”. El sistema de farmacovigilancia que se está implementando en Nicaragua es el Sistema de Notificación Obligatorias de Reacciones Adversas a Medicamentos y Otros Insumos Médicos a cargo del Ministerio de Salud.

En la presente investigación se pretende realizar farmacovigilancia en las salas de cirugía y ortopedia del Hospital Regional Santiago de Jinotepe considerando estas áreas como las de mayor permanencia de los pacientes, además de la polimedición que estos puedan recibir de este modo detectar reacciones adversas frecuentes o nuevas.

Por lo tanto se ha planteado como objeto de investigación evaluar las reacciones adversas medicamentosas mediante farmacovigilancia en pacientes ingresados en las salas de cirugía y ortopedia del Hospital Regional Santiago de Jinotepe, Octubre- Noviembre 2016.

## **1.2. OBJETIVOS**

### **1.2.1. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar las reacciones adversas medicamentosas mediante farmacovigilancia en pacientes ingresados en las salas de cirugía y ortopedia del Hospital Regional Santiago de Jinotepe, Octubre-Noviembre 2016.

### **1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Caracterizar por edad y sexo a los pacientes seleccionados para el estudio.
2. Identificar los medicamentos causantes de sospecha de reacciones adversas medicamentosas.
3. Enunciar el manejo de los pacientes con sospechas de reacción adversa medicamentosa.
4. Aplicar el algoritmo de Karch Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores para evaluar la imputabilidad de las sospechas de reacción adversa medicamentosa.
5. Clasificar las reacciones adversas medicamentosas identificadas según la intensidad.

### 1.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

“Los medicamentos son venenos útiles”. De esta manera tan simple como efectiva describe el farmacólogo inglés James W. Black, premio Nobel de medicina (1988), las dos caras indivisibles de todos los medicamentos: capaces de aliviar enfermedades, pero también de causar daño si concurren circunstancias que lo favorezcan. Esta es la razón de ser de la farmacovigilancia a través de ella y mediante el estudio del uso y efectos de los medicamentos en los pacientes, se generan señales sobre las posibles reacciones adversas medicamentosas (RAMs). (Narváez, y otros, 2005, pág. 1).

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia. (OMS, 2004, pág. 1)

En el Hospital Regional Santiago de Jinotepe se cuenta con salas de cirugía y ortopedia en las que se realizan procedimientos especiales para tratar distintas patologías, en estas áreas los pacientes en ocasiones utilizan uno o más fármacos simultáneamente (pacientes polifármacos) por lo que vemos la necesidad de realizar farmacovigilancia

Se considera esta una oportunidad de aportar información reciente al sistema de farmacovigilancia existente en el hospital, datos y cifras acerca de las probables reacciones adversas que manifiesten los pacientes ingresados en el las salas de cirugía y ortopedia, considerando estas áreas por sus características las idóneas para la realización del estudio.

Por consiguiente se plantea el problema de investigación en la siguiente pregunta:

¿Cuáles de los signos o síntomas que presentan los pacientes ingresados en las salas de cirugía y ortopedia del Hospital Regional Santiago de Jinotepe Octubre- Noviembre 2016 son RAM?

## 1.4. JUSTIFICACIÓN

En el año 2006 se trabajó en una propuesta de sistema nacional de farmacovigilancia, cuyo pilar fundamental era la notificación espontánea de reacciones adversas. Esta propuesta fue actualizada a inicios del 2009, con lo que se planteó la necesidad de elaborar una norma y una guía de notificación de reacciones adversas para que el personal de salud, en primer lugar se sensibilice con la importancia de la farmacovigilancia y en segundo lugar se familiarice con los pasos de la notificación.

En el año 2011 el MINSA publicó la Normativa 063 “Norma y Guía para la Notificación obligatoria de Reacciones Adversas Asociadas a Insumos Médicos” desafortunadamente a pesar de la existencia de esta normativa la farmacovigilancia es una actividad pendiente de desarrollarse en Nicaragua. (MINSA, 2011, pág. 13)

Realizar farmacovigilancia en estas salas va a proporcionar información sobre las reacciones adversas de mayor incidencia, cuál es el medicamento que lo causa y los factores que inciden en la aparición, como resultado el personal de salud tendrá un mayor conocimiento de las reacciones adversas que son más frecuentes en cada esquema de tratamiento, esto generará una atención más rápida y eficiente, disminuyendo costos económicos a la institución y al paciente.

De tal manera que la finalidad de este trabajo es realizar farmacovigilancia en las salas de cirugía y ortopedia del Hospital Regional Santiago de Jinotepe, de este modo se pretende mejorar la calidad de vida del paciente, fortalecer el sistema de farmacovigilancia del hospital y a su vez servirá de antecedentes a futuras investigaciones en el área de farmacovigilancia.

## 1.5. ANTECEDENTES

### **A nivel Internacional:**

Lilian Alí y Remberto Rocha. Realizaron la tesis “Implementación de un programa piloto de farmacovigilancia en farmacia del Hospital Clínico Viedma” el objetivo principal es implementar un programa piloto de farmacovigilancia para catalogar y obtener la información necesaria sobre reacciones adversas entre febrero a abril del 2009, Cochabamba Bolivia, obteniendo como resultado 35 sospechas de RAM (13 mujeres y 22 varones). El sistema más afectado fue el gastrointestinal, los AINES es el grupo terapéutico que presentó más frecuencia de RAM. La evaluación de causalidad se clasifica como: 2 Probadas, 15 Probables, 14 Posibles y 4 Dudosas.

Petrona Mullo realizó la tesis “Implementación del sistema de farmacovigilancia en pacientes hospitalizados del área clínica y cirugía del Hospital General Puyo.” el objetivo principal consistió en establecer el tipo, intensidad y causalidad de las RAM en 30 pacientes abril-julio 2013, Riobamba Ecuador. Las mujeres mostraron mayor incidencia en la aparición de RAM, el efecto adverso que tuvo mayor prevalencia fue de tipo “A” con un 40%, al aplicar el algoritmo planteado por Naranjo y colaboradores la categoría de causalidad que tuvo mayor frecuencia fue la probable con un 43.3% y según la intensidad la de tipo moderada fue la de mayor incidencia con un 33.3%.

Óscar Esteban Jiménez realizó la tesis doctoral sobre “Análisis de la incidencia, características e implicaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario” el objetivo principal es Conocer la incidencia de las RAM en los servicios de medicina interna de los hospitales de la comunidad autónoma de Aragón, España 2014. Los pacientes que sufren una RAM en el estudio presentan una edad superior a los 75 años, el grupo terapéutico más implicado es el cardiovascular, la mayoría de las RAM detectadas son graves, se encontró una evidente falta de registro de las RAM en los informes de los pacientes.

Martín Becerril, Adriana Jan, Jesús Moreno. Realizaron la tesis “Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados” el objetivo principal fue conocer la prevalencia de las RAM mediante una encuesta por entrevista en pacientes internados y revisión de expedientes clínicos, México, 2011. Obteniendo como resultado que 81 pacientes refirieron RAM durante su hospitalización o antes, 61.7% eran mujeres, con una edad promedio de 48 años. Los medicamentos referidos como la primera causa de RAM fueron los  $\beta$ -lactámicos (40%), 24% de los casos de RAM no estaban registrados en los expedientes clínicos.

Luis López, Marcela Botero, Jaime Pino, Jorge Hernán, Mauricio Palacios realizaron la tesis “Reacciones adversas a medicamentos en salas de medicina interna de un hospital universitario: Estudio descriptivo piloto” planteándose como objetivo principal describir la frecuencia, severidad y causalidad de las RAM en las salas de medicina interna de un hospital universitario, Calí Colombia 2007, Se informaron 99 sucesos adversos; con el algoritmo de Naranjo se clasificaron como RAM probables 29, RAM posibles 21 y RAM dudosos 49, los medicamentos cardiovasculares y los antibióticos fueron los grupos terapéuticos más relacionados con efectos adversos.





# CAPÍTULO II

## Marco Teórico



## 2.1. FARMACOVIGILANCIA (FV)

Es la identificación y valoración de los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos.

La farmacovigilancia es el conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. Aunque la FV se ocupa principalmente de los efectos indeseados o reacciones adversas producidas por los medicamentos, sus responsabilidades ya se han extendido a productos naturales, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros. (MINSA, 2011, pág. 21)

El fin primordial de la farmacovigilancia es proporcionar, de forma continua, la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, para así permitir que se adopten las medidas oportunas que aseguren que los medicamentos disponibles en el mercado presentan una relación beneficio-riesgo favorable, en las condiciones de uso autorizadas. En este contexto, se denomina “riesgo” a los problemas de seguridad, es decir, a las reacciones adversas a los medicamentos. (Velázquez B, 2008, pág. 1243)

### 2.1.1. OBJETIVOS DE LA FARMACOVIGILANCIA

- Mejorar el cuidado y la seguridad de los pacientes en relación al uso de insumos médicos y todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y la seguridad sanitaria en relación al uso de los medicamentos y demás insumos médicos.
- Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y demás insumos médicos y comunicar los hallazgos en un tiempo razonable.

- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos y demás insumos médicos, conduciendo a la prevención de los daños y maximización de los beneficios.
- Fomentar el uso de los insumos médicos en forma segura, racional y más efectiva (incluyendo costo efectivo).
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en la farmacovigilancia y su efectiva comunicación al público. (MINSA, 2011, pág. 47)

## 2.2. REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

La OMS lo define como una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica. En esta descripción es importante ver que se involucra la respuesta del paciente, que los factores individuales puede tener un papel importante y que el fenómeno es “nocivo” (una respuesta terapéutica inesperada, por ejemplo, puede ser un efecto colateral o secundario pero no ser una reacción adversa). (Ministerio de Salud, 2014, pág. 7)

### 2.2.1. CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM) SEGÚN SU INTENSIDAD

- **Letal o fatal:** La reacción contribuye directa o indirectamente con la muerte del paciente
- **Grave:** La reacción amenaza directamente la vida del paciente (ej. Trombo embolismo pulmonar, agranulocitosis o hiperpotasemia pronunciada).
- **Moderada:** La reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente (disonía aguda, hepatitis colestásica)
- **Leve:** Son signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita tratamiento, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización (náuseas, diarrea). (MINSA, 2011, pág. 53)

## 2.2.2. FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Se han considerado diversos factores que pueden estar relacionados con una mayor frecuencia de aparición de reacciones adversas.

- **Edad:** La mayoría de los estudios llevados a cabo para detección de reacciones adversas han puesto de manifiesto que los individuos mayores de 60 años son más susceptibles de presentar reacciones adversas. Así, se ha visto que poseen un riesgo más alto de toxicidad por digitálicos, sangran con mayor frecuencia durante el tratamiento con heparina y son más sensibles a los analgésicos. La disminución en la fracción de fármaco eliminado, la posibilidad de un incremento en la sensibilidad de ciertos receptores con determinados fármacos, puede ser responsables, entre otras, de este incremento de la susceptibilidad a padecer reacciones adversas.

También hay que tener en cuenta que el anciano de forma habitual, padece más de una enfermedad y recibe más fármaco que los pacientes jóvenes. De esta manera el incremento en la frecuencia de efectos adversos puede ser debido a un mero efecto aditivo de efectos adversos de los distintos fármacos o, incluso, a las interacciones entre diversos fármacos. En el otro extremo se encuentran los recién nacidos, también con una mayor sensibilidad a padecer efectos adversos, debidos, entre otras causas, a un desarrollo incompleto de su sistema metabólico.

