

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN EL HOSPITAL HERNANDO  
MONCALEANO PERDOMO DURANTE EL PERIODO  
2009-2010

EMERSON ÁVILA QUIZA  
JORGE ANDRÉS RAMÍREZ POLANÍA  
JUAN CAMILO CIFUENTES CARDOZO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA  
2011

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN EL HOSPITAL HERNANDO  
MONCALEANO PERDOMO DURANTE EL PERIODO  
2009-2010

EMERSON ÁVILA QUIZA  
JORGE ANDRÉS RAMÍREZ POLANÍA  
JUAN CAMILO CIFUENTES CARDOZO

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico

Asesora  
ADRIANA ZAMORA  
Toxicóloga Clínica

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA  
2011

**Nota de Aceptación:**

---

---

---

---

---

---

---

---

Firma del presidente del jurado

---

Firma del jurado

---

Firma del jurado

Neiva, Enero 2011

## DEDICATORIA

A DIOS por concederme la salud y la sabiduría que me permitieron cumplir a feliz término, cada una de las tareas y responsabilidades adquiridas a lo largo de mi carrera.

A mis padres por brindarme su sincero amor, cariño y apoyo incondicional. Igualmente por inculcar en mí, el sentido de responsabilidad, respeto y dedicación.

A mi hermana por ser mi más grata y preciada compañía.

A mis abuelos maternos por creer en mí, brindarme su amor, apoyo y experiencia

Emerson.

Este trabajo lo dedico a mi familia que me han dado la fuerza suficiente para ser cada día una mejor persona e inculcaron en mí el valor de la perseverancia para alcanzar todos mis logros. Muchas gracias.

Jorge Andrés.

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores expresamos nuestros agradecimientos

A la Dra. ADRIANA ZAMORA por brindarnos la asesoría adecuada durante el desarrollo del presente estudio. Además por estimular en nosotros el espíritu investigativo y servir como ejemplo de nuestra formación médica y humana.

A la Química Farmaceuta MARLENY ARCOS por ofrecernos su ayuda incondicional y asesoramiento oportuno.

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	13
1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	14
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
3. JUSTIFICACIÓN	23
4. OBJETIVOS	24
4.1 OBJETIVO GENERAL	24
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
5. MARCO TEORICO	25
5.1 SISTEMAS DE CONTROL Y EVALUACION DE MEDICAMENTOS POST-COMERCIALIZACION	27
5.2 DETERMINANTES MOLECULARES DE LA TOXICIDAD MEDICAMENTOSA	28
5.3 PREDICTORES MOLECULARES DE LA EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS	29
5.4 NUEVOS MARCADORES MOLECULARES	30
6. DISEÑO METODOLÓGICO	34
6.1 TIPO DE ESTUDIO	34
6.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO	34
6.3 POBLACION Y MUESTRA	34
6.4 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	35
6.5 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	36
6.6 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	36

	Pág.
6.7 PRUEBA PILOTO	37
6.8 CODIFICACION Y TABULACIÓN	37
6.9 FUENTES DE INFORMACIÓN	37
6.10 PLAN DE ANALISIS DE RESULTADOS	37
6.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS	38
7. RESULTADOS	39
8. DISCUSIÓN	48
9. CONCLUSIONES	51
10. RECOMENDACIONES	53
BIBLIOGRAFÍA	54
ANEXOS	56

## LISTA DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1 Casos de RAMs durante el periodo 2009-2010	40
Gráfico 2 Distribución de RAMs por grupos farmacologicos	44
Grafico 3 Días de permanencia del efecto	45
Grafico 4 Servicios responsables del evento adverso	45
Gráfico 5 Tratamiento instaurado por el evento adverso	46
Gráfico 6 Corticoides administrados como tratamiento del evento	47



## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1 Sistemas afectados por RAMs	15
Tabla 2 Fármacos causales del síndrome de Steven Johnson	32
Tabla 3 Fármacos que inducen el síndrome de hipersensibilidad	32
Tabla 4 Operacionalización de las variables	35
Tabla 5 Ficha de notificación del INVIMA vs ficha de reporte del HUHMP	39
Tabla 6 Caracterización de la población con RAMs.	41
Tabla 7 Distribucion por sistemas de las RAMs	42
Tabla 8 Distribución de los efectos adversos por fármacos	43

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A Ficha técnica	57
Anexo B Tabla de gráficos	58

## RESÚMEN

Los medicamentos se convirtieron en la principal herramienta para el tratamiento de las enfermedades que se instauran en las personas que las padecen. Sin embargo, el uso de fármacos trae consigo la aparición de reacciones adversas afectando a personas de todas las latitudes.

Se realizó un estudio de serie de casos, a través de la identificación de pacientes que presentaron cualquier tipo de reacción adversa a medicamentos, en el curso del tratamiento de determinada patología en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, entre los periodos 2009-2010. Las variables estudiadas fueron: tipo de efecto adverso presentado, grupos farmacológicos implicados, órganos o sistemas afectados, servicio o especialidad reportante del evento, tratamiento instaurado tras el efecto adverso y días de permanencia del mismo.

Se revisaron 37 fichas de notificación e igual número de historias clínicas, con el fin de analizar y poner a prueba el cuestionario para la recolección de datos, igualmente se manejó el programa Epi Info 3.5 con el fin de crear una base de datos, que permitió, una vez terminada la revisión de las fichas de notificación e historias clínicas realizar un eficiente análisis de las variables.

Los resultados más importantes fueron: Para un total de 37 pacientes reportados, se encontraron 56 reacciones adversas, de los cuales el 67.6% pertenecieron al género masculino y el 37.8% estaban entre los 21 y 40 años; el principal evento adverso presentado fue de tipo dermatológico en un 50%, donde grupos farmacológicos como Antibióticos (TMP/SMX), AINES (Dipirona) e Hidantoínas (Fenitoína) se vieron implicados en el 33%, 9% y 13% respectivamente de los eventos presentados. El servicio que reportó el mayor número de eventos fue Medicina Interna con un 59% y el tratamiento de elección instaurado tras la aparición del evento fue la suspensión en el 94.6% y la administración de corticoides en el 43.2%.

Palabras Claves: Reacciones Adversas a Medicamentos, Grupos Farmacológicos, Sistemas Afectados, Servicios Reportantes, Tratamiento.

## ABSTRACT

The medications became the main tool for the treatment of the illnesses that are established in people who suffer them. However, the use of drugs is the emergence of adverse events affecting people from all latitudes.

We performed a cases study, through the identification of patients experiencing any adverse drug reaction in the course of treatment of certain diseases at the Hospital Universitario Hernando Perdomo Moncaleano the city of Neiva, between the periods 2009 - 2010. The variables studied were: type of adverse effect presented drug groups involved, organs and system affected, REPORTING service or specialty event, treatment initiated after the adverse effect and days of stay of the same process.

37 forms notification were revised and the same number of medical records, in order to analyze and test the questionnaire for getting information. Further we used the Epi Info 3.5 program with the aim of creating a database which allow for an efficient analysis of the variables because the notification forms and medical records had been reviewed

The most important results were: For a total of 37 patients reported, 56 were adverse reactions, of which 67.6% are male and 37.8% were between 21 and 40, the main adverse event rate was presented dermatological 50%, where drug groups such as antibiotics (TMP / SMX), NSAIDs (dipyrone) and hydantoins (phenytoin) were involved in 33%, 9% and 13% respectively of the events depicted. The service reported the highest number of events was Internal Medicine with 59% and the treatment of choice in place after the onset of the event was suspended in 94.6% and administration of corticosteroids in 43.2%.

Keywords: Adverse Drug Reactions, Pharmacologic Groups, Systems Affected Reporting Services, Treatment.

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos a lo largo de la historia de la medicina se convirtieron en la principal herramienta e incluso son el eje sobre el cual gira y se desenvuelve el tratamiento para las enfermedades que se instauran y desarrollan en las personas que las padecen. Su importancia es tal que han permitido la erradicación y control de determinadas patologías, la recuperación de la salud y sin duda alguna lo más relevante que es la prolongación de la esperanza de vida de las personas.

Pero sin vacilación alguna el uso de fármacos trae consigo la aparición de reacciones adversas afectando a personas de todas las latitudes, estableciéndose este hecho como una entidad clínica que de igual forma requiere determinado manejo como si se tratara de cualquier otra condición clinicopatológica.

Por reacciones adversas a los medicamentos se entienden a los efectos perjudiciales e inesperados que éstos desencadenan al ser administrados a las dosis habituales con fines terapéuticos.

Como es de esperar, la manifestación de los efectos adversos causa un deterioro considerable en la evolución clínica del paciente, debido no solo a la aparición de estos, sino que al tener que suspender la medicación se compromete aun más el estado de salud de la persona, así mismo, en algunos casos, los costos asociados a estas manifestaciones, por ejemplo, en relación con la hospitalización y la pérdida de productividad, sobrepasan los costos acarreando igualmente un problema a la institución prestadora del servicio de salud.

De tal modo que se ha plantado este estudio para determinar las reacciones adversas más prevalentes en el hospital, el servicio que mas reporta casos, los fármacos causales más comunes, lo que permitiría, conocer la problemática hospitalaria, y conducirá a la implementación de estrategias de vigilancia y control del problema como política institucional.

A continuación se presenta antecedentes del problema, planteamiento del mismo, justificación, objetivos, marco teórico, diseño metodológico, resultados, discusión, conclusiones y recomendaciones del estudio.

## 1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Las reacciones adversas de los medicamentos se constituyen en una problemática que ha requerido la vigilancia por parte de las entidades de salud de los países en todo el mundo, debido a que el número de casos y de muertes que estos efectos generan sobre los pacientes que son tratados con diferentes medicinas es significativamente alta, por lo cual los ministerios de salud de los gobiernos a nivel mundial tiene como meta diseñar mecanismos de control que le permitan conocer la situación epidemiológica de estos eventos.