- **Sexo:** Se ha detectado un número mayor de reacciones adversas en las mujeres que en los varones. Algunas de estas reacciones se deben al tratamiento ginecológico que pueden estar tomando, como los anticonceptivos orales, ya que éstos pueden inhibir el metabolismo de ciertos fármacos, como los antidepresivos tricíclicos. Por otra parte, se sabe que la cinética de algunos fármacos puede resultar modificada por el sexo. También existen factores genéticos ligados al sexo, como la deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa que afecta más a los varones. Algunas reacciones son más frecuentes en las mujeres sin que se conozca el motivo.

- **Enfermedades:** En este punto deben considerarse fundamentalmente las enfermedades que alteran el metabolismo de los fármacos o su eliminación. Así, las enfermedades que afectan el hígado (hepatitis vírica, alcohólicas) o el flujo sanguíneo que llega al hígado (insuficiencia cardíaca o shock) pueden dar lugar a una disminución del aclaramiento de fármacos que se metabolizan a través del hígado y provocar su consiguiente acumulación en el organismo, como, por ejemplo, la rifampicina, el diazepam, o el propanolol. Habitualmente, las reacciones de metabolismo de fase I son las que se encuentran más afectadas.

Por otra parte, dado el papel fundamental que ejerce el riñón en la eliminación de los fármacos, resulta evidente que cualquier enfermedad que afecte su funcionamiento posee un efecto considerable en la producción de efectos adversos, con una disminución de la excreción tanto del fármaco activo como de sus metabolitos. Así, existen diversos fármacos que se eliminan a través de riñón con un alto potencial de producir efectos adversos, como la digoxina, el litio o los aminoglucósidos, los cuales pueden acumularse si la filtración glomerular se encuentra afectada. En estos casos se requiere una reducción de la dosis de acuerdo con el aclaramiento renal.

En este punto también deben de mencionarse las enfermedades que exacerban tras la administración de un fármaco determinado. Éste es el caso de hiperglucemias en pacientes con diabetes mellitus a los que se administran diuréticos o corticoides; una alteración del centro respiratorio, como ocurre en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, puede originar una depresión respiratoria si se administran opioides; los pacientes con alteraciones de la conducción cardíaca pueden sufrir un bloqueo cardíaco si se les administra antidepresivos tricíclicos o verapimilo, y los pacientes hipertensos tratados con AINE pueden presentar un aumento de la presión arterial.

- **Factores genéticos:** Hay personas genéticamente determinadas con defectos enzimáticos, en ellos, la prescripción de determinados fármacos se debe llevar a cabo de una manera rigurosa para no desencadenar reacciones que pueden poner en peligro su vida (por ejemplo hemólisis en el déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa). Otro punto que se ha de tener en cuenta es la capacidad que un individuo posee para metabolizar un fármaco la cual está genéticamente determinada, por ejemplo, algunas de las vías de metabolización que muestran un polimorfismo genético son la acetilación, la hidroxilación, y la hidrólisis de la succinilcolina.

En el caso de la acetilación, se conocen como mínimo dos poblaciones con diferentes tasas de acetilación, el gen que lo controla se localiza en el cromosoma 8, y para los acetiladores lentos el gen es autosómico recesivo. En estos pacientes, la administración de ciertos fármacos, como isoniacida, hidralacina, dapsona o procainamida, en las dosis habituales puede producir fenómenos de toxicidad, ya que su metabolismo es más lento y el fármaco permanece más tiempo.

De la hidroxilación cabe señalar el polimorfismo que puede afectar a uno de los sistemas enzimáticos más importantes, el citocromo P-450. Una de sus isoenzimas, CYP2D6, presenta un gran polimorfismo, y el 7% de la raza blanca posee un déficit en su funcionamiento, lo que significa que muchas personas metabolizan mal ciertos fármacos, como codeína (al ser un profármaco, su conversión a morfina no es la adecuada y, por lo tanto, no se obtiene el efecto analgésico que se pretende), haloperidol, imipramina y varios agentes neurolépticos, entre otros.

En el caso de la succinilcolina ciertos individuos tienen una pseudocolinesterasa de baja afinidad o en cantidad disminuida, lo que produce un metabolismo más lento y la consiguiente posibilidad de aparición de bloqueo neuromuscular prolongado.

- **Empleo inapropiado del fármaco:** El origen del empleo inapropiado del fármaco puede localizarse en cualquier punto de su proceso de utilización, desde una selección incorrecta de principio activo, una dispensación incorrecta, o un error del paciente al ingerir el medicamento (sobredosificación). De un uso clínicamente inapropiado de fármacos sólo cabe esperar problemas; así, la enfermedad que motivó la prescripción no mejorará y, por el contrario, es posible que se desarrollen reacciones adversas. (Velázquez B, 2008, págs. 1199-1200).

## 2.3. SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA EN NICARAGUA

Para el desarrollo de actividades de farmacovigilancia, existen diversos métodos:

- **Sistema de notificaciones espontáneas u obligatorias:** se basa en la identificación y detección de las reacciones adversas de medicamentos por parte de los profesionales o técnicos de la salud en su práctica diaria, y el envío de esta información a un organismo que la centraliza. Este es el utilizado por los centros de farmacovigilancia participantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.
- **Sistemas de Farmacovigilancia Intensiva:** se fundamentan en la recolección de datos en forma sistemática y detallada de todos los efectos perjudiciales, que pueden concebirse como inducidos por los medicamentos, en grupos bien definidos de la población. Se dividen en dos grandes grupos:
  - a. Sistemas centrados en el medicamento.
  - b. Sistemas centrados en el paciente.
- **Estudios epidemiológicos:** tienen la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de reacciones adversas a los medicamentos y el uso de un medicamento, pueden ser:
  - a. Estudios de cohorte.
  - b. Estudios de casos y control.

El sistema de farmacovigilancia que se está implementando en Nicaragua es el Sistema de Notificación Obligatorias de Reacciones adversas a Medicamentos y Otros Insumos Médicos. (MINSAL, 2011, pág. 51)

### 2.3.1. NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y DEMÁS INSUMOS MÉDICOS

La notificación de reacciones adversas a medicamentos es actualmente la principal fuente de información en farmacovigilancia. Se caracterizan por ser obligatorias y confidenciales para el profesional o técnico de la salud, pudiendo ser espontáneas cuando un consumidor lo reporte a un dispensador de un establecimiento farmacéutico. Estas son especialmente útiles en detectar señales de reacciones adversas raras, graves o inesperadas.

En farmacovigilancia, una notificación individual de un caso se puede definir como: una notificación relativa a un paciente que ha presentado un acontecimiento médico adverso (o alteración en pruebas de laboratorio) del que se sospecha está ocasionado por un medicamento u otro insumo médico.

Se efectúan en el Formulario de Notificación de Reacciones adversas a Medicamentos y Otros Insumos Médicos (Anexo 2) (MINSAL, 2011, pág. 51).

### 2.3.2. NORMATIVA 063: “NORMA Y GUÍA PARA LA NOTIFICACIÓN OBLIGATORIA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A INSUMOS MÉDICOS”

El Ministerio de Salud presentó en el año 2011 la Norma y Guía para la Notificación Obligatoria de Reacciones adversas asociadas a Insumos Médicos, su uso es una herramienta para la puesta en marcha del Sistema Nacional de Fármaco – Tecnovigilancia, éste establece pautas basados en documentos científico – técnicos internacionales para promover el Sistema de Fármaco – Tecnovigilancia, en las universidades e instituciones formadoras de la educación superior, centros de investigaciones en salud, en todos los establecimientos proveedores de servicios de salud, tanto del sector público como del privado.



La Guía de Notificación de Reacciones adversas a Insumos Médicos es una herramienta para facilitar la operativización de la norma. Está dirigida a los profesionales de la salud para que se sensibilicen con la importancia de la farmacovigilancia y la seguridad de los insumos médicos; al mismo tiempo que se familiaricen con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia y la Notificación de Reacciones adversas.

Este documento fue elaborado utilizando como base la experiencia y documentación de Centros de Farmacovigilancia internacionales pioneros en este campo, los cuales han elaborado normativas, guías y protocolos los cuales han sido apoyados y avalados por la OMS/OPS. Así mismo se ha contado con la participación de expertos nacionales en fármaco-epidemiología y/o farmacología clínica dedicados a la docencia, investigación, labor asistencial y a la asesoría técnica en diversos campos del ejercicio profesional de la salud.

## **2.4. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS POR GRUPOS FARMACOLÓGICOS**

### **2.4.1. ANTIMICROBIANOS**

Los antimicrobianos son cualquier sustancia química producida por un microorganismo, utilizada para eliminar o inhibir el crecimiento de otros microorganismos infecciosos. Una propiedad común a todos los antibióticos es la toxicidad selectiva; presentan una toxicidad hacia los organismos invasores superior a la que muestran frente a animales o seres humanos. (Velázquez B, 2008, pág. 792)

#### **2.4.1.1. CEFALOSPORINAS**

Las cefalosporinas son fármacos antimicrobianos de amplio espectro que se utilizan para el tratamiento de septicemia, neumonía, meningitis, infecciones del tracto biliar, peritonitis e infecciones del tracto urinario.

El principal efecto adverso de las cefalosporinas es la reacción de hipersensibilidad. Otros efectos comunes: heces oscuras, dolor torácico, escalofríos, tos, fiebre, dolor o dificultad al orinar, disnea, odinofagia, aftas o lesiones labiales o bucales, adenopatías, lesiones purpúricas (principalmente con cefuroxima), fatiga o debilidad. Menos comunes o raros: cólicos y dolor abdominal (grave), diarrea (a veces disentería), urticaria, eritema, prurito o erupción cutánea, dolor, enrojecimiento e hinchazón en el sitio de inyección, descamación cutánea y convulsiones. Puede ocurrir colitis asociada a antibióticos con el uso de cefalosporinas de amplio espectro, particularmente las de segunda y de tercera generación.

Después de suspender el tratamiento pueden aparecer algunos efectos secundarios raros que pueden requerir atención como: formación de ampollas, dermatosis, oliguria, pérdida o disminución de la capacidad auditiva (con cefuroxima), artralgias, pérdida del apetito, náuseas y/o vómitos (más frecuentes con ceftriaxona), eritema conjuntival, dificultad para respirar e ictericia. Algunos efectos secundarios que usualmente no requieren atención y pueden desaparecer durante el tratamiento son: diarrea (leve), cefalea, dolor en la boca o en la lengua, cólicos (leves), prurito y/o flujo vaginal. (Ministerio de Salud, 2014, págs. 33-35)

#### 2.4.1.2. FLUOROQUINOLONAS

Fluoroquinolonas, como ciprofloxacina y levofloxacina, son antibacterianos particularmente activos contra bacterias Gram (-), incluyendo Salmonella, Shigella, Campylobacter, Neisseria y Pseudomonas.

Entre sus efectos adversos se encuentran Náuseas, vómitos, diarrea (raramente colitis asociada a antibióticos), cefalea y mareos. Menos frecuentes: dispepsia, dolor abdominal, anorexia, alteraciones del sueño, astenia, confusión, ansiedad, depresión, alucinaciones, temblores, alteraciones hematológicas (eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia), artralgias, mialgias, exantema cutáneo (muy raramente síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), alteraciones en la visión y del gusto.

Raros o muy raros: disfunción hepática (incluyendo ictericia y hepatitis), hipotensión, vasculitis, disnea (más frecuente con levofloxacina), convulsiones, psicosis, parestesia, insuficiencia renal, nefritis intersticial, daño tendinoso (hasta ruptura), fotosensibilidad, trastornos de la audición y el olfato. Interrumpir el fármaco en caso de reacciones psiquiátricas, neurológicas, hipersensibilidad o tendinitis. (Ministerio de Salud, 2014, págs. 62-63)

#### 2.4.1.3. SULFONAMIDAS Y TRIMETOPRIM

La importancia de las sulfonamidas ha disminuido debido al aumento de la resistencia bacteriana y su sustitución por antibacterianos que generalmente son más activos y menos tóxicos. Sulfametoxazol y trimetoprim (trimetoprim sulfametoxazol) se utilizan en combinación (como cotrimoxazol) a causa de su actividad sinérgica. Como efectos adversos se presentan Náuseas, diarrea, cefalea e hiperpotasemia, exantema cutáneo (incluyendo muy raramente síndrome de Stevens-Johnson), necrólisis epidérmica tóxica y fotosensibilidad (interrumpir la administración inmediatamente).

Menos frecuentes: vómitos. Muy raramente glositis, estomatitis, anorexia, daño hepático (incluyendo ictericia y necrosis hepática), pancreatitis, colitis asociada a antibióticos, miocarditis, tos y problemas respiratorios, infiltrados pulmonares, meningitis aséptica, depresión, convulsiones, neuropatía periférica, ataxia, tinnitus, vértigo, alucinaciones, hipoglucemia, alteraciones hematológicas (incluyendo leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica y eosinofilia), hiponatremia. Además, trastornos renales incluyendo nefritis intersticial; artralgias, mialgias, vasculitis, lupus eritematoso sistémico y uveítis, rabdomiólisis en personas con VIH. (Ministerio de Salud, 2014, págs. 58-61)

#### 2.4.1.4. AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos son antibacterianos bactericidas activos contra microorganismos Gram (+) y muchos Gram (-). Incluyen gentamicina, amikacina, y tobramicina que también son activos contra *Pseudomonas aeruginosa*; además de neomicina y estreptomina. La estreptomina es activa frente a *Mycobacterium tuberculosis* y se reserva para tratamiento de la tuberculosis.

Las reacciones adversas más importantes son la nefrotoxicidad y la ototoxicidad irreversible (daño vestibular y auditivo). Un rash es común con estreptomina, pero menos con los otros aminoglucósidos. Efectos poco comunes: náuseas, vómitos, colitis asociada a antibióticos, neuropatía periférica, alteraciones electrolíticas (especialmente hipomagnesemia en tratamientos prolongados, hipocalcemia e hipopotasemia) y estomatitis.

Muy raros: trastornos de la sangre y efectos sobre el sistema nervioso central (cefalea, encefalopatía y convulsiones). Los aminoglucósidos pueden reducir la transmisión neuromuscular, grandes dosis administradas durante la cirugía han sido responsables de síndrome miasténico transitorio en personas con función neuromuscular previamente normal. (Ministerio de Salud, 2014, págs. 54-56)

#### 2.4.1.5. ANTIMICÓTICOS DE USO SISTÉMICO

Son medicamentos sistémicos utilizados en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones micóticas incluyen a los derivados azoles: imidazoles (miconazol, ketoconazol), y triazoles (fluconazol, itraconazol); las alilaminas: (ej. terbinafina); y los antibióticos polienos: anfotericina B y nistatina.

Las reacciones adversas incluyen náuseas, malestar abdominal, diarrea, flatulencia, dolor de cabeza, erupción cutánea (suspender tratamiento, o continuar y vigilar de cerca si la infección es invasiva o sistémica). Menos frecuentes, la dispepsia, vómitos, alteración del gusto, trastornos hepáticos, reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, mareo, convulsiones, alopecia, prurito, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson (más probables en pacientes VIH-positivos), raras

veces hiperlipidemia, leucopenia, trombocitopenia, e hipokalemia. (Ministerio de Salud, 2014, págs. 81-85)

#### 2.4.2. GASTROENTEROLOGÍA

Las reacciones adversas son poco comunes, principalmente dolor de cabeza y molestias gastro-intestinales (incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, diarrea, estreñimiento) Menos frecuentes: boca seca, edema periférico, mareos, trastornos del sueño, fatiga, parestesia, artralgia, mialgia, erupción y prurito. (Ministerio de Salud, 2014, pág. 137)

#### 2.4.3. NEUROLOGÍA

Entre sus reacciones adversas están somnolencia y aturdimiento al día siguiente, confusión y ataxia (sobre todo en personas ancianas); amnesia, dependencia, aumento paradójico de agresión, debilidad muscular. Ocasionalmente: dolor de cabeza, vértigo, mareos, dificultad para hablar, hipotensión, cambios en la salivación, trastornos gastrointestinales, trastornos visuales, disartria, temblor, cambios en la libido, ginecomastia, incontinencia, retención urinaria; depresión respiratoria. Rara vez: apnea, trastornos de la sangre, ictericia, reacciones en la piel, dolor en el sitio de la inyección, tromboflebitis. (Ministerio de Salud, 2014, pág. 252)

#### 2.4.4. CARDIOVASCULAR

Las reacciones adversas incluyen tos seca persistente hasta en un 20% de los pacientes, hipotensión, insuficiencia renal. Pueden ocurrir también angioedema (sobre todo en pacientes afrocaribeños), erupción cutánea, pancreatitis, sinusitis, rinitis y odinofagia, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, estreñimiento y dolor abdominal. Alteración de las pruebas de función hepática, ictericia colestásica, hepatitis, necrosis hepática fulminante e insuficiencia hepática. Hiperpotasemia, hipoglucemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica. Raras veces: cefalea, mareos, fatiga, malestar, alteraciones del gusto, parestesia, broncoespasmo, fiebre, serositis, vasculitis, mialgia, artralgia, aumento de la VSG, eosinofilia, leucocitosis y fotosensibilidad. (Ministerio de Salud, 2014, pág. 186)

#### 2.4.5. NEFROLOGÍA Y UROLOGÍA

La mayoría de los efectos adversos se producen con las dosis altas, y los efectos graves no son comunes. Trastornos gastrointestinales leves, pancreatitis, encefalopatía hepática, hipotensión postural, aumento temporal de la concentración sérica de colesterol y de triglicéridos, hiperglucemia, retención de orina, alteración electrolíticas (hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia, hipocloremia, e hipomagnesemia), alcalosis metabólica, alteraciones hematológicas (depresión medular, trombocitopenia y leucopenia), hiperuricemia, alteraciones visuales, tinnitus y sordera (con altas dosis por vía parenteral) y la administración de hipersensibilidad) incluyendo erupción cutánea, fotosensibilidad y prurito) colestasis hepática y gota. (Ministerio de Salud, 2014, pág. 203)

### 2.5. IMPUTABILIDAD DE REACCIONES ADVERSAS

#### 2.5.1. DIAGNÓSTICO DE IMPUTABILIDAD

Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento, vacuna, producto herbario o complementario, suplemento alimenticio o dispositivo médico 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 producto de forma global o la importancia del riesgo inducido por el producto en la población. Los métodos de imputabilidad sirven para armonizar y estandarizar el proceso de imputación, y para permitir la reproducibilidad de un evaluador a otro. (MINSA, 2011, pág. 21)

Para establecer la imputabilidad o probabilidad de que el medicamento haya producido el acontecimiento se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- **Evolución temporal:** El medicamento se administra antes de la aparición del acontecimiento adverso y existen un tiempo de exposición coherente con mecanismos fisiopatológicos de la reacción adversa, un tiempo biológicamente verosímil. Existen efectos adversos que requieren cierto tiempo para su producción, como la aparición de un cáncer, de una cirrosis hepática o de una alteración en el crecimiento o en el desarrollo de un niño.

Otros pueden aparecer en horas o en pocos días, como un shock anafiláctico, una agranulocitosis o una necrólisis epidérmica tóxica. De igual forma se evaluará la evolución del cuadro clínico al interrumpir la administración del medicamento. Una evolución favorable apoyará el papel del medicamento como agente causal.

- **Efecto de la reexposición al medicamento:** Si la administración de nuevo del medicamento produce el mismo efecto adverso, se incrementa considerablemente la probabilidad de que haya sido la causa de la reacción, aunque en la mayoría de las ocasiones no es posible realizar una prueba de reexposición por la gravedad del cuadro o porque éste ha sido irreversible.
- **Causas alternativas:** Es relativamente frecuente que los pacientes reciban simultáneamente más de un medicamento, por lo que en ocasiones es difícil establecer cuál de ellos es el que más probabilidad tiene de haber causado la reacción adversa o si se ha producido algún tipo de interacción farmacológica, de tipo cinético o dinámico.
- **Conocimiento de que el medicamento puede causar la reacción:** Si en la información del producto se indica que durante los ensayos clínicos controlados aleatorizados, o en estudios realizados posteriormente, ya se ha descrito que el medicamento puede causar la reacción, aumenta también la probabilidad de que haya sido el medicamento la causa de la reacción en el paciente que se está evaluando. Este conocimiento va evolucionando a lo largo de la vida del medicamento.

Cuando se utiliza para evaluar la imputabilidad en acontecimientos adversos ocurridos durante los primeros ensayos clínicos realizados en pacientes, antes de la comercialización del medicamento, esta información es casi nula. Una vez que el medicamento se comercializa este conocimiento se va incrementando gracias a las actividades de farmacovigilancia. (Velázquez B, 2008, pág. 1244)

## 2.5.2. FACTORES NECESARIOS PARA EL ESTUDIO DE CAUSALIDAD

- **Paciente:** Edad, sexo, condición clínica, experiencia anterior con el medicamento, efectos adversos a fármacos similares y otras enfermedades.
- **Medicamento:** Medicamento sospechoso y resto de los medicamentos que consume, dosis y confirmar administración del medicamento.
- **Efecto adverso:** Tiempo entre administración del medicamento y la RAM, descripción completa de la RAM, características de la RAM al suspender el medicamento y características de la nueva exposición. (Debesa Garcia & Llovet Alcalde, 2000)

## 2.6. ALGORITMO DE KARCH LASAGNA MODIFICADO POR NARANJO Y COLABORADORES

Este método consiste en una secuencia lógica y una escala de calificación que permite establecer la causalidad entre la administración de un fármaco y la aparición de una RAM, el cual determina la imputabilidad. Es decir que sea posible adjudicar a ese fármaco la reacción adversa observada. (Roman, Frontini, & Ayarzon, 2011)

La imputabilidad se evalúa respondiendo a 10 preguntas se puntúan entre +2 y -1, según que la respuesta sea afirmativa, negativa o desconocida. En primer lugar hay que diferenciar la reacción adversa de un envenenamiento accidental, intento de suicidio e incumplimiento, posteriormente se pregunta sobre el intervalo de aparición, si el acontecimiento es un efecto conocido del fármaco, si puede explicarse por otras enfermedades o medicamentos utilizados, si al suspender el tratamiento se experimentó mejoría y si con la readministración volvió a aparecer. (Velázquez B, 2008, pág. 1192) (Anexo 1)



### 2.6.1. DESARROLLO DEL ALGORITMO DE KARCH LASAGNA MODIFICADO POR NARANJO Y COLABORADORES

En 1981 Naranjo et al. propuso una escala de probabilidad diseñada para “monitorizar de forma sensitiva las RAM y para llevar a cabo la vigilancia post-comercialización de los medicamentos” y para mejorar la confiabilidad inter evaluadores, esta escala permitiría la clasificación categórica de las RAM como “definitiva”, “probable”, “posible” o “dudosa” basado en la respuesta a 10 preguntas, 6 investigadores (2 médicos y 4 farmacéuticos) revisaron 63 RAM seleccionadas al azar que se informaron en la literatura revisado por pares, ellos idearon 10 preguntas, cada una con respuestas de “sí”, “no” y “se desconoce” usando un sistema de puntuación empírico ponderado para las respuestas.