Para sustentar lo anterior, de acuerdo con un meta análisis publicado en 2007 por el Departamento de farmacología y la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital Universitario San Cecilio de Madrid-España reportó que la prevalencia de Reacciones Adversas a Medicamentos fue de 7-15%<sup>1</sup> en concordancia con otros estudios europeos y americanos, con una mortalidad de 0.05-3.7%<sup>2,3,4,5</sup>. Según este estudio el porcentaje global de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAM) es del 3%, siendo mayor la iatrogenia entre los pacientes que visitaron un hospital general respecto a los pacientes que acudieron a la urgencia hospitalaria por un problema relacionado con la toma de medicamentos. Los datos existentes en la bibliografía española reportan una incidencia del 1.7-3.9%.

La estimación conjunta hallada de RAM fue del 13%, en los pacientes hospitalizados fue del 8.9% y para los que acudieron al servicio de urgencias de 15.6%, del total de los pacientes el 82% fueron adultos y el 60% perteneció al género femenino. En lo referente a los grupos farmacológicos más implicados en la aparición de RAM fueron los AINES, Digoxina, IECAS, Antagonistas del Calcio, Furosemida, Antidiabéticos, Psicofármacos, Broncodilatadores y Vacunas los comúnmente involucrados; respecto a los órganos y sistemas más afectados por las RAM se encontró lo siguiente (Tabla1).

---

<sup>1</sup> PUCHE CAÑAS, E., LUNA DEL CASTILLO, J. D. Adverse drug reactions in patients visiting a general hospital: a meta-analysis of results. *En: Anales de medicina interna*. vol. 24, n.12, 2007. P. 575.

<sup>2</sup> EINARSON, T. R. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 832-40.

<sup>3</sup> LAZAROU, J., POMERANZ, B. y COREY, P. Incidente of adverse drug reactions in hospitalizad patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.

<sup>4</sup> BEIJER, H. I. y BLAEY, C. J. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46-54.

<sup>5</sup> PIRMOHAMED, M., JAMES, S., MEAKIN, S., SCOTT, A., WALLEY, T., et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18,820 patients. *Br Med J* 2004; 329: 15-9.

Tabla 1 Sistemas afectados por RAMs.

Órganos y aparatos	%	IC95%	Cuadro clínico
Digestivo	39,3	30,7-48	HD, colitis hemorrágica, pirosis, dolor de estómago, diarrea
Piel	23,5	14,5-32,5	Toxicodermias, vasculitis, urticaria
S. nervioso	14,2	9,3-19,2	Convulsiones, cefaleas, fiebre, medicamentosa, somnolencia, r. psicótica
Cardiovascular	8,3	4,2-12,3	Arritmia, bloqueo A-V, crisis, hipotensión arterial, <i>shock</i> anafiláctico
Sangre	2,2	0,8-3,70	Agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, anemia
Respiratorio	1,8	0,7-2,9	Broncoespasmo, edema glotis, disnea, hipo, apnea
Endocrino	1,6	1,1-2,1	Crisis de hipoglucemia, coma, hipoglucémico
Locomotor	0,1	0,1-0,2	Edemas, dolores en huesos y articulaciones, calambres en piernas
Genito-urinario	0,1	0,1-0,2	IRA, hematuria

HD: hemorragia digestiva; IRA: insuficiencia renal aguda.

Fuente: E. Puche Cañas, J. D. Luna Del Castillo. Adverse drug reactions in patients visiting a general hospital: a meta-analysis of results. vol. 24, n.12. 2007. P. 575.

La información contenida en la tabla 1 corresponde tanto a pacientes hospitalizados como procedentes del servicio de urgencias, se abarcaron signos y síntomas conocidos, esperados y frecuentes, relacionados con el sistema digestivo, piel, sistema nervioso, cardiovascular, hematológico, endocrino, respiratorio y locomotor independientemente de la procedencia del enfermo. También se tuvieron en cuenta reacciones infrecuentes y de mal pronóstico.

Este estudio se realizó mediante la revisión de artículos publicados entre 1985-2006 en el Índice Médico Español y Medline, y tuvo como propósito presentar los resultados de una meta análisis sobre las reacciones adversas a medicamentos en pacientes que fueron ingresados y que acudieron al servicio de urgencias de un hospital<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> PUCHE, Op. cit., p. 576.

Según el Simposio Internacional de Alergia a Medicamentos llevado a cabo del 22-24 de octubre del 2009 entre el 5-25% de la población europea padece algún tipo de alergia a fármacos y entre el 3-6% de los ingresos hospitalarios se deben a reacciones adversas a fármacos.

En el caso de la población infantil uno de cada diez niños hospitalizados puede sufrir una reacción adversa a los fármacos, además de ser la causa del 2% de las hospitalizaciones pediátricas. En España el 14% de la población se considera alérgica a los medicamentos y en el caso de las penicilinas más del 10% de la población declaró ser alérgica a este tipo de antibióticos. Los grupos de medicamentos que de manera habitual desencadenaron las reacciones alérgicas fueron:

- Betalactámicos en el 47% de los casos.
- AINES en el 39% de los casos. Dentro de este grupo las pirazonas fueron las responsables del 10% de los mismos.
- Otros medicamentos como quinolonas, anestésicos locales, sulfamidas, tetraciclinas y macrólidos también se vieron implicados pero en pequeños porcentajes.

En cuanto al perfil del paciente alérgico a fármacos, se encontró que son principalmente adultos de edad media que comienzan a tomar diferentes medicamentos para tratar diversas patologías, por ello el mayor uso de fármacos se asoció a un mayor número de efectos adversos. De igual manera se llegó a la conclusión, que a pesar de la importancia de la vigilancia de este tipo de eventos se estima que tan solo el 1-10% de las reacciones adversas está reportada.

Este simposio internacional reportó los datos de reacciones adversas presentadas en Europa, y contó con la participación de 800 expertos de diferentes países<sup>7</sup>.

De acuerdo con el Boletín Informativo Del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid quien realizó un compendio de las reacciones adversas más comunes desencadenadas por ciertos medicamentos y el porcentaje de la población que afecta, se encontró lo siguiente:

---

<sup>7</sup> LOBERA, Teófilo. Reacciones adversas a medicamentos: En: SIMPOSIO INTERNACIONAL DE ALERGIA A MEDICAMENTOS (1: 2009: Logroño). Memorias del I Simposio Internacional de Alergia a Medicamentos. Logroño: Sociedad española de alergología e inmunología clínica. 2009. P. 1-3.



- Rosiglitazona: Basado en un estudio publicado en la New England Journal of Medicine donde se analizaron 42 ensayos clínicos que incluyeron 15.500 pacientes con Diabetes Melitus tipo 2, los resultados mostraron un incremento de casos de infarto de miocardio y muerte cardiovascular en los pacientes en tratamiento con este medicamento.
- Linezolid: Basado en un ensayo clínico, publicado por la New England Journal of Medicine en el que se comparaba la eficacia y seguridad del linezolid frente a la vancomicina / dicloxacilina / oxacilina, se suministró a 726 pacientes críticos asignados de forma aleatoria, y con infección asociada a catéter intravascular, 600 mg de linezolid por vía intravenosa (iv) u oral cada 12 h o 1 gr de vancomicina iv cada 12 h. En aquellos pacientes tratados con vancomicina, en los que posteriormente se identificó un microorganismo gram-positivo sensible a meticilina, se cambió el tratamiento a oxacilina (2 g por vía intravenosa cada 6 h), o dicloxacilina (500 mg por vía oral cada 6 h), cuya duración fue de 7-28 días. Se encontró que aproximadamente, el 50% de los pacientes fueron tratados en una Unidad de Cuidados Intensivos y el 25% fueron asistidos con ventilación mecánica. Los resultados de este estudio mostraron un incremento de la mortalidad entre los pacientes tratados con linezolid (78/363;21,5%) respecto a los que recibieron el antibiótico alternativo, es decir vancomicina / docloxacilina u oxacilina (58/363; 16%). El incremento de mortalidad se observó fundamentalmente durante el tratamiento y hasta 7 días después de la suspensión del mismo. A partir del 8º día desde la suspensión del tratamiento la mortalidad fue similar en ambos grupos.
- Cabergolina: La AEMPS emitió en Noviembre de 2004 una nota informativa sobre pergolida (otro derivado ergótico utilizado para el tratamiento de signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson, en relación con riesgos similares a los encontrados para cabergolina. Zanetini y colaboradores, en un estudio observacional en pacientes con enfermedad de Parkinson, concluyeron que la prevalencia de regurgitación valvular clínicamente relevante, en comparación con un grupo control, aumentaba de manera significativa en aquellos pacientes en tratamiento con pergolida o cabergolina, pero no en aquellos en tratamiento con otros agonistas dopaminérgicos no ergóticos. La prevalencia obtenida en este estudio para pergolida y cabergolina fue de 23,4% y 28,6% respectivamente.

Este boletín fue una publicación destinada a profesionales sanitarios de la comunidad de Madrid con el fin de informar los resultados del programa de Notificación Espontanea de Reacciones Adversas a Medicamentos y las actividades de farmacovigilancia; igualmente se baso en un estudio publicado en

la New England Journal of Medicine en 2006 sobre inicio de tratamiento con tiazolinedionas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2<sup>8</sup>.

Para América Latina Desde mediados de los noventa la farmacovigilancia ha tomado un interesante impulso en la región de las Américas. A la fecha un total de 17 países de América Latina participan en el programa del Centro de Monitorización de Reacciones Adversas de la OMS (Uppsala).

La evolución de los programas de farmacovigilancia es variada y cuba se ha destacado porque su red de farmacovigilancia se soporta en profesionales especializados en farmacoepidemiología.

Este país es el que notifica el mayor número de casos (16500/año) y el único que hace parte de la lista de los 20 países con la mayor tasa de reportes por millón de habitantes.