Una respuesta de “sí” a una pregunta recibió una puntuación de -1, 0, +1 o +2. Una respuesta de “no” a una pregunta recibió una puntuación de -1, 0, +1 o +2. La respuesta “se desconoce” recibió una puntuación de 0. La suma de los puntajes de las 10 preguntas varió de -4 a +13 y se interpretó que reflejaba la fuerza de la relación causal es decir, la probabilidad de que un medicamento haya causado una RAM y que la complicación no sea una manifestación de la enfermedad. Una suma mayor de 9 fue empíricamente definida como “definitivamente” que ha causado la RAM; una suma de 5 a 8 “probablemente” causó la RAM; una suma de 1 a 4 “posiblemente” causó la RAM; y una puntuación menor de una asociación indicada con el medicamento era “dudosa”. (Seger, Barker, & McNaughton, 2013)

Es importante mencionar que en las preguntas 5 y 6 se puntúan negativo para las respuestas “sí” y positivo para las respuestas “no” esto se atribuye a que las preguntas están relacionadas a la existencia de causas alternativas, que el signo/síntoma no está asociado directamente con el uso del medicamento.

## 2.6.2. CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD

Las categorías de causalidad descritas por the Uppsala Monitoring Centre, en la guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia, (2001, pág. 28) son las siguientes:

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

- **Improbable (Unlikely):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- **Condiciona/No clasificada (Conditional/ Unclassified):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- **No evaluable/ Inclasificable (Unassessable/Unclassifiable):** una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

Según Velázquez Farmacología Básica y Clínica, 2008, pág. 1201, en 1976 se señalaron 5 razones por cuales muchas reacciones adversas pasan inadvertidas:

- La reacción puede ser tan extraña y la utilización del fármaco tan frecuente que la relación puede pasar inadvertida.
- El fármaco da lugar a alteraciones muy similares a una enfermedad común.
- Retrasó en la aparición del efecto adverso.
- El fármaco simula una recaída de una enfermedad o una alteración en un individuo susceptible de padecer una enfermedad determinada.
- La situación clínica es tan compleja que su relación con un fármaco puede pasar inadvertida.



# CAPÍTULO III

## Preguntas Directrices



1. ¿Cuál es la edad y el sexo que presentan los pacientes ingresados en las salas de cirugía y ortopedia en el Hospital Regional Santiago de Jinotepe Octubre-Noviembre 2016?
2. ¿Cuáles medicamentos son los causantes de sospecha de reacciones adversas medicamentosas en los pacientes en estudio?
3. ¿Cuál es el manejo de los pacientes con sospecha de reacción adversa medicamentosa?
4. ¿Según el algoritmo de Karch Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores cuál es la imputabilidad de las sospechas de RAM?
5. ¿Cuál es la clasificación de la RAM identificada según la intensidad?



# CAPÍTULO IV

## Diseño Metodológico



## **4.1. DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO**

El Hospital Regional Santiago de Jinotepe-Carazo, atiende pacientes de todos los municipios del Departamento de Carazo, este centro hospitalario ofrece los siguientes servicios: Medicina Interna, Dermatología, Cirugía General, Pediatría, Gineco-Obstetricia, Ortopedia, Cirugía Plástica, Urología, Anestesiología, Psicología, Laboratorio, Rayos X, Ultrasonidos, Endoscopia, Maxilofacial, Estadística, Enfermería, Trabajo Social, Consejería. La ubicación exacta del centro es del Instituto Nacional Autónomo Juan José Rodríguez, 2 cuadras al oeste en Jinotepe-Carazo. (Anexo 3)

## **4.2. TIPO DE ESTUDIO**

El presente estudio se ubica dentro de la línea de investigación de farmacovigilancia. Es de tipo descriptivo, porque se detallan las características del paciente como son edad y sexo.

Prospectivo porque su inicio es anterior a los hechos estudiados y los datos se recogen a medida que van sucediendo, se obtienen a través de la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes ingresados.

Corte longitudinal porque se toma un espacio en el tiempo de manera que se vaya observando el comportamiento del medicamento administrado en el paciente. (Hernández Sampieri, Fernández Collado, & Baptista Lucio, 2010)

## **4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA**

### **4.3.1. POBLACIÓN**

La población se encuentra conformada por 110 pacientes ingresados en las salas de cirugía y ortopedia del Hospital Regional Santiago de Jinotepe en los meses de Octubre-Noviembre 2016.

#### 4.3.2. MUESTRA

La muestra es seleccionada no probabilísticamente, está conformada por 22 pacientes que presentan algún signo o síntoma por la ingesta de un medicamento, ingresados en el Hospital Regional Santiago de Jinotepe, de los cuales 12 pertenecen a las áreas de cirugía y ortopedia de varones y 10 a las áreas de cirugía y ortopedia de mujeres.

##### 4.3.2.1. CRITERIO DE INCLUSIÓN

- Pacientes ingresados en las salas de cirugía y ortopedia del Hospital Regional Santiago de Jinotepe durante los meses de Octubre-Noviembre del 2016.
- Pacientes que presenten algún signo o síntoma por la ingesta de un medicamento.

##### 4.3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no estén recibiendo tratamiento farmacológico.
- Pacientes con datos en expedientes clínicos ambiguos e inexistentes.
- Pacientes que presentan algún signo o síntoma propios de la enfermedad.

### **4.4. VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN**

#### 4.4.1. VARIABLES INDEPENDIENTES

- Edad
- Sexo

#### 4.4.2. VARIABLES DEPENDIENTES

- Medicamento (s)
- Imputabilidad
- Reacción (es) adversa (s)



#### 4.4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

N°	Variable	Concepto	Indicador	Escala/Valor
<b>Variables Independientes</b>				
1	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el ingreso	Años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 30 años</li> <li>• 31-60 años</li> <li>• ≥ 61 años</li> </ul>
2	Sexo	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer	Género	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femenino</li> <li>• Masculino</li> </ul>
<b>Variables Dependientes</b>				
3	Medicamento	Sustancia química utilizada para el tratamiento, la cura, la prevención o el diagnóstico de alguna enfermedad o también para inhibir la aparición de un proceso fisiológico no deseado.	Grupos farmacológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimicrobianos</li> <li>• Gastroenterología</li> <li>• Neurología</li> <li>• Cardiovasculares</li> <li>• Urológicos</li> </ul>
4	Imputabilidad	Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento, vacuna, producto herbario, suplemento alimenticio o dispositivo médico y la aparición de una reacción adversa.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definitiva</li> <li>• Probable</li> <li>• Posible</li> <li>• Dudosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥9</li> <li>• 5-8</li> <li>• 1-4</li> <li>• &lt;1</li> </ul>

N°	Variable	Concepto	Indicador	Escala/Valor
5	Reacción Adversa	Cualquier respuesta nociva e indeseable que se presenta con las dosis normalmente utilizadas en el hombre para tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signos o Síntomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> <li>• Cuáles</li> </ul>

## **4.5. MATERIAL Y MÉTODO**

### **4.5.1. MATERIALES PARA RECOLECTAR LA INFORMACIÓN**

La información es obtenida de expedientes clínicos de las salas de cirugía y ortopedia del Hospital Regional Santiago de Jinotepe, para tal fin se utilizan fichas de recolección de datos diseñadas por el equipo de trabajo las cuales contienen las variables del estudio.

### **4.5.2. MATERIALES PARA PROCESAR LA INFORMACIÓN**

Una vez recolectados los datos se procedió al análisis estadístico respectivo, empleando el programa informático para las Ciencias sociales por sus siglas en inglés de Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22 y Microsoft office Excel 2010. De igual manera se utilizó el método algoritmo de Karch Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores en el cual se evalúa la imputabilidad respondiendo 10 preguntas las cuales se puntúan entre +2 y -1 según la respuesta sea afirmativa o negativa y 0 si la respuesta es desconocida.

### **4.5.3. MÉTODO**

Se empleó el método inductivo, ya que éste procede del conocimiento que se inicia por la observación de fenómenos particulares con el propósito de llegar a conclusiones y premisas de carácter general que pueden ser aplicadas a situaciones similares a las observadas, en este estudio se verifican los datos de los pacientes mediante expedientes clínicos facilitados por el personal médico del Hospital Regional Santiago de Jinotepe, de los cuales se hacen observaciones, se registran los hechos y se analizan los resultados.



# CAPÍTULO V

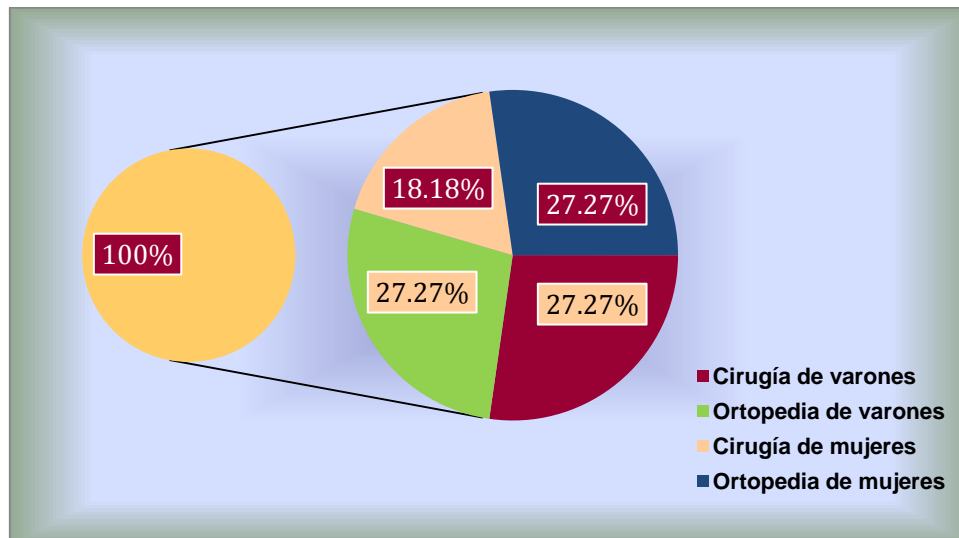
## Organización y Análisis de Resultados



## 5.1. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

### PACIENTES CON SOSPECHA DE RAM vs SALA DE INGRESO

Gráfico N°1



**Fuente: Expedientes clínicos**

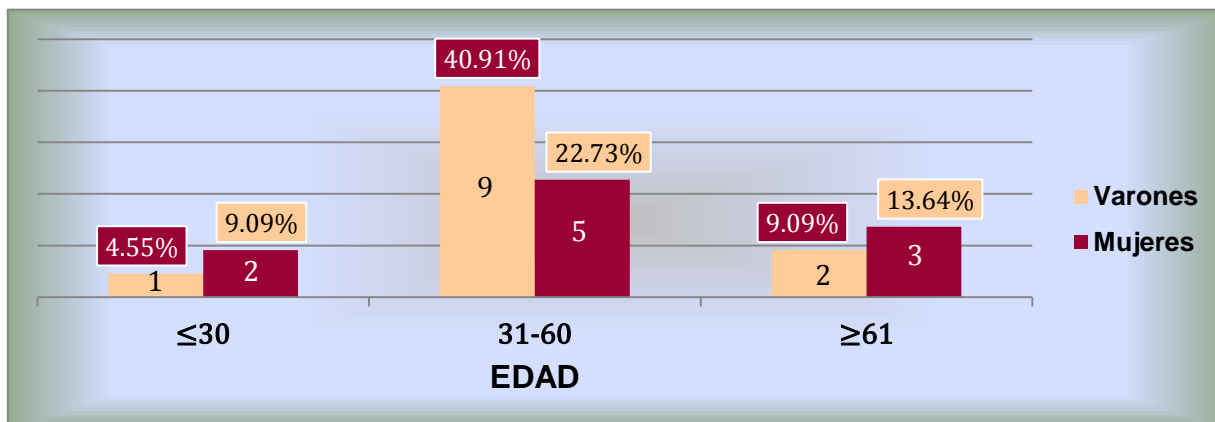
La muestra estudiada está constituida por 22 pacientes (100%) ingresados que durante su estadía presentaron sospecha de RAM, divididos en las cuatro salas en estudio, en sala de cirugía de mujeres 4 pacientes (18.18%), ortopedia de mujeres 6 pacientes (27.27%), cirugía de varones 6 pacientes (27.27%), Ortopedia de varones 6 pacientes (27.27%).

Con relación al sexo no se presentó una diferencia significativa, pese a que se registraron más datos del sexo masculino, debido a que en la sala de varones (Cirugía y Ortopedia) hubo mayor acceso a la documentación para la realización del estudio.

Según Lorenzo B. Velázquez en su libro Farmacología Básica y Clínica, 2008, indica que los factores que pueden estar asociados con una mayor frecuencia de aparición de RAM son: Edad, Sexo, Enfermedades, Factores genéticos, Uso inapropiado del medicamento.

## EDAD vs SEXO

Gráfico N°2



Fuente: Expedientes clínicos

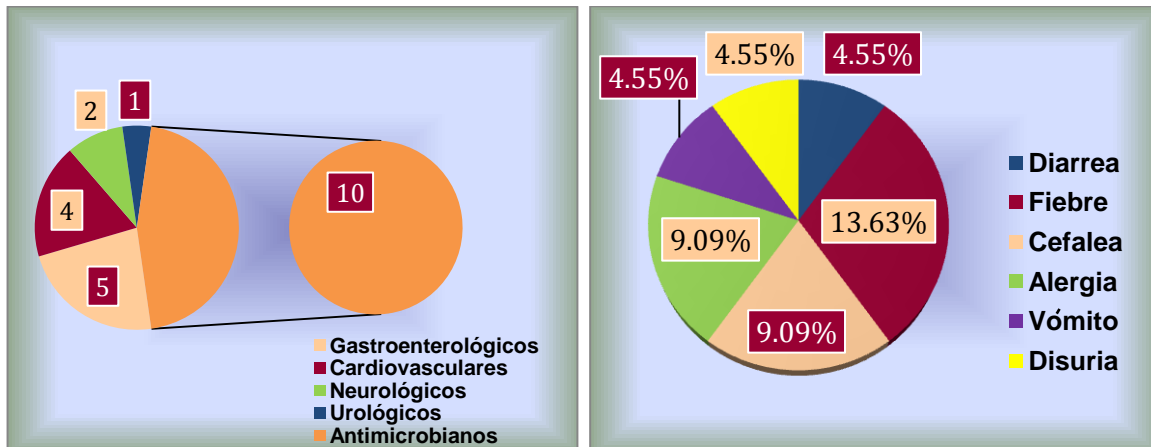
Del 100 % de la muestra estudiada 12 pacientes (54.55%) pertenecen al sexo masculino y 10 (45.45%) al sexo femenino, según los resultados el rango de edades que presenta mayor porcentaje de sospecha de RAM es de 31-60 años (9 varones y 5 mujeres),  $\geq 61$  años (2 varones y 3 mujeres), y en menor porcentaje  $\leq 30$  años (1 varón y 2 mujeres), estos resultados contrastan con otros estudios consultados en los cuales hay predominio de sospecha de RAM en pacientes mayores de 61.

En el estudio la incidencia de sospecha de RAM está en el rango de 31-60 años lo que significa que no está relacionado a la edad, estos presentan otros factores de riesgo como: hábitos tóxicos (tabaquismo y alcoholismo), desarrollo de enfermedades crónicas (diabetes e hipertensión). Así mismo en este grupo de edad los antibióticos son los de mayor uso, por lo que propiciarán RAM independientemente de la edad y del sexo.

Óscar Esteban Jiménez en su tesis doctoral opina “aunque existe una tendencia clara por parte de la población anciana a sufrir RAM con mayor frecuencia, cuando se ajusta al número de fármacos que toman, la relación entre la edad y la incidencia de RAM desaparece”.

## ANTIMICROBIANOS vs SOSPECHA DE RAM

Gráfico N° 3



**Fuente: Expedientes clínicos**

Se detectó que el grupo farmacológico con un mayor porcentaje de sospecha de RAM son los antimicrobianos 10 pacientes (45.5%), estos datos coinciden con la mayoría de estudios consultados, la sospecha de RAM más frecuente dentro de este grupo es la fiebre causada por ceftriaxona 1g IV, en 3 pacientes (13.63%) la cual no se asocia a su diagnóstico, según el estudio “Fiebre por antibióticos” de la revista científica Scielo vol. 77 N° 3 2006, se estima que del 3% al 5% de los pacientes con RAM, la fiebre se presenta como manifestación única o más importante.

Así mismo la alergia que es presentada en los 2 pacientes se sospecha que son causadas por Ciprofloxacina 200 mg IV y Trimetoprim Sulfametoxazol 16mg/80mg IV; la alergia causada por Ciprofloxacina 200 mg IV se encuentra entre la más frecuente según el estudio “Reacción alérgica a Ciprofloxacina: Descripción de un caso clínico” publicado en la revista Scielo vol. 25 N°6 2008, y las provocadas por Trimetoprim Sulfametoxazol 16mg/80mg IV en Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Capítulo 52 exponen que cerca del 75% de las reacciones adversas se observan en la piel.

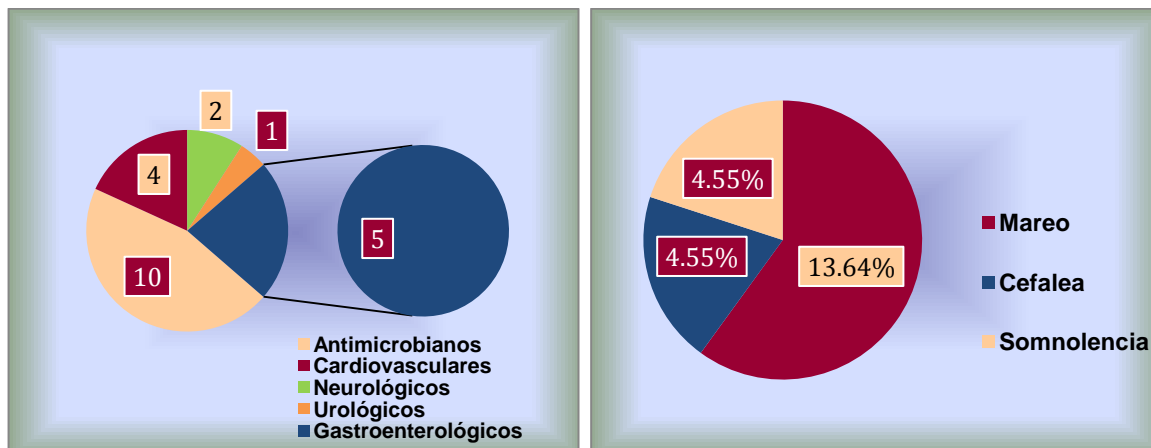
La sospecha de cefalea en 2 pacientes como reacción adversa de Fluconazol 150 mg PO y Ciprofloxacina 200 mg IV; es una de las RAM más frecuentemente notificada según la ficha técnica del medicamento expresado en la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS).

La diarrea como sospecha originada por Cefazolina 2 g IV está señalada en el estudio “Diarrea por antibióticos” de la revista española de enfermedades digestivas vol. 98 N° 7 2006, menciona que es un trastorno muy frecuente que puede ser producido por el uso de antibióticos, entre un 5 y un 20 % de los pacientes tienen un cuadro diarreico, independientemente de que se administre por vía oral o intravenosa.



## MEDICAMENTOS GASTROENTEROLÓGICOS vs SOSPECHA DE RAM

Gráfico N° 4



Fuente: Expedientes clínicos

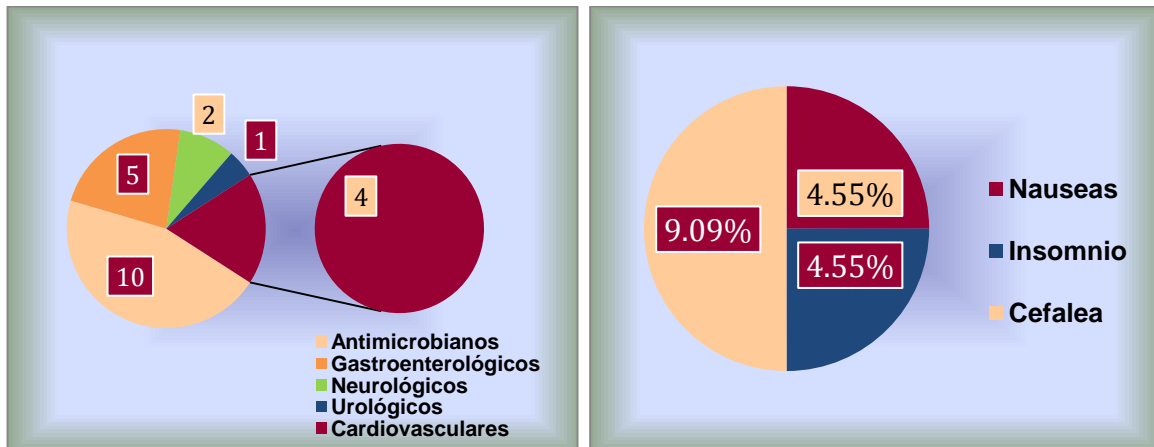
En el grupo de medicamentos gastroenterológicos 5 pacientes presentaron sospecha de RAM, el síntoma más frecuente detectado es el mareo presentándose en 3 pacientes causado por Ranitidina 50 mg IV, Omeprazol 40 mg IV y Metoclopramida 20 mg IV; el cual está descrito en el Formulario Nacional de Medicamentos 7 ma. ed. 2014, como una reacción adversa poco común.

En relación a la cefalea por Ranitidina 50 mg IV es señalado en el libro Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Capítulo 45, como una reacción adversa leve, que ocurre principalmente con la administración intravenosa del medicamento.

El estado de somnolencia presentada tras la administración de Dimenhidrinato 50 mg IV es expresado como la reacción adversa más frecuente según el libro Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Capítulo 32.

## MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES vs SOSPECHA DE RAM

Gráfico N° 5



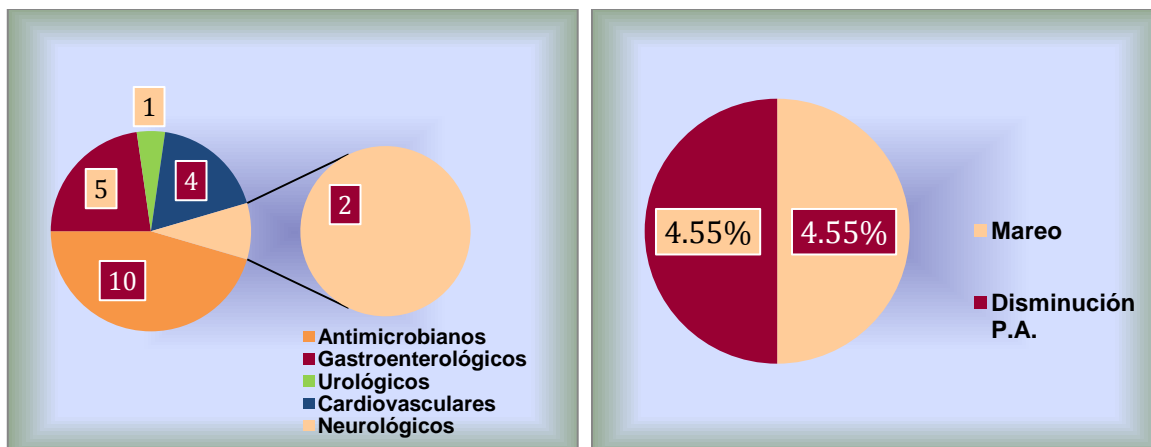
Fuente: Expedientes clínicos

En cuanto al grupo Cardiovascular las sospechas de RAM presentada en mayor proporción es cefalea en 2 pacientes causadas por Cilostazol 1 g IV y Nifedipina 20 mg PO; según el libro Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Capítulo 27, la cefalea es el efecto adverso más frecuente tras la administración de Cilostazol 1 g IV. Así mismo se describe que las personas que reciben cápsulas de nifedipina terminan por mostrar cefalea.

La sospecha de náusea por la ingesta de Enalapril 10 mg PO esta descrito en el Formulario Nacional de Medicamentos 7 ma. ed. 2014, como una reacción adversa común, de igual manera se expresa el insomnio como una reacción poco frecuente por la ingesta de Losartán 100 mg PO.

## MEDICAMENTOS NEUROLÓGICOS vs SOSPECHA DE RAM

Gráfico N° 6

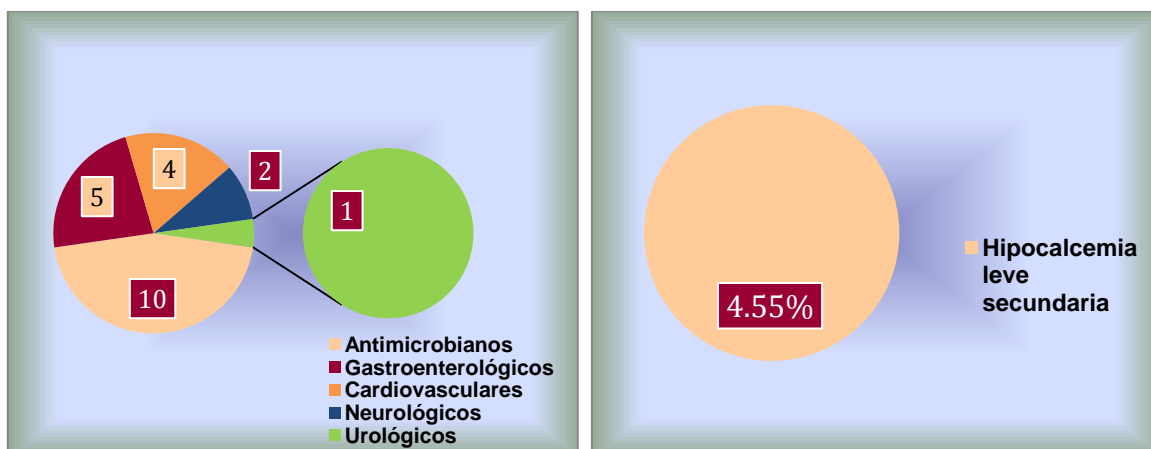


Fuente: Expedientes clínicos

Las sospechas de RAM implicadas en este grupo son mareo y disminución de la presión arterial provocadas por Diazepam 10 mg IV y Lorazepam 2 mg IV respectivamente, el Ministerio de salud en el 2014 indica a través del Formulario Nacional de Medicamentos el mareo como una reacción adversa que puede producirse de forma ocasional por la administración de Diazepam y de igual manera disminución de la presión arterial por la administración de Lorazepam.

## MEDICAMENTOS UROLÓGICOS vs SOSPECHA DE RAM

Gráfico N° 7



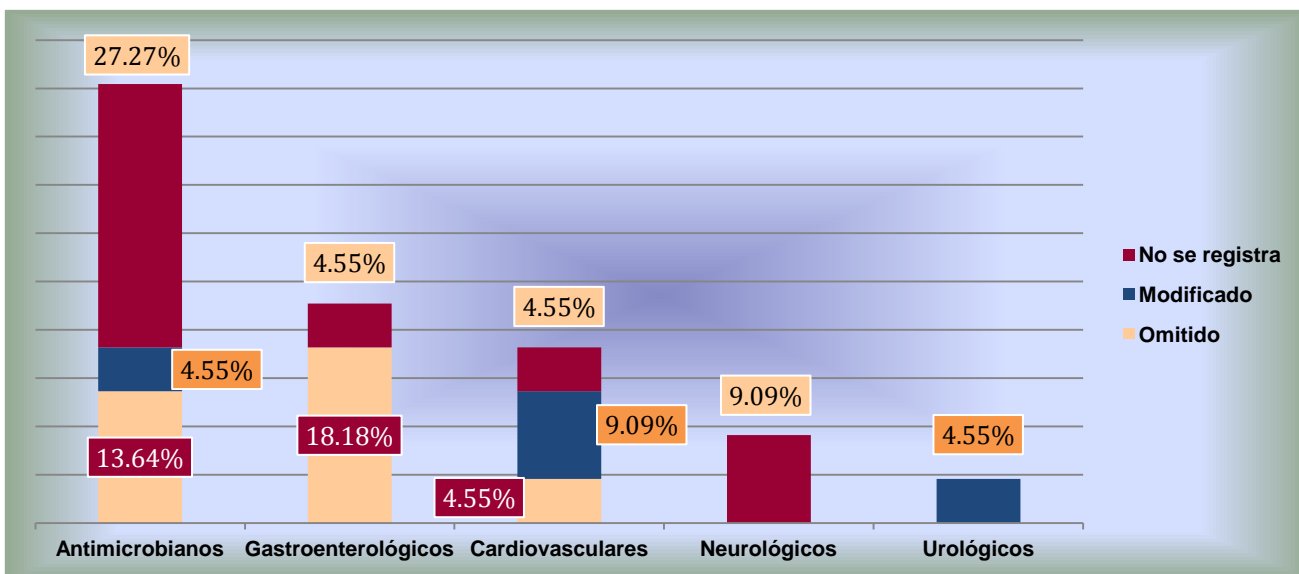
Fuente: Expedientes clínicos

La hipocalcemia leve secundaria como sospecha de RAM es provocada en un paciente por Furosemida 20 mg IV, este medicamento es señalado por Óscar Esteban Jiménez en su tesis doctoral “Análisis de la incidencia, características e implicaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario”, así mismo por el Formulario Nacional de Medicamentos 7ma ed. de producir alteraciones hidroelectrolíticas. Una de las características de este medicamento es el aumento de la excreción de Calcio.

En el artículo “Trastornos del metabolismo del calcio” de la doctora Verónica Aralla Q. Señala que una de las causas de la hipocalcemia leve secundaria es el uso de drogas como la Furosemida y los aminoglucósidos.

## MANEJO DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE RAM

Gráfico N° 8



Fuente: Expedientes clínicos

El manejo del paciente que presenta sospecha de reacción adversa según lo reportado en los expedientes clínicos por parte del personal médico consiste en omitir (retiro del medicamento) o modificar (ajuste de dosis). Cabe destacar que en la recopilación de datos en algunos pacientes no se encontraron datos específicos para tratar la sospechas de RAM, a esto es a lo que se refiere el término “no se registra” en el estudio. De los 22 casos con sospecha de RAM 10 pacientes (45.45%) no se registran, lo que dificulta realizar farmacovigilancia, a 8 pacientes (36.36 %) se le omitió el medicamento y a 4 pacientes (18.18 %) se les modificó la dosis.

Los antimicrobianos con sospecha de RAM que no se registra manejo está conformado por 6 pacientes (27.27%) los medicamentos implicados son: Cefazolina, Ceftriaxona, Ciprofloxacina y Gentamicina; a 3 pacientes (13.64%) se les omitió el medicamento los cuales son: Ciprofloxacina, Trimetroprim sulfametoxazol, Fluconazol; a 1 paciente (4.55%) se le modificó la dosis de ceftriaxona.

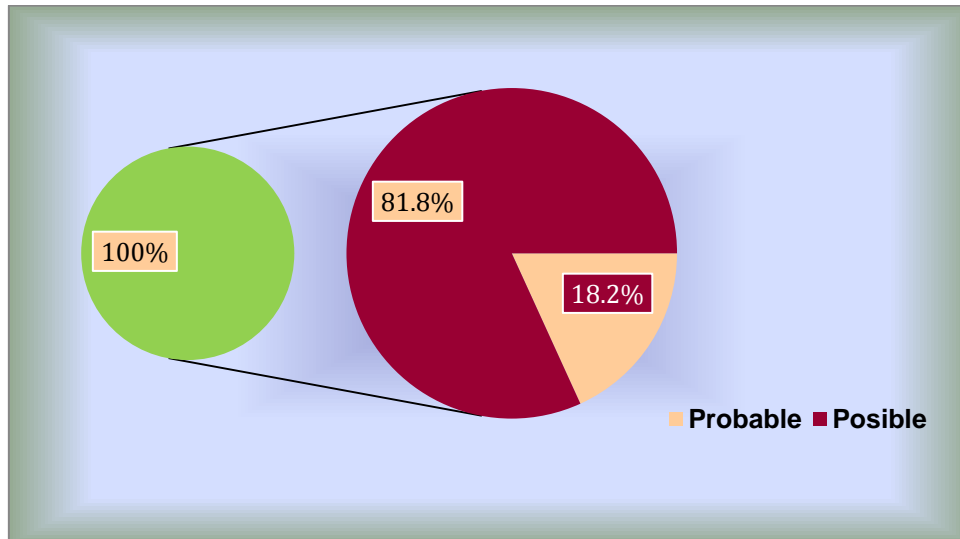
En relación a los medicamentos gastroenterológicos que causaron sospecha de RAM medicamentos omitidos representa 4 pacientes (18.18%) los cuales fueron: Omeprazol, Ranitidina, Dimenhidrinato y Metoclopramida; dentro de este grupo a 1 paciente (4.55 %) no se registra acción tomada por el personal médico y es Ranitidina.

En los medicamentos cardiovasculares a 2 pacientes (9.09%) se les modificó y son: Losartán y Nifedipina; a 1 paciente (4.55%) se le omitió el Enalapril y a 1 paciente (4.55%) no se registra acción tomada con la sospecha de RAM tras la administración de Cilostazol.

En el grupo de medicamentos neurológicos en los expedientes clínicos de los pacientes no reportó ninguna acción tomada por parte del personal médico a 2 pacientes (9.09%) siendo los medicamentos Diazepam y Lorazepam. En los medicamentos urológicos a 1 paciente (4.55%) se le modificó la Furosemida.