Otro país destacado es Brasil, que a la fecha cuenta con nueve centros regionales y más de 29000 reportes de los cuales el 27.2% son reacciones graves. De tal modo que para el fortalecimiento del reporte se puso en marcha un programa de farmacias notificadoras y uno de hospitales centinelas con la vinculación de 104 hospitales y 1655 farmacias.

En Uruguay por ejemplo, el desarrollo es incipiente y se han realizado esfuerzos que motiven la farmacovigilancia en el marco de la política farmacéutica nacional. En este país el centro de farmacovigilancia es operado por la Facultad de Medicina de la Universidad de Uruguay y desde 1997 ha recibido más de 1000 notificaciones de las cuales el 16.7% son reacciones graves.

En Perú con la Política Nacional de Salud del 2004 se ha planteado el fortalecimiento del sistema de farmacovigilancia y la divulgación de las acciones.

De las 360 notificaciones (668 RAM) realizadas por profesionales de la salud durante el primer semestre del 2006, 315 (87,5%) provienen de Lima (Capital del país) y sólo el 12.5% del resto del país; 128 (35,6%) fueron realizadas por Químicos Farmacéuticos, 124 (34,4%) por médicos y 108 (30%) por otros

---

<sup>8</sup> CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID. Reacciones adversas a medicamentos. Vol. 14. Madrid: 2007.

profesionales; las principales asociaciones medicamento-RAM en los 668 casos de RAM identificadas correspondieron a Kanamicina-dolor intenso en zona de aplicación en un 3,1%, Fenoterol-hipokalemia en 1,6% y a Furosemida-hipokalemia en un 1,3%.

En Colombia el Programa de farmacovigilancia INVIMA utiliza el método de notificación voluntaria como una de las herramientas para vigilar y analizar los casos reportados, obteniéndose los siguientes datos:

El número de reportes para el año 2006 fue un total de 8247 procedentes de los profesionales, instituciones de salud e industria farmacéutica. El 47% de las reacciones fueron no serias, el 30% correspondieron a reacciones serias y tan solo el 23% no se clasificaron. Es importante aclarar que el INVIMA recibió cualquier notificación independiente de su severidad.

En cuanto a la distribución por causalidad de la reacción adversa se encontró que el 49% de los casos se clasificaron como probables y él 6% correspondió a inclasificables lo que según este boletín indica que cada vez el diligenciamiento se hace mejor y con la información necesaria para un adecuado análisis<sup>9</sup>.

Por su parte el Programa Nacional de Farmacovigilancia en mayo de 2009 mostro que en el año inmediatamente anterior se reportaron 11.109 casos, con un consolidado en lo que lleva el programa desde el año 2002, 22.482 reportes de reacciones adversas.

En lo referente a los medicamentos principalmente implicados en la generación de reacciones adversas, se encontró que fármacos como Dipirona, Vancomicina, Ciprofloxacina, Metoclopramida, Tramadol, etc, fueron los más reportados.

Igualmente los sistemas u órganos más afectados fueron:

Las reacciones adversas más comunes fueron de tipo gastrointestinal como:

Nauseas  
Vomito  
Diarrea

---

<sup>9</sup> PROGRAMAS DE FARMACOVIGILANCIA EN AMERICA LATINA. Boletín de farmacovigilancia. N° 14. Bogotá: INVIMA, 2006. ISSN-1909-602X.

Dentro de las reacciones dermatológicas se encontraron:

Rash cutáneo

Eritema

Toxicodermia

Prurito

A su vez las reacciones asociadas al sistema nervioso central fueron:

Cefalea

Somnolencia

Vértigo

Mareo<sup>10</sup>.

---

<sup>10</sup> PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA. Boletín informativo de farmacovigilancia N° 3. Bogotá. INVIMA, 2009. P 1-14.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las reacciones adversas a medicamentos se convirtieron en una entidad clínico-patológica que se han asociado a los regímenes terapéuticos que se instauran en los pacientes con el objetivo de contrarrestar los efectos de una enfermedad.

A nivel mundial la problemática es de gran importancia debido a que cada año es mayor el número de casos reportados, tan solo los Estados Unidos es responsable de 140.000 muertes al año, del 2-12% de todas las muertes hospitalarias, y aumento en los costos de salud sobre todo en términos de estancia hospitalaria<sup>11</sup>.

Es por eso que los diferentes programas de farmacovigilancia de los sistemas de salud del mundo prestan gran atención a esta problemática con el objetivo de vigilar y controlar los casos que se presentan y por supuesto tienen como finalidad la implementación de estrategias dirigidas a disminuir la incidencia y prevalencia de casos.

América Latina también se encuentra en la tónica de vigilar los eventos que se produzcan por reacciones adversas a medicamentos y desde los años 90's ha tomado un fuerte impulso y hasta el año 2006 un total de 17 países participaron en el programa del centro de monitorización de reacciones adversas OMS (uppsala).

Este gran esfuerzo por reportar y vigilar los casos a nivel latinoamericano se debe principalmente al gran número de casos que se generan anualmente ya que por ejemplo Cuba reporta un promedio de 16.500 casos al año y Brasil 29.000 casos al año<sup>12</sup>, lo que demuestra que esta situación va en ascenso y que requiere un mayor esfuerzo por parte de los sistemas sanitarios de los países latinos para desarrollar y fortalecer los programas de fármaco epidemiología.

A pesar de la gran importancia que esta problemática tiene en los hospitales y clínicas del mundo a través de los programas de farmacovigilancia, en el hospital de Neiva tan solo hasta el año 2008, se empezó a implementar y desarrollar este programa lo que deja a la vista que en el hospital no se le ha dado la real importancia a esta situación. El programa que tiene como función principal recepcionar, vigilar, analizar y ayudar a la implementación de estrategias de los

---

<sup>11</sup> SEGURA, Omar y MALDONADO, Carlos. Las Reacciones Adversas a Medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. Instituto Nacional de Salud, Biomédica 2003;23:401-7.

<sup>12</sup> PROGRAMAS DE FARMACOVIGILANCIA EN AMERICA LATINA, Op. Cit. P ISSN-1909-602X.

casos de pacientes que presenten reacciones adversas por fármacos necesita que se realice un estudio exhaustivo que permita conocer, ubicar, y contextualizar esta problemática a nivel intrahospitalario. Del mismo modo, debido a que hay desconocimiento de la situación actual del problema, la farmacovigilancia dentro del hospital se constituye en un tema nuevo para los profesionales de la medicina del cual hay mucho que aprender y mejorar.

Por lo tanto se pretende resolver el siguiente interrogante:

¿Cuáles son los efectos adversos por medicamentos que se presentan en el Hospital Universitario de Neiva y el grupo de fármacos frecuentemente implicados en la aparición de dichos eventos?

### 3. JUSTIFICACIÓN

Los efectos adversos que generan los diferentes grupos de medicamentos que se utilizan en la práctica médica, se constituyeron en uno de los principales temas de investigación en el área clínica. A nivel mundial se reporta un número significativo de casos, de acuerdo con las cifras del Instituto Nacional de Salud las reacciones adversas a medicamentos son una causa de hospitalizaciones, con una proporción entre 0.9 y 28%, y para los casos intrahospitalarios una proporción entre el 1.5 y 43.5%, encontrándose una incidencia del 3.2% en la población general, lo que demuestra que las reacciones adversas generadas por diferentes medicamentos se ha convertido en un problema que afecta tanto a los pacientes, como a las entidades que prestan servicios de salud ya que esto se traduce en un aumento de los costos en términos de estancia hospitalaria.

Es por ello que la vigilancia de los efectos adversos medicamentosos se convierte en uno de los pilares para la implementación de estrategias que contribuyan a disminuir la incidencia y prevalencia de este tipo de problemas.

Desafortunadamente en los últimos años en nuestro medio, específicamente en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo no se ha realizado una adecuada vigilancia de las R.A.M. Solamente hasta el año 2008 se implemento el programa de farmacovigilancia en la institución, sin embargo no se ha realizado hasta la fecha un estudio que permita conocer e identificar de manera clara y precisa la situación de los pacientes del hospital en lo relacionado a las reacciones adversas más comunes que allí se presentan así como de los grupos de medicamentos responsables de la mayoría de los casos.

Por lo anteriormente planteado se pretende realizar un estudio que permita conocer los efectos más comunes a los que están siendo sujetos los pacientes de las diferentes especialidades tras la instauración de determinada terapia medicamentosa, estableciendo así la descripción del problema y la magnitud del mismo. Es relevante mencionar que a esta situación no se le ha dado la importancia que requiere por tal razón es indispensable conocer la situación epidemiológica en nuestro medio a fin de mejorar la prestación de los servicios de salud de los pacientes y de igual forma propiciar mejores condiciones de vida.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir los casos reportados por reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Universitario de Neiva durante el periodo 2009-2010.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analizar la ficha de notificación de RAMs utilizada por el programa de farmacovigilancia para establecer si los datos allí solicitados son suficientes para realizar una adecuada vigilancia y control de los efectos adversos presentados por medicamentos.
- Determinar cuál es el fármaco (s) frecuentemente implicado en la aparición de los efectos adversos.
- Conocer las características demográficas de la población afectada por reacciones adversas a medicamentos durante el periodo establecido.
- Describir el efecto adverso predominante en los diferentes grupos de medicamentos.
- Identificar cual servicio o especialidad del Hospital de Neiva reporta mayor número de casos por reacciones adversas.
- Determinar el tipo de tratamiento instaurado en los pacientes tras la aparición de un evento adverso por medicamentos.
- Describir el tiempo transcurrido desde la aparición de los efectos adversos hasta la recuperación del paciente.



## 5. MARCO TEORICO

La Farmacovigilancia es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro posible problema relacionado con los medicamentos. Un evento "adverso" se define como cualquier acontecimiento adverso que pueda presentar durante el tratamiento con una droga, pero que no tenga necesariamente relación causal con su uso<sup>13</sup>. Una reacción "adversa" es cualquier nocivo, no deseado y efecto no deseado de un fármaco, que se produce a una dosis utilizada en humanos para la profilaxis, diagnóstico, terapia o modificación de funciones fisiológicas<sup>14</sup>.

El estudio clínico de las reacciones adversas a medicamentos es parte fundamental de las medidas de prevención y detección instauradas a través de los programas de farmacovigilancia en los países del mundo. Para ello se hace necesario la cooperación de la industria farmacéutica, la biotecnología, los agentes reguladores y las instituciones académicas.

Por su parte los estudios clínicos desempeñan un papel vital en la identificación de RAMs pero debido a la corta duración de los estudios y el número limitado de participantes sea hace difícil identificar y ampliar el conocimiento de reacciones adversas a medicamentos. Además en los ensayos clínicos muchos de los pacientes seleccionados no desarrollan reacciones adversas por lo tanto muchos medicamentos son aprobados y comercializados generando posteriormente efectos secundarios sobre la población. Para contrarrestar lo anterior se han implementado medidas de control de seguridad encabezados por la Organización Mundial de la Salud que posee un sistema de información sobre seguridad de medicamentos al cual reportan más de 82 naciones del mundo<sup>15</sup>.

Estos estudios para la demostración de los posibles efectos adversos se realizan en condiciones altamente restrictivas: generalmente en sujetos jóvenes, sanos, o a lo sumo con una patología, y que no están tomando otros medicamentos. Por otra parte, las condiciones de uso una vez que el medicamento se comercializa cambian radicalmente, y así se comienza a utilizar con otras indicaciones, se emplea en niños y ancianos, y en pacientes con otras patologías y tratamientos intercurrentes; esto puede verse reflejado según Sandeep B. Bavdekar y

---

<sup>13</sup> Importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization, 2002.

<sup>14</sup> World Health Organization Collaborating Center for International Drug Monitoring. Geneva: World Health Organization. 1984, WHO publication DEM/NC/84.153.

<sup>15</sup> CHIANG, Annie y BUTTE, Atul. Data-driven methods to discover molecular determinants of serious adverse drug events. Clin Pharmacol Ther. 2009 March; 85(3): 259–268. doi:10.1038/clpt.2008.274.

colaboradores donde la incidencia de las reacciones adversas por fármacos en niños es del 9,5%. Ellas representan el 2,1% de los ingresos hospitalarios, con el 39,3% de ellos en peligro la vida<sup>16</sup>. Finalmente el tiempo de observación es bastante corto, y existen reacciones adversas que se manifiestan a largo plazo, como los trastornos degenerativos o neoplasias que se hacen evidentes luego de 10 años o más de exposición. Quizás la última razón que justifique la implementación de un Programa Nacional de Farmacovigilancia, es que en la actualidad es muy poco lo que conocemos acerca de la respuesta de la población colombiana.

Varios estudios han demostrado que la genética influye en forma considerable tanto en la respuesta terapéutica como en el desarrollo de RAM, y evidentemente en nuestro país, el hábito prescriptor de los médicos, los hábitos culturales y sociales de los pacientes y nuestra realidad económica pueden ser muy diferentes e influir notoriamente en estos dos factores.

Es necesario resaltar que el subregistro es muy frecuente, como se evidencio en un estudio realizado por Brvar<sup>17</sup> y colaboradores donde se realizo una revisión retrospectiva de 520 historias clínicas seleccionadas al azar de pacientes tratados por reacciones adversas a medicamentos en el que concluyeron que las reacciones adversas a medicamentos causan 5,8% de los ingresos en los servicios médicos principales y el hospital de tercer nivel. Los médicos reconocen ciertas reacciones adversas relacionadas con los ingresos de acuerdo a los criterios de causalidad de la OMS y anotan estos en las historias clínicas, pero rara vez codifican y reportan las reacciones adversas a medicamentos.

Otro estudio dirigido por C.C. Smith<sup>18</sup> y colaboradores en el cual analizaron retrospectivamente los reportes de reacciones adversas a fármacos y determinaron el numero y tipos de reacciones que habrían merecido la notificación de reportes de tarjeta amarilla de acuerdo a las guías del comité de medicamentos seguros, encontraron que en un periodo de 3 años existieron cerca de 1420 reportes de reacciones adversas a medicamentos, con una tasa de 68.7 por cada 1000 admisiones.

---

<sup>16</sup> BAVDEKAR, Sandeep y KARANDE, Sunil. National Pharmacovigilance Program. En: Indian Pediatrics - January 2006, Vol. 43, n.1.

<sup>17</sup> MIRAN, Brvar, et al. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection: Admission urgency and medical department specialty. En: BMC Clinical Pharmacology, 2009.

<sup>18</sup> SMITH, C., BENNETT, P., et al. Adverse Drug Reactions In a Hospital General Medical Unit Meriting Notification to the Committee on Safety of Medicines. En: British Journal Clinical Pharmacol 1996; 42: 423-429.

Ellos argumentan que si las guías se hubiesen aplicado de manera estricta 477 tarjetas amarillas pudiesen haber sido enviadas de las cuales 357 (78%) tal reacción llevó a hospitalización, y tan solo 30 (6.3%) fueron reportados como reacciones adversas.

## **5.1 SISTEMAS DE CONTROL Y EVALUACION DE MEDICAMENTOS POST-COMERCIALIZACION**

A nivel mundial las reacciones adversas a medicamentos (RAM) continúan siendo un problema de gran importancia, y es sabido que las limitaciones de los estudios previos a la comercialización de los medicamentos llevan a predicciones erróneas acerca de las RAM que estos en un momento dado puedan causar después de su comercialización.

Por tal motivo los sistemas de información para la identificación de las RAM son la primera línea en la vigilancia post-comercialización, sin embargo debido a las limitaciones de estos sistemas muchos de los hechos denunciados son de incierta validez y relevancia, ya que solamente se limitan a la evaluación epidemiológica formal y no se convierten en verdaderos medios de análisis.

Es por esta razón que para poder entender el perfil completo de un medicamento es necesario y obligatorio hacer un análisis de datos sobre los patrones de utilización, los beneficios, las RAM y el factor económico.

Muchos países han desarrollado grandes bases de datos o sistemas de atención primaria de salud para la evaluación y vigilancia posterior a la comercialización de drogas. China, el país más poblado del mundo, tiene el mayor número de personas que están tomando medicamentos. Para empezar a apreciar el impacto de estos medicamentos, se ha desarrollado una evaluación multifuncional y un sistema de vigilancia: El Observatorio De Drogas De Shanghai, Creado por el Centro de Shanghái para control de las reacciones adversas en el año 2001; después de más de tres años en el desarrollo de este, es la base de datos de salud que la población dispone de más de 320.000 residentes, ha recogido 20.205 casos desde el año 2001 de aproximadamente 295 fuentes, incluidos los hospitales, compañías farmacéuticas, mayoristas y farmacias.

El observatorio tiene el potencial de convertirse en un importante recurso nacional e internacional para la evaluación epidemiológica de los medicamentos<sup>19</sup>.

Predecir la respuesta de un paciente ante un tratamiento farmacológico instaurado es difícil de determinar debido a que los efectos varían de un individuo a otro. Por ejemplo algunos pacientes pueden no responder a determinada terapia farmacológica mientras que otros a pequeñas dosis alcanzan efectos terapéuticos satisfactorios.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) pueden desencadenar consecuencias sumamente desfavorables en la salud de los pacientes. Las RAMs se consideran graves si resultan en muerte, hospitalizaciones y discapacidad permanente o parcial que requieran intervenciones permanentes para evitar situaciones que pongan en peligro la vida. Es por ello que las RAMs se han convertido en la principal razón para la suspensión de una terapia medicamentosa.

Actualmente se ha demostrado que factores genéticos desempeñan un papel crucial en la respuesta a los fármacos así como a las reacciones severas de los mismos. De modo que las investigaciones actuales se centran en la farmacogenética pero a pesar del avance de la tecnología el conocimiento sobre este ámbito es muy limitado.

## **5.2 DETERMINANTES MOLECULARES DE LA TOXICIDAD MEDICAMENTOSA**

Los predictores moleculares específicos de la toxicidad generada por medicamentos se ha relacionado con múltiples genes que codifican las enzimas encargadas de metabolizar los diferentes fármacos. Por ejemplo, la Tiopurina Metiltransferasa es la enzima encargada del metabolismo de la 6-mercaptopurina y azatioprina, por ello mutaciones puntuales en el gen que codifica dicha enzima puede generar sobredosis fatales en el sistema hematopoyético.

El sistema enzimático de citocromos (CYP450) es un complejo conformado por 29 familias de CYP que involucra más de 200 alelos codificantes, este sistema es el encargado de metabolizar el 67% de los fármacos en el organismo pero no han sido suficientemente estudiados. Estudios de secuenciación génica han demostrado la relación existente entre las variaciones genéticas y los efectos

---

<sup>19</sup> WENMIN, Du., et al. Building a structured monitoring and evaluating system of postmarketing drug use in shanghai. En: Can J Clin Pharmacol Vol 14(1) Winter 2007:e40-e44; January 19, 2007.

severos a medicamentos. Por ejemplo, polimorfismos en alelos que codifican la CYP2C9 están fuertemente relacionados con hemorragias en pacientes que se les suministra warfarina. Igualmente polimorfismos en al CYP2D6 se ha vinculado con RAMs como disquinesia tardía y bradicardia en pacientes que son tratados con anti psicóticos y betabloqueadores respectivamente.

Del mismo modo variaciones en la dihidropirimidina deshidrogenasa así como en la uridin-glucoroniltransferasa se han relacionado con neurotoxicidad y neutropenia en pacientes que son tratados con 5 Fluorouracilo e irinotecan respectivamente.

Recientemente los estudios de asociación génica han identificado que pacientes tratados con ximelagatran presentaron niveles séricos elevados de alanino transferas (un marcador de daño hepático), los cuales fueron vinculados con los alelos DRB\*07 y DQA1\*02 del complejo mayor de histocompatibilidad por la presentación de antígenos inducida por el fármaco. Otro estudio evidencio que 85 pacientes tratados con simvastatina desarrollaron miopatía, hallándose una fuerte asociación con el gen SLCO1B1 que codifica un anión transportador encargado de la captación de las estatinas.

### **5.3 PREDICTORES MOLECULARES DE LA EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS**

Los estudios de eficacia de los medicamentos son tan importantes como las investigaciones acerca de los efectos adversos generados por fármacos, debido a que la falta de eficacia de un medicamento puede llevar a consecuencias graves en un paciente críticamente enfermo. Por ejemplo los pacientes que reciben cisplatino en la terapia contra el cáncer pueden sufrir efectos adversos sobre la audición, sistema nervioso y sistema renal, pero estos riesgos eventualmente pueden ser aceptados si hay eficacia del fármaco en el control de la enfermedad. Por ello es importante antes de iniciar un tratamiento evaluar los riesgos y los beneficios para el paciente.

Un ejemplo de la eficacia de un medicamento se observa con el imatinid de mesilato utilizado en el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica y que fue aprobado por la FDA debido a que casi todos los pacientes con esta patología presentaban una traslocación en los cromosomas 9 y 22 (filadelfia) que activa la tirosina quinasa de fusión oncoproteína Bcr/Abr, el imatinid actúa inhibiendo dicha activación y fue rápidamente aprobado por la FDA debido a que se aprovecho la susceptibilidad genética de los pacientes para hacer eficaz la acción del fármaco.

Otro ejemplo son los pacientes con cáncer de mama, donde el 11% lograron la regresión de la neoplasia al ser tratados con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de crecimiento epidérmico humano 2(HER2).

Este tipo de tratamiento se orientó especialmente aquellos pacientes con sobre expresión de HER2 encontrándose tasas de regresión tumoral del 34-50%. Por lo tanto el trastuzumab es un ejemplo de medicamentos diseñados y aprobados por la FDA para tratar a pacientes más susceptibles de beneficiarse con el medicamento debido a que la sobre expresión de HER2 se observa en el 25% de los pacientes con cáncer de mama.

Por lo anterior en los últimos siete años se han intensificado los estudios para determinar los predictores moleculares basados en datos genómicos con el fin de identificar subgrupos poblacionales susceptibles de beneficiarse de fármacos quimioterapéuticos para las diferentes formas de presentación del cáncer.

#### **5.4 NUEVOS MARCADORES MOLECULARES**

Gran parte del conocimiento sobre los factores genéticos involucrados en la generación de RAMs se relacionan fuertemente con polimorfismos de nucleótidos, lo que apunta a la generación de nuevos conocimientos que permitan comprender los mecanismos que intervienen en la generación de reacciones adversas.

Se ha demostrado que algunos individuos poseen copias adicionales de las diferentes formas de la CYP2D6, la cual es responsable de metabolizar un gran número de medicamentos incluido los opioides como la codeína y por ello se ha encontrado que pueden sufrir efectos adversos. Por lo tanto la FDA se ha visto obligada a informar al público en las etiquetas de los medicamentos la posibilidad de efectos adversos por factores de riesgo genético.

Además de los cambios de bases de nucleótidos, se han hallado modificaciones epigénicas que resultan en fenotipos moleculares. Un ejemplo de esto es la sobre expresión de la CYP1B1 en las células del cáncer de próstata que se ha vinculado con hipometilación en el promotor de regiones de la CYP1B1 lo que favorece una gran producción de factores de transcripción y por consiguiente una expresión génica aumentada. Finalmente esta metilación con lleva a respuestas variables al fármaco.

Recientemente se ha identificado un mecanismo genético regulador que involucra micro RNAs (miRNA) y se ha relacionado con reacciones adversas a medicamentos. Los miRNA son pequeños segmentos de RNA no codificantes que se unen a la región 3' no traducida de los RNAs (UTR) y los orienta para la degradación o la re expresión. Tsuchiya y colaboradores demostraron que un miRNA el miR-27b regula la expresión de la CYP1B1 que metaboliza los hidrocarburos aromáticos policíclicos y el 17beta estradiol.

La CYP1B1 se ha encontrado altamente expresada en tejidos neoplasicos. Ese estudio fundamentalmente vincula los miRNA con la quimiosensibilidad a las drogas.

Otro estudio encontró que otro miRNA, el miR-24 se une a la región 3' no traducida de los RNAs de la Dehidrofolato Reductasa aumentado sus niveles lo que conlleva al aumento de la resistencia al metotrexate que es metabolizado por dicha enzima<sup>20</sup>.

Las reacciones adversas cutáneas secundarias a la administración de ciertos fármacos son las más frecuentes en las diferentes clínicas y hospitales del mundo. Estas reacciones son potencialmente mortales e incluyen la superposición del síndrome de Steven Johnson y necrolisis epidérmica toxica que se consideran dos formas de la misma enfermedad. Estas dos patologías se distinguen arbitrariamente por la extensión del desprendimiento epidérmico así: menos del 10% atribuido a síndrome de Steven Johnson, del 10-30% dado por ambas patologías y más del 30% atribuido a la necrolisis epidérmica toxica.

Ambos síndromes generan ampollas ulceradas en la piel y membranas mucosas por la apoptosis inducida de los queratinocitos. La incidencia de la superposición de ambos síndromes es baja y se estima que se presenta en uno a dos pacientes por millón de habitantes al año. Por su parte la mortalidad es elevada en un 10% para el síndrome de Steven Johnson y 50% para la necrolisis epidérmica toxica.

Las recientes investigaciones en genómica han identificado los genes involucrados en la susceptibilidad a reacciones cutáneas adversas y que parecen ser específicos para cierto tipo de drogas y para determinados grupos étnicos. Se han identificado varios fármacos comúnmente implicados en el síndrome de Steven Johnson, necrolisis epidérmica toxica y síndrome de hipersensibilidad.

---

<sup>20</sup> CHIANG y BUTTE, Op. cit.p. 259–268.

Tabla 2 Fármacos causales del síndrome de Steven Johnson.

Sulfonamidas
AINES
Carbamacepina
Allopurinol
Aminopenicilinas
Fenitoina
Fenobarbital
Neviparina
Lamotrigina

Fuente: Suran L. Fernando MB BS PhD, Andrew J. Broadfoot MB. Prevention of severe cutaneous adverse drug reactions: the emerging value of pharmacogenetic screening. *CMAJ* 2009. DOI:10.1503/cmaj.090401.

Tabla 3 Fármacos que inducen el síndrome de hipersensibilidad.

Carbamacepina
Fenitoina
Fenobarbital
Lamotrigina
Allopurinol
Dapsona
Minociclina
Avacavir
Neviparina

Fuente: Suran L. Fernando MB BS PhD, Andrew J. Broadfoot MB. Prevention of severe cutaneous adverse drug reactions: the emerging value of pharmacogenetic screening. *CMAJ* 2009. DOI:10.1503/cmaj.090401.

Se ha encontrado que en los países occidentales los fármacos frecuentemente implicados en la superposición de ambas patologías son los Anti inflamatorios no Esteroideos y las Sulfonamidas. Mientras que en países del sudeste de Asia como India, Malacia, Singapur y Hong Kong la Carbamazepina es la principal causa de síndrome de Steven Johnson.

Además se han relacionado el HLA-B\*1502 y el HLA-B\*5801 para la Carbamezepina y Allopurinol respectivamente en la generación del síndrome de Steven Johnson por ello es recomendable un estudio genético para los grupos



étnicos en riesgo (sudeste de Asia, etnias japonesas, europeas y occidentales) con el fin de reducir la alta morbilidad y mortalidad asociadas<sup>21</sup>.

---

<sup>21</sup> SURAN, Fernando y BROADFOOT, Andrew. Prevention of severe cutaneous adverse drug reactions: the emerging value of pharmacogenetic screening. En CMAJ 2009. DOI:10.1503/cmaj.090401.

## **6. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **6.1 TIPO DE ESTUDIO**

La presente investigación es un estudio de serie de casos que se llevó a cabo a través de la identificación de pacientes que presentaron cualquier tipo de reacción adversa a medicamentos, en el curso del tratamiento de determinada patología en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, entre los años 2009-2010. Con este tipo de estudio se pretende estimar la magnitud de efectos adversos desencadenados por los distintos fármacos utilizados como parte de la terapéutica por el personal médico del Hospital y determinar a su vez si ésta comorbilidad es lo suficientemente frecuente. Además de establecer los grupos de fármacos responsables de la mayoría de los casos reportados al programa de farmacovigilancia del Hospital.

### **6.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO**

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, es el principal centro de recepción de pacientes en el departamento del Huila y del Sur colombiano, lo que lo convierte no solo por su tecnología médica en un centro de cuarto nivel de complejidad que permite el manejo de diferentes enfermedades, así como la vigilancia y el control de ciertas entidades como lo son las reacciones adversas de medicamentos mediante el programa de farmacovigilancia.

El presente estudio se efectuó mediante la revisión de casos reportados por los diferentes servicios del hospital por reacciones adversas a medicamentos al programa de farmacovigilancia, el cual se encuentra a cargo del químico farmacéutico del Hospital de Neiva.

### **6.3 POBLACION Y MUESTRA**

La población que fue objeto de estudio correspondió a los casos reportados durante el periodo comprendido entre enero del 2009 a diciembre del 2010 al programa de farmacovigilancia que se estimó en 40 casos. La muestra de la investigación será el total de casos reportados al programa de farmacovigilancia.

Se definió como caso para seleccionar la población a estudio, aquellos pacientes que presentaron cualquier tipo de reacción adversa a medicamentos como consecuencia del tratamiento farmacológico intrahospitalario durante el periodo

comprendido entre enero del 2009 a diciembre de 2010 en cualquiera de los servicios o especialidades del Hospital.

Casos reportados de reacciones adversas a medicamentos fuera del periodo comprendido entre enero de 2009 a diciembre de 2010, así como casos de pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos por tratamientos farmacológicos instaurados en instituciones prestadores de servicios de salud diferentes al Hospital Universitario de Neiva.

Igualmente será criterio de exclusión aquellos casos presentados por tratamiento ambulatorio o aquellas reacciones adversas presentadas por la implementación de dispositivos médicos.

#### 6.4 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Tabla 4 Operacionalización de las variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORIA	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo.	1-20 21-40 41-60 >60	Proporción	Ordinal
Género	Conjunto de aspectos que otorgan la sexualidad.	Masculino Femenino	Proporción	Nominal
Grupos Farmacológicos implicados en la aparición de los efectos.	Corresponde a los fármacos que de acuerdo a su farmacocinética, farmacodinamia y mecanismo de acción se clasifican en diferentes grupos y que tienen la capacidad de generar un efecto adverso.	AINES Antihipertensivos Anticonvulsivantes Antidepresivos Anti psicóticos Antibióticos Corticoides	Proporción	Nominal

Tabla 4 (Continuación).

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORIA	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION
Servicio/Especialidad que reporta el mayor número de casos por reacciones adversas a medicamentos.	Lugar donde reciben tratamiento los pacientes de acuerdo a su patología y edad.	Medicina Interna Pediatria Cirugía Anestesiología Neurología Ginecología	Proporción	Nominal
Tratamiento instaurado tras la aparición de un evento adverso medicamentoso.	Conjunto de medidas destinadas a la curación de los síntomas generados por una reacción adversa.	Suspensión Corticoides Antihistaminicos	Proporción	Nominal
Días de permanencia del efecto adverso.	Periodo que transcurre desde la aparición del efecto adverso hasta la desaparición del mismo.	Días Semanas Meses Años Indefinido	Proporción	Nominal

## 6.5 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se utilizó como técnica la revisión documental, obteniendo datos confinados en las fichas de notificación para reacciones adversas a medicamentos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), así como las historias clínicas, las cuales se revisaron con previa autorización de la entidad; posteriormente se realizó la recolección, tabulación, diagramación, y análisis de datos obtenidos con el programa Epi Info versión 3.5.

## 6.6 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

El instrumento que se utilizó es un cuestionario previamente diseñado (Anexo A), que se diligenció en base a la información contenida en la ficha de notificación.

Este cuestionario fue diseñado teniendo en cuenta los objetivos propuestos en el presente trabajo, buscando la facilidad del diligenciamiento y la objetividad de las posibles respuestas con el fin de hacer la revisión más ágil y eficaz. Éste evalúa todas las variables propuestas en el estudio.

## **6.7 PRUEBA PILOTO**

Se revisaron 37 fichas de notificación e igual número de historias clínicas, con el fin de analizar y poner a prueba el cuestionario para la recolección de datos que se utilizaron en el estudio, y de esta forma apreciar si se incluían todas las variables que se requieren para cumplir con todos los objetivos propuestos.

## **6.8 CODIFICACION Y TABULACIÓN**

Se utilizó el programa Epi info versión 3.5, en donde previa elaboración del cuestionario a utilizar se digitó la información, con el fin de crear una base de datos, que permitió, una vez terminada la revisión de las fichas de notificación e historias clínicas realizar un eficiente análisis de las variables.

## **6.9 FUENTES DE INFORMACIÓN**

La información será obtenida a partir de las fichas de notificación de reacciones adversas a medicamentos del INVIMA y de las historias clínicas de cada uno de los casos reportados por RAMs durante el periodo 2009 – 2010.

## **6.10 PLAN DE ANALISIS DE RESULTADOS**

El análisis de los resultados será de tipo estadístico descriptivo, de esta forma se puede apreciar lo consignado en los cuestionarios que se aplicaron, para identificar y cuantificar la frecuencia de cada una de las variables. Los resultados se presentaran en tablas y gráficas.

## **6.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Teniendo en cuenta la resolución 8430 de 1993 del ministerio de la protección social por el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, Este tipo de investigación no reviste ningún riesgo para la persona que ingresa al estudio, ya que no viola los principios de respeto a la autonomía, no maleficencia, beneficencia y de justicia.

No se planeó ni se realizó ninguna intervención al paciente, realizando las evaluaciones mencionadas en la metodología y mediante las técnicas ya expuesta.

Se realizó solicitud de autorización para revisión de Historias Clínicas en el proceso de manejo de la información, en el cual se le brindará total confidencialidad, además se asignó un número de identificación sucesivo a cada paciente, este número no tuvo ninguna correspondencia con el número de historia clínica o cedula de ciudadanía.

La relación entre el número de identificación asignado y la información completa y real del paciente solo fue conocida y manejada por los investigadores.

Debido a que el origen de los datos es la historia clínica del paciente y que las consideraciones de confidencialidad ya han sido expuestas, no fue necesaria la utilización del consentimiento informado de acuerdo a la normatividad vigente (Resolución 1995 de 1999).

El presente documento fue aprobado por el comité de ética en investigación de la facultad de salud en sesión del 18 de enero de 2011 y según consta en el acta N° 01 de la fecha.

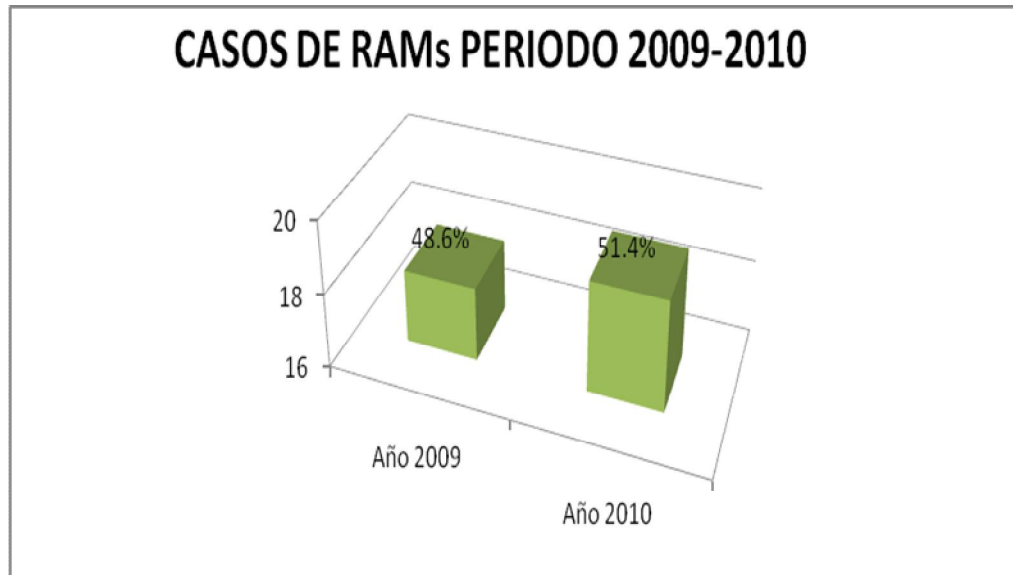
## 7. RESULTADOS

Tabla 5 Ficha de notificación del INVIMA vs ficha de reporte del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP).

DATOS SOLICITADOS POR EL INVIMA vs FICHA DE REPORTE DE RAMs HUHMP	
FICHA NOTIFICACION RAMs INVIMA	FICHA NOTIFICACION RAMs HUHMP
Fecha Notificación	N° Historia Clínica
Institución	Fecha Notificación
Nivel	Edad
Origen	Peso
Historia Clínica	Procedencia
Sexo	Sexo
Edad	Servicio o Especialidad Tratante
Fecha Nacimiento	Patología de Base del Paciente
Fecha Inicio RAM	Fecha Inicio de la RAM
Fecha Finalización RAM	Fecha Finalización de la RAM
Medicamento	Días de Permanencia del Efecto
Dosis	Fármaco Sospechoso de Causar el Evento
Indicación	Dosis
RAMs Sospechada	Grupo Farmacológico Comprometido
Identificación del Reportante	Efectos Adversos Gastrointestinales
Observaciones	Efectos Adversos Dermatológicos
	Efectos Adversos Neurológicos
	Efectos Adversos Cardiovasculares
	Efectos Adversos Hematológicos
	Efectos Adversos Metabólicos
	Efectos Adversos Hidroelectrolíticos
	Efectos Adversos Genitourinarios
	Efectos Adversos Respiratorios
	Efectos Adversos Osteomusculares
	Tratamiento Recibido por el Efecto Presentado
	BUN
	Creatinina
	TGO
	TGP
	Identificación del Reportante

La tabla 5 muestra en forma comparativa los datos solicitados por la ficha de notificación de reacciones adversas a medicamentos elaborada por el INVIMA, y actualmente utilizada por el programa de farmacovigilancia del Hospital Universitario de Neiva, VS los datos solicitados por la ficha técnica utilizada para el desarrollo del presente estudio.

Grafico 1 Casos de RAMs durante el periodo 2009-2010.



Durante el periodo comprendido entre enero de 2009 a diciembre de 2010 se reportaron al programa de farmacovigilancia un total de 37 casos por reacciones adversas a medicamentos; 18 casos se presentaron en el año 2009 lo que equivale al 48.6% y 19 casos para el año 2010, representado el 51.4% del total de casos reportados.



Tabla 6 Caracterización de la población con RAMs.

Características de la población	Frecuencia	%
<b>DISTRIBUCION POR GENERO</b>		
Masculino	25	67,6%
Femenino	12	32,4%
<b>DISTRIBUCION POR EDAD (años)</b>		
1 a 20	8	21,6%
21 a 40	14	37,8%
41 a 60	11	29,7%
>60	4	10,8%
<b>DISTRIBUCION POR PROCEDENCIA</b>		
Aipe	1	2,7%
Algeciras	2	5,4%
Altamira	1	2,7%
Baraya	1	2,7%
Campoalegre	1	2,7%
Garzón	3	8,1%
Hobo	1	2,7%
La Argentina	1	2,7%
Neiva	15	40,5%
Oporapa	1	2,7%
Pitalito	6	16,2%
San José Fragua	1	2,7%
Tesalia	2	5,4%
Yaguará	1	2,7%

En la tabla 6 se presenta la distribución por sexo, edad y procedencia de la población que presentó algún tipo de reacción adversa a medicamentos en el periodo comprendido de enero de 2009 a diciembre de 2010.

Tabla 7 Distribucion por sistemas de las RAMs.

DISTRIBUCION POR SISTEMAS DE LAS RAMs		
SISTEMA	FRECUENCIA	
	N	%
PIEL	28	50,0%
GASTROINTESTINAL	7	12,5%
NEUROLOGICO	4	7,1%
CARDIOVASCULAR	6	10,7%
HEMATOLOGICO	4	7,1%
ENDOCRINO METABOLICO	0	0,0%
GENITOURINARIO	1	1,8%
RESPIRATORIO	5	8,9%
OSTEOMUSCULAR	1	1,8%
TOTAL	56,0	100%

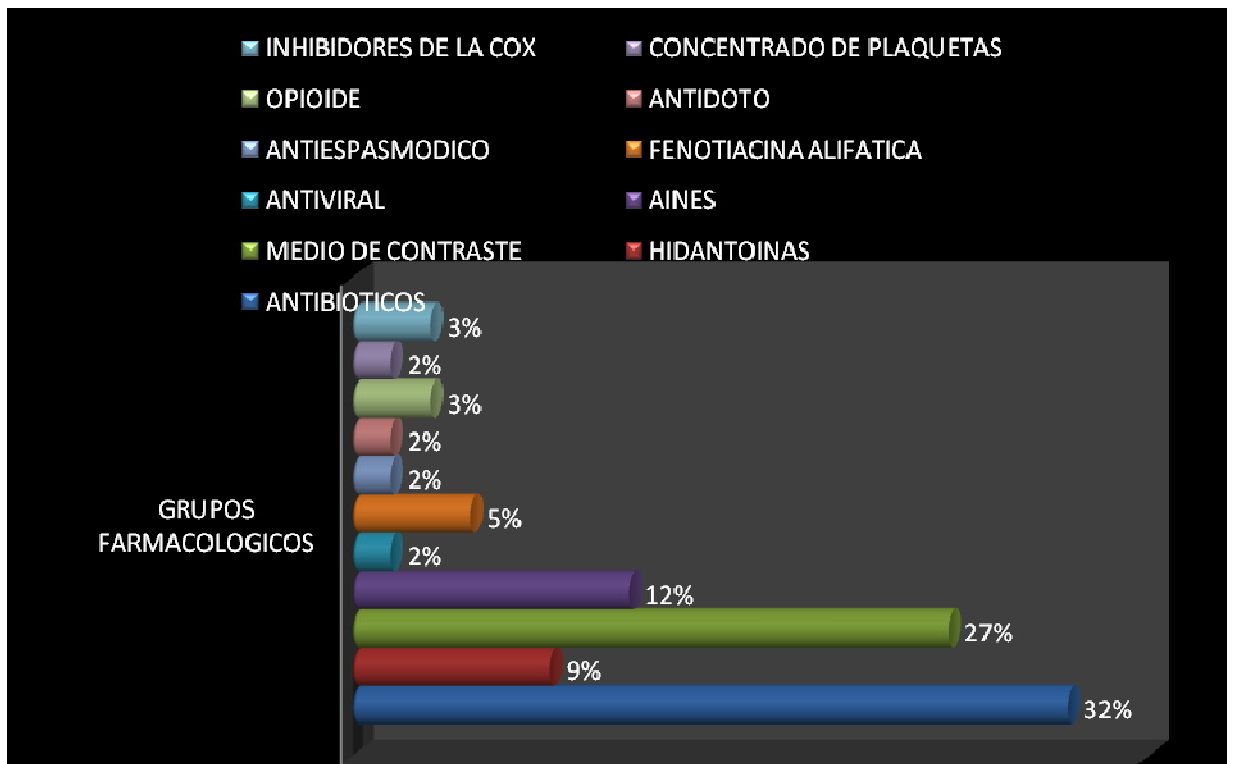
En la tabla 7 se registra las reacciones adversas presentadas por sistemas, donde la piel fue el sistema mas afectado con un 50%, de las 56 reacciones presentadas en los 37 casos reportados.

Tabla 8 Distribución de los efectos adversos por fármacos.

FARMACOS CAUSALES DE RAMs PERIODO 2009-2010		
EFEECTO PRESENTADO	FRECUENCIA	
	N	%
<b>DERMATOLOGICOS</b>		
TMP/SMX	2	7,1%
Clindamicina	1	3,6%
Ampicilina/Sulbactam	1	3,6%
Doxiciclina	1	3,6%
Ciprofloxacina	2	7,1%
Ceftriaxona	1	3,6%
Vancomicina	2	7,1%
Imipenem	1	3,6%
Cefepime	1	3,6%
Aciclovir	1	3,6%
Dipirona	3	10,7%
Buscapina Compuesta	1	3,6%
Lopramida	4	14,3%
Iomexol Comnipaque	1	3,6%
Fenitoina	4	14,3%
Suero Antiofidico	1	3,6%
Plaquetas	1	3,6%
<b>GASTROINTESTINALES</b>		
Tramadol	1	14,3%
Lopramida	5	71,4%
Iomexol Comnipaque	1	14,3%
<b>NEUROLOGICOS</b>		
Tramadol	1	25,00%
Lopramida	1	25,00%
Pipotiacina	1	25,00%
Celcoxib	1	25,00%
<b>CARDIOVASCULARES</b>		
Ciprofloxacina	1	16,7%
Dipirona	2	33,3%
Lopramida	1	16,7%
Pipotiacina	1	16,7%
Celecoxib	1	16,7%
<b>HEMATOLOGICOS</b>		
TMP/SMX	2	50,0%
Dipirona	1	25,0%
Fenitoina	1	25,0%
<b>RESPIRATORIOS</b>		
Ampicilina/Sulbactam	1	20,0%
Doxiciclina	1	20,0%
Dipirona	1	20,0%
Lopramida	2	40,0%
<b>GENITOURINARIOS</b>		
TMP/SMX	1	100,0%
<b>OSTEOMUSCULARES</b>		
Pipotiacina	1	100,00%
<b>TOTAL</b>		<b>56</b>

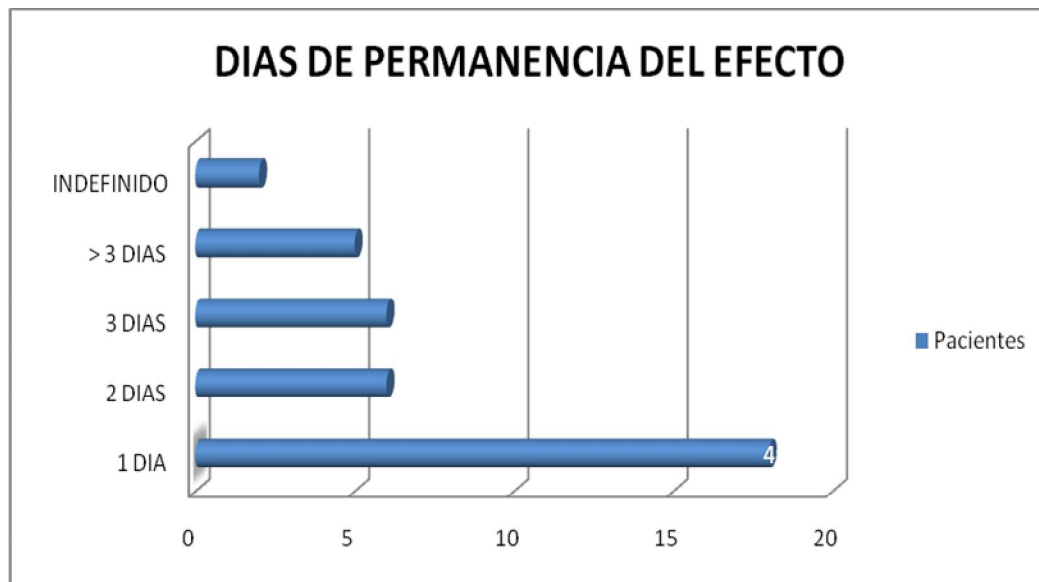
En la tabla 8 se especifican las reacciones adversas reportadas durante el periodo 2009-2010, así como el número de reacciones que generaron los diferentes farmacos implicados, con un total de 56 eventos adversos, de los 37 casos reportados al programa de farmacovigilancia.

Grafico 2 Distribución de RAMs por grupos farmacológicos.



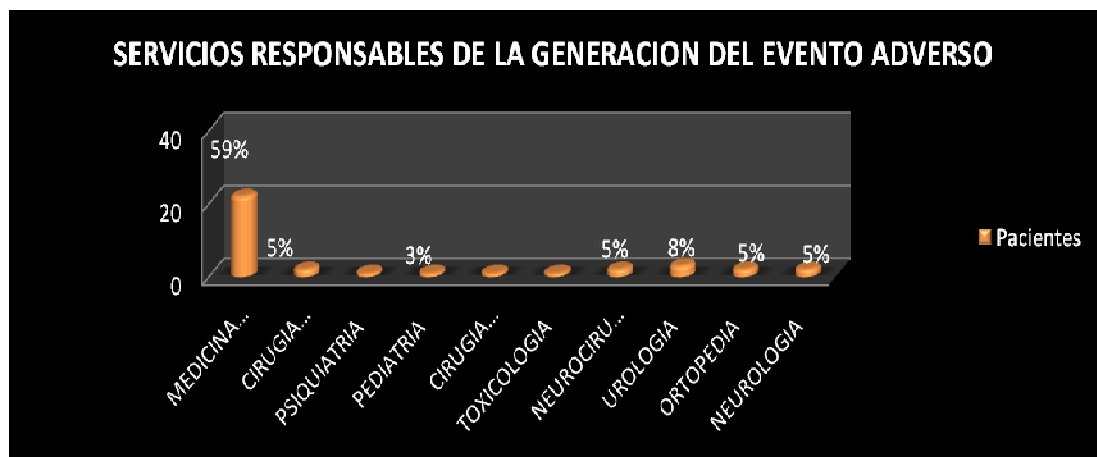
En lo concerniente a los grupos farmacológicos relacionados a reacciones adversas a medicamentos encontramos que los antibióticos fue el mayor causante de RAM en nuestra población estudio, responsable de 18 casos de RAM lo cual corresponde al 32%. Seguido de los medios de contraste con el 27%, es decir, 15 casos.

Grafico 3 Días de permanencia del efecto.



Respecto a los días de permanencia del efecto adverso 18 pacientes presentaron el efecto por un día, lo que representa el 49% de la población estudio. Solo un 5% de los pacientes tuvo el efecto de forma indefinida ya que se considero falla terapéutica del medicamento administrado.

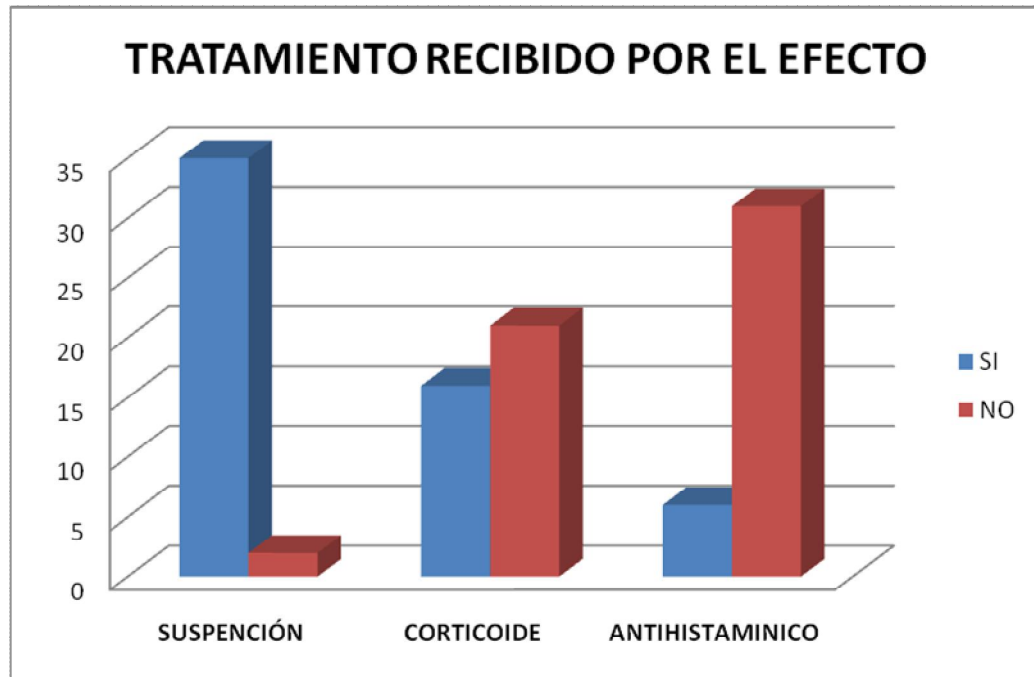
Grafico 4 Servicios responsables del evento adverso .



El servicio o especialidad tratante donde se presentaron más casos de pacientes con RAM, fue medicina interna con 22 pacientes que representa el 59%, por otra

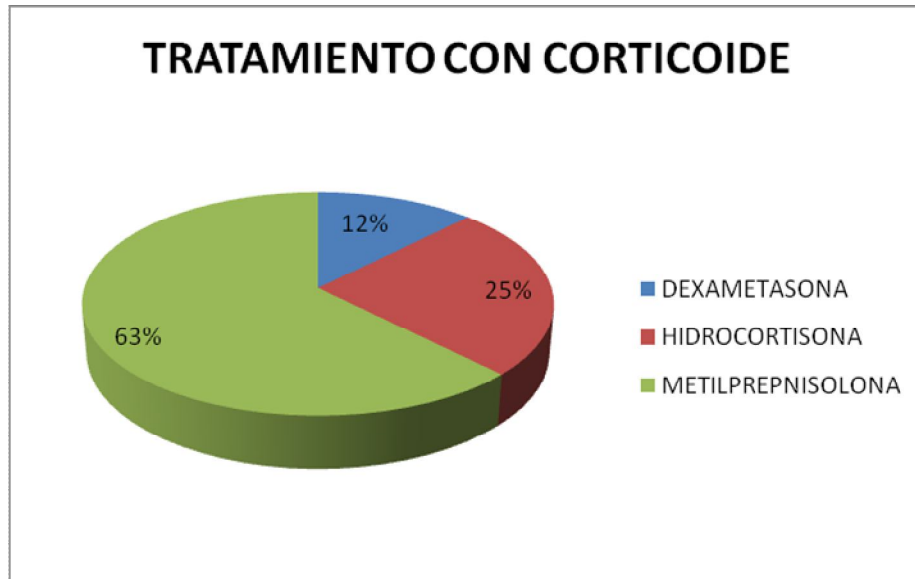
parte especialidades como psiquiatría, cirugía plástica y toxicología reportaron tan solo un caso, representado un 3% de la población estudio.

Grafico 5 Tratamiento instaurado por el evento adverso.



El principal tratamiento empleado en la población estudio fue la suspensión del fármaco administrado y sospechoso de generar los efectos adversos, conducta que fue practicada en 35 pacientes, lo que representa un 94.6 % de los casos, así mismo la administración de corticoides a los pacientes que en la mayoría de los casos iba acompañado de la suspensión se encontró en un 43.2 %, por último los antihistamínicos fueron administrados a un 16.2 % de la población.

Grafico 6 Corticoides administrados como tratamiento del evento.



Entre los corticoides más administrados a los pacientes con RAM, la metilprednisolona predominó con un 63% de la población representada por 10 pacientes, otros corticoides como la dexametasona y la hidrocortisona, que son utilizados frecuentemente en la práctica médica se administraron a un 12% y 25% respectivamente.

## 8. DISCUSIÓN

Sin duda alguna la farmacovigilancia se constituye en uno de los programas de mayor importancia dentro de los hospitales públicos y privados a nivel local, regional, nacional e internacional, ya que permite evaluar de forma continua la eficacia de los tratamientos instaurados por el personal médico. De tal modo que proporciona herramientas de vigilancia y control de los fármacos, posterior a su comercialización.

Debido a que no se documentan investigaciones previas de las reacciones adversas a medicamentos dentro del HUHMP, éste se constituye en el primer estudio donde se documenta la incidencia de RAMs, que para el año 2009 fue de 48.6% y para el año 2010 del 51.4%, de los 37 casos reportados.

La revisión y evaluación de la ficha de notificación dada por el INVIMA y actualmente utilizada por el HUHMP para el registro de los casos presentados por efectos adversos a medicamentos, mostró carencias en cuanto al tipo de información solicitada, es decir, datos como edad, peso, procedencia, servicio tratante, patología de base del paciente, BUN, Creatinina, tratamiento instaurado ante la RAM y la clasificación de los diferentes tipos de efectos posiblemente presentados, se encuentran ausentes en la actual ficha de reporte de casos, lo cual evidencia que no se registra información que permita realizar una adecuada vigilancia y control de cada caso reportado, ya que datos tan importantes como el peso, edad, pruebas de función hepática y renal (BUN-Creatinina) facilitarían por ejemplo, el ajuste de las dosis de los medicamentos ante un evento adverso.

De otro lado la clasificación de las reacciones adversas, que se encuentra ausente en el formato actual como se ha señalado, pero que se incluye dentro de la ficha de notificación del presente estudio, facilita al personal médico reportante registrar más de un efecto adverso presentado, y le permite tener un consolidado de las reacciones adversas más comunes que se registran a nivel nacional, de acuerdo con los boletines informativos de farmacovigilancia del INVIMA<sup>22</sup>. Es por ello que la falta de información en dichas fichas de notificación limita el desarrollo de estudios prospectivos.

El rango de edad donde se presentó el mayor número de reacciones adversas a medicamentos fue el comprendido entre los 21 y 40 años con un 37.8% (14 casos), debido principalmente a que este grupo etario presentó en forma

---

<sup>22</sup> PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA , Op cit. p 1-14.



concomitante más de una patología y por ende recibió diferentes medicamentos, según lo evidenciado en las notas de evolución de las historias clínicas, lo anterior se relaciona directamente con el hecho de que entre mayor sea el número de medicamentos que se le suministran a un paciente, mayor es la probabilidad de desarrollar un evento adverso <sup>23</sup>. Por su parte el género que presentó el mayor número de casos fue el masculino con un 67.6% (25 casos), lo que no se relaciona con los registros mundiales, donde el género femenino reporta la mayor prevalencia de casos por RAMs, pero que se explica por las variabilidades genéticas, culturales y sociales de la población sur colombiana respecto a la población mundial, ya que éstas influyen en forma significativa en la respuesta a los medicamentos <sup>24,25</sup>.

Dentro de los sistemas afectados, se encontró que la piel fue el órgano más perturbado por las reacciones adversas a medicamentos en un 50% de los casos, es decir, de las 56 reacciones reportadas, 28 fueron de tipo dermatológico, cuyos medicamentos responsables de dicho efecto fueron el Trimetropin/Sulfametoxazol en un 7.1% (De los 28 casos), Dipirona en un 10.7% y la Lopramida y Fenitoina con un 14.3% respectivamente. Así mismo el sistema gastrointestinal fue afectado en el 12.5% de los casos (7 casos), donde la Lopramida (Medio de Contraste) fue responsable de un 71.4%, es decir, 5 casos fueron causados por dicho fármaco. Aunque