## IMPUTABILIDAD DE LAS SOSPECHAS DE RAM

Gráfico N° 9



Fuente: Expedientes clínicos

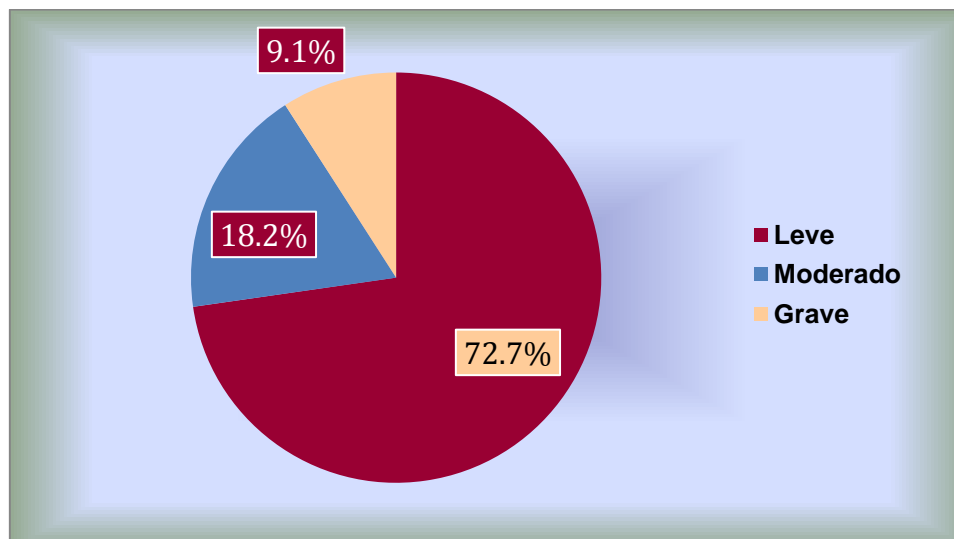
La imputabilidad de una sospecha de RAM puede ser clasificada como definitiva, probable, posible o dudosa al aplicarles el Algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo según su relación causal.

El 81.8% de las sospechas de RAM son clasificados como reacciones posibles, estas se deben a la relación temporal entre la administración del medicamento y el signo o síntoma así mismo a la existencia de una causa alternativa (Enfermedad del paciente, enfermedades asociadas o por otros medicamentos o tratamientos), por tal razón las RAM clasificadas como posibles en el estudio son: cefalea, mareo, estado de somnolencia, fiebre, vómito, hipotensión, náuseas, hipocalcemia leve secundaria y disuria.

El 18.2% restante de las sospechas de RAM son clasificadas como reacciones probables las cuales son: diarrea, alergia e insomnio; estas obedecen a que en una RAM probable existe una relación temporal entre la administración del medicamento y el signo o síntoma, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable, pero no hubo reexposición (otra dosis) del medicamento.

## CLASIFICACIÓN DE LAS RAM SEGÚN SU INTENSIDAD

Gráfico N° 10



**Fuente: Expedientes clínicos**

Según la intensidad de las RAM encontrados en este estudio el 72.7% son clasificadas como leves, el 18.2% son moderadas y en menor proporción se encuentran las graves con 9.1%.

Las reacciones clasificadas como leves son: Mareo, cefalea, fiebre, estado de somnolencia, diarrea, vómito, disminución de la presión arterial, náuseas, insomnio. El Ministerio de Salud en el 2014 define como reacciones leves a los signos y síntomas fácilmente tolerados, que no necesitan tratamiento, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización.

Dentro de la clasificación de RAM moderadas están: Cefalea, disuria e hipocalcemia leve secundaria, el Ministerio de Salud en el 2014 define como RAM moderadas a aquellas reacciones que interfieren con las actividades habituales, puede producir hospitalización sin amenazar directamente la vida del paciente. En este estudio las RAM graves lo constituyen los signos de alergia, el Ministerio de Salud en el 2014 define como RAM graves a aquellas reacciones que amenazan directamente la vida del paciente.





# CAPÍTULO VI

## Conclusiones



## 6.1. CONCLUSIONES

1. Del 100% de los pacientes según las características del sexo respecto al rango de edades, el mayor porcentaje de sospecha de RAM, se encuentra entre las edades de 31-60 años, en mayor proporción el sexo masculino 40.91%, seguido del sexo femenino 22.73%.
2. El grupo farmacológico que presentó un mayor porcentaje de sospecha de RAM son los antimicrobianos 45.45%, destacándose la Ceftriaxona 1 g IV.
3. En relación al manejo del paciente con sospecha de RAM descrito en los expedientes clínicos al 45.45 % de los pacientes no se registran, al 36.36 % se le omitió el medicamento y al 18.18 % se le modificó la dosis.
4. La Imputabilidad de las sospechas de reacciones adversas aplicando el Algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo, da como resultado reacciones adversas medicamentosas probables en 18.2 % y posibles en 81.8 %.
5. Según la intensidad de las reacciones son más frecuentes las leves 72.7% predominando la cefalea 22.73 % y mareos 18.18 %.



# CAPÍTULO VII

## Recomendaciones



## 7.1. RECOMENDACIONES

Se hacen recomendaciones pertinentes a la dirección y al personal médico del Hospital Regional Santiago de Jinotepe según las conclusiones obtenidas en el estudio:

1. Realizar mayor monitorización en los pacientes de 31 a 60 años ingresados que presenten sospecha de RAM.
2. Realizar Farmacovigilancia continua de los antimicrobianos, con la finalidad de monitorear e investigar reacciones adversas en los pacientes.
3. Registrar el manejo de los pacientes con sospecha de RAM y las RAM que presentan los pacientes en el perfil farmacoterapéutico y ficha de notificación de reacciones adversas a insumos médicos del MINSA.
4. Continuar desarrollando el sistema de farmacovigilancia existente en el hospital para detectar, evaluar, comprender y prevenir las reacciones adversas a los medicamentos y así reducir los efectos nocivos para el paciente en el hospital.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brunton, L. L. (2012). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. California: McGraw Hill.
2. Debesa Garcia, F., & Llovet Alcalde, S. (2000). *Biblioteca virtual en salud de Cuba*. Obtenido de La farmacovigilancia, una reflexión 23 años después: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/res/vol13\\_5\\_00/res04500.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/res/vol13_5_00/res04500.htm)
3. Esteban Jiménez, Ó. (2014). Tesis Doctoral. *Análisis de la incidencia, características e implicaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario*. Zaragoza, España.
4. Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C., & Baptista Lucio, P. (2010). *Metodología de la investigación*. México: McGraw-Hill.
5. Laporte, J. R., & Tognoni, G. (1993). *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona, España: SALVAT.
6. Ministerio de Salud. (2014). *Formulario Nacional de Medicamentos (7ma ed.)*. Managua, Nicaragua.
7. MINSA. (2011). *Norma y Guía para la notificación obligatoria de reacciones adversas asociadas a insumos médicos*. Managua: MINSA.
8. Mulla Guaminga, P. M. (2013). *Tesis de grado: "implementación del sistema de farmacovigilancia en pacientes hospitalizados del área clínica y cirugía del Hospital General Puyo"*. Rio Bamba, Ecuador: Escuela Superior Politécnica De Chimborazo.
9. Narváez, L., Fuentes, C., Mairena, F., Marchand, B., Berrios, C., Narváez, E., & Quintero, D. (Septiembre de 2005). *Acción Internacional Por La Salud. Farmacovigilancia: actividad fundamental para garantizar la seguridad de los medicamentos*. Nicaragua: AIS Nicaragua.

10. OMS. (Octubre de 2004). *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos*. Obtenido de La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos:  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68862/1/WHO\\_EDM\\_2004.8\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68862/1/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf)
11. Roman, S., Frontini, M., & Ayarzon, M. (2011). Problemas Relacionados con Medicamentos. *Rev. Medica Uruguay*, 123.
12. Seger, D., Barker, K., & McNaughton, C. D. (Julio de 2013). *NCBI*. Obtenido de Misuse of the Naranjo adverse drug reaction probability scale in toxicology:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3887443/>
13. The Uppsala Monitoring Centre. (2001 ). *Vigilancia De La Seguridad De Los Medicamentos*. Obtenido de Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia: <http://who-umc.org/graphics/24751.pdf>
14. Velázquez B, L. (2008). *Velázquez Farmacología Básica y Clínica*. Buenos Aires; Madrid: Médica panamericana.

## Glosario

### A

**Agranulocitosis:** Es una afección en la cual la médula ósea no produce suficiente cantidad de un cierto tipo de glóbulos blancos maduros (neutrófilos). La médula ósea es el tejido blando dentro de los huesos que ayuda a formar células sanguíneas.

**Anticuerpos del tipo IgE:** La IgE es un tipo de anticuerpo o inmunoglobulina que está presente únicamente en los mamíferos. La IgE está implicada en los procesos alérgicos (especialmente en la respuesta inmune tipo I de hipersensibilidad) y en la respuesta inmune contra diversos agentes patógenos, especialmente parásitos.

### C

**Causalidad** (ver también **Imputabilidad**): consiste en la evaluación de la relación causa – efecto entre el uso de un medicamento y la ocurrencia de un evento adverso.

**Citocromo P-450:** El citocromo P-450 (P-450) es el principal responsable del metabolismo oxidativo de los xenobióticos. No se trata de un único enzima, sino que en realidad es una familia de hemoproteínas presentes en numerosas especies, desde bacterias a mamíferos, y de las que ya se han identificado más de 2000 isoformas diferentes.

### D

**Digitálicos:** designan una familia de medicamentos que se utilizan en cardiología. Incluyen la digoxina y la digitoxina, sustancias activas que reducen la frecuencia cardíaca aumentando la fuerza de contracción del miocardio. Están, sobretodo, indicadas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Están contraindicadas en caso de cardiopatía obstructiva, de trastornos en la conducción y de ritmo ventricular.

## E

**Evento adverso:** cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el uso de un medicamento, vacuna, producto herbario o complementario, suplemento alimenticio o dispositivo médico, pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento. En este caso el punto básico es la coincidencia en el tiempo sin ninguna sospecha de una relación causal

**Expediente Clínico:** conjunto de hojas o documentos ordenados sistemáticamente, de carácter médico – legal, correspondientes a la atención integral en salud del usuario en un establecimiento proveedor de estos servicios.

**Efectividad:** es el grado en que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio puestos en práctica logran lo que se pretende conseguir para una población determinada.

**Efecto colateral:** cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normalmente utilizadas en el hombre, y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento. Los elementos esenciales en esta definición son la naturaleza farmacológica del efecto, que el fenómeno no es intencionado y que no existe sobredosis evidente.

**Efecto secundario:** es el que se produce como consecuencia del efecto primario o bien, por un efecto colateral. Al igual que ocurre con el efecto colateral, también el efecto secundario puede tener o no tener trascendencia clínica. Su intensidad suele depender de la dosis y también puede presentarse tolerancia o haber saturación de receptores biológicos, y con ello más dosis no implicar mayor efecto.

**Eficacia:** es el grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio originan un resultado beneficioso en condiciones ideales. De manera ideal, la determinación (y la medida) de la eficacia se basa en los resultados de un ensayo controlado con distribución aleatoria.



**Eficiencia:** son los efectos o resultados finales alcanzados en relación con el esfuerzo empleado, en términos monetarios, de recursos y de tiempo; o también como el grado en que los recursos empleados para procurar una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio, de eficacia y efectividad conocidas son mínimas; o como la medida de la economía (o coste de recursos) con la que se lleva a cabo un procedimiento de eficacia y efectividad conocidas.

## F

**Fagocitan:** se desarrolla entre células o elementos de distinto tipo y que supone básicamente que la célula rodea con su membrana citoplasmática (aquella que está en contacto con el exterior) al otro elemento, por lo general más pequeño y débil, para consumirlo, destruirlo o transformarlo.

**Farmacoepidemiología:** el estudio del uso y de los efectos de los fármacos en números elevados de personas.

**Fármaco – Tecnovigilancia:** es el conjunto de procedimientos que permiten reunir información acerca de los eventos adversos y fallas de calidad relacionados con los productos médicos no previstos en las evaluaciones de seguridad y eficacia previas a la autorización, con el fin de desplegar las acciones correctivas pertinentes.

**Farmacovigilancia:** es la identificación y valoración de los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos. La Farmacovigilancia (FV) es el conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. Aunque la FV se ocupa principalmente de los efectos indeseados o reacciones adversas producidas por los medicamentos, sus responsabilidades ya se han extendido a hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros.

## G

**Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa:** es un tipo de proteína que ayuda a que los glóbulos rojos trabajen apropiadamente.

## H

**Hapteno:** es una molécula orgánica muy pequeña que si bien son antigénicas no puede desarrollar una respuesta inmune por sí sola.

## I

**Imputabilidad:** Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento, vacuna, producto herbario o complementario, suplemento alimenticio o dispositivo médico 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 producto de forma global o la importancia del riesgo inducido por el producto en la población.

**Interacción medicamentosa:** Cualquier interacción entre uno o más medicamentos, entre un medicamento y un alimento y entre un medicamento y una prueba de laboratorio. Las dos primeras categorías de interacciones tienen importancia por el efecto que ellas producen en la actividad farmacológica del medicamento: aumentan o disminuyen los efectos deseables o los efectos adversos. La importancia de la tercera categoría de interacción reside en la alteración que un determinado medicamento puede causar en los resultados de las pruebas de laboratorio afectando su confiabilidad

## M

**Medicamento:** es un producto farmacéutico, utilizado en o sobre el cuerpo humano para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o para la modificación de funciones fisiológicas.

## R

**Riesgo:** es toda probabilidad que tiene un usuario de sufrir un daño o malestar no previsto al ser expuesto durante el proceso de la atención a exámenes o procedimientos (diagnósticos o terapéuticos) considerados necesarios para el restablecimiento de la salud o su rehabilitación.

**Reacción adversa:** es una respuesta a un medicamento, vacuna, producto herbario o complementario, suplemento alimenticio o dispositivo médico que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis o modo de empleo que normalmente se utilizan en el hombre. Es importante ver que se involucra la respuesta del paciente, que los factores individuales pueden tener un papel importante y que el fenómeno es nocivo.

**Reacción adversa inesperada:** es una reacción adversa, cuya naturaleza o intensidad no es consistente con la información local o la autorización de comercialización, o bien no es esperable por las características del producto.

**Relación Beneficio (Riesgo del fármaco):** es un medio para expresar un juicio referente al papel de un fármaco en la práctica médica, basado en datos de eficacia y seguridad, junto a consideraciones de la enfermedad sobre la que se emplea.

## **Abreviaturas y siglas**

OMS: Organización Mundial de la Salud

RAMs: Reacciones adversas medicamentosas

FV: Farmacovigilancia

MINSA: Ministerio de Salud

HRSJ: Hospital Regional Santiago de Jinotepe

IgE: Inmunoglobulina E

OPS: Organización panamericana de la salud

mg/d: miligramo/día

g/d: gramo/día

IV: Intravenosa

TMP + SMX: Trimetoprim + sulfametoxazol

PO: Por vía Oral

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos



# ANEXOS



## Anexo 1

### Algoritmo de Karch Lasagna modificado por Naranjo y Colaboradores

Algoritmo	Si	No	Se desconoce	Puntuación
1. ¿Existen informes previos concluyentes de esta reacción adversa?	+1	0	0	
2. ¿Apareció el efecto adverso después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la reacción adversa tras la suspensión del fármaco o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Hay causas alternativas que por sí mismas pudieran haber causado la reacción?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción cuando se administró un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Fueron detectadas concentraciones del fármaco en la sangre (u otros fluidos) conocidas como tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más intensa cuando se aumentó la dosis o menos intensa cuando se disminuyó la dosis?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente una reacción adversa al mismo fármaco o a otro similar en alguna exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmaron los efectos adversos por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	
<b>PUNTAJE TOTAL</b>				
Definitiva: ≥9; Probable: 5-8; Posible: 1-4; Dudosa: <1				

Tomado de Velázquez Farmacología Básica y Clínica., 2008

## Anexo 2

### Formulario de notificación de reacciones adversas a insumos médicos del MINSA

MINISTERIO DE SALUD  
CONFIDENCIAL

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A INSUMOS MÉDICOS

1. NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Peso (Kg) \_\_\_\_\_

Masculino

Femenino

No. Expediente: \_\_\_\_\_

Establecimiento de Salud \_\_\_\_\_

Departamento/Municipio \_\_\_\_\_

2. INSUMO (S) MÉDICO (S) (Indique nombre genérico o comercial)	Fecha de Vencimiento, No. de Lote, Fabricante	Dosis diaria y Vía de admón.	Fecha		Motivo de la prescripción
			Comienzo	Final	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	

3. REACCIONES (Naturaleza, localización, intensidad)	Fecha		Desenlace (recuperado, secuelas, mortal, otro)
	Comienzo	Final	
	/ /	/ /	
	/ /	/ /	
	/ /	/ /	
	/ /	/ /	

Requirió Ingreso:  Sí  No

4. MEDICAMENTO (S) CONCOMITANTE (S) (Incluir automedicados)	Dosis diaria y Vía de admón.	Fecha		Motivo de la medicación
		Comienzo	Final	
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	

5. Comorbilidades \_\_\_\_\_

6. Antecedentes Familiares \_\_\_\_\_

7. Factores de Riesgo \_\_\_\_\_

8. OBSERVACIONES ADICIONALES

(Emplee hojas adicionales si lo requiere)

9. NOTIFICADOR

Nombre: \_\_\_\_\_

Profesión: \_\_\_\_\_

Especialidad: \_\_\_\_\_

Teléfono (s) de contacto: \_\_\_\_\_

Correo Electrónico: \_\_\_\_\_

10. Marque si necesita más formularios

11. Marque si requiere informe

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma

Ver instructivo de llenado al reverso de la hoja

Mapa: Ubicación del Hospital Regional Santiago de Jinotepe









UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA  
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO  
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
HOSPITAL REGIONAL SANTIAGO DE JINOTEPE  
ÁREAS DE CIRUGÍA Y ORTOPEDIA


**Tratamiento aplicado a la sospecha de RAM:**

**Recolectado por:** \_\_\_\_\_

Tabla N° 1

**PACIENTES CON SOSPECHA DE RAM vs SALA DE INGRESO**

<b>SALA DE INGRESOS</b>		
<b>Sala</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Cirugía de varones</b>	6	27.27%
<b>Ortopedia de varones</b>	6	27.27%
<b>Cirugía de mujeres</b>	4	18.18%
<b>Ortopedia de mujeres</b>	6	27.27%
<b>Total</b>	22	100.0%

Tabla N° 2

## EDAD vs SEXO

Edad del paciente	SEXO DEL PACIENTE			
	MASCULINO		FEMENINO	
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje
≤30	1	4.55%	2	9.09%
31-60	9	40.91%	5	22.73%
≥61	2	9.09%	3	13.64%
<b>Total</b>	12	54.55%	10	45.45%

Tabla N° 3

## GRUPO FARMACOLÓGICO vs RAM

Grupo Farmacológico	Medicamento	RAM	Pacientes	Porcentaje
Antimicrobianos	cefazolina	Diarrea	1	4.55%
	Ceftriaxona	Fiebre	3	13.64%
	Ciprofloxacina	Cefalea	2	9.09%
	TMP+SMX	Alergia	2	9.09%
	Fluconazol	Vómito	1	4.55%
	Gentamicina	Disuria	1	4.55%
Medicamentos Gastroenterológicos	Omeprazol	Mareo	3	13.64%
	Ranitidina	Cefalea	1	4.55%
	Dimenhidrinato Metoclopramida	Somnolencia	1	4.55%
Medicamentos Cardiovasculares	Enalapril	Náuseas	1	4.55%
	Losartan	Insomnio	1	4.55%
	Cilostazol	Cefalea	2	9.09%
	Nifedipina			
Medicamentos Neurológicos	Diazepam	Mareo	1	4.55%
	Lorazepam	Disminución P.A.	1	4.55%
Medicamentos Urológicos	Furosemida	Hipocalcemia leve secundaria	1	4.55%
Total			22	100%

Tabla N° 4

**TRATAMIENTO APLICADO POR EL PERSONAL MÉDICO PARA EL  
MANEJO DEL PACIENTE CON SOPECHA DE RAM**

Grupo farmacológico	Tratamiento aplicado a la RAM						Total	
	Omitido		Modificado		No se reporta			
	Paciente	Porcentaje	Paciente	Porcentaje	Paciente	Porcentaje	Paciente	Porcentaje
Antimicrobianos	3	13.64%	1	4.55%	6	27.27%	10	45.45%
Gastroenterológicos	4	18.18%	0	0	1	4.55%	5	22.73%
Cardiovasculares	1	4.55%	2	9.09%	1	4.55%	4	18.18%
Neurológicos	0	0	0	0	2	9.09%	2	9.09%
Urológicos	0	0	1	4.55%	0	0	1	4.55%
Total	8	36.36%	4	18.18%	10	45.45%	22	100%

Tabla N° 5

## IMPUTABILIDAD DE LAS SOSPECHAS DE RAM

Imputabilidad de la RAM	Pacientes	Porcentaje
Probable	4	18.2%
Posible	18	81.8%
Total	22	100%

sospecha de RAM	Imputabilidad de la RAM			
	Probable		Posible	
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje
Mareo	0	0	4	18.18%
Cefalea	0	0	5	22.73%
Somnolencia	0	0	1	4.55%
Diarrea	1	4.55%	0	0
Fiebre	0	0	3	13.64%
Alergia	2	9.09%	0	0
Vómito	0	0	1	4.55%
Disminución de p.a.	0	0	1	4.55%
Náuseas	0	0	1	4.55%
Insomnio	1	4.55%	0	0
Hipocalcemia leve	0	0	1	4.55%
Disuria	0	0	1	4.55%
Total	4	18.2%	18	81.8%

Tabla N° 6

## CLASIFICACIÓN DE LAS RAM SEGÚN INTENSIDAD

Clasificación de las RAM	Pacientes	Porcentaje
Leve	16	72.7%
Moderado	4	18.2%
Grave	2	9.1%
Total	22	100%

Sospecha de RAM	Clasificación de las RAM						Total	
	Leve		Moderado		Grave			
	Paciente	Porcentaje	Paciente	Porcentaje	Paciente	Porcentaje	Paciente	Porcentaje
Mareo	4	18.18%	0	0	0	0	4	18.18%
Cefalea	3	13.64%	2	9.09%	0	0	5	22.73%
Estado de somnolencia	1	4.55%	0	0	0	0	1	4.55%
Diarrea	1	4.55%	0	0	0	0	1	4.55%
Fiebre	3	13.64%	0	0	0	0	3	13.64%
Alergia	0	0	0	0	2	9.09%	2	9.09%
Vómito	1	4.55%	0	0	0	0	1	4.55%
Disminución de P.A.	1	4.55%	0	0	0	0	1	4.55%
Náuseas	1	4.55%	0	0	0	0	1	4.55%
Insomnio	1	4.55%	0	0	0	0	1	4.55%
Hipocalcemia leve	0	0	1	4.55%	0	0	1	4.55%
Disuria	0	0	1	4.55%	0	0	1	4.55%
Total	16	72.73%	4	18.18%	2	9.09%	22	100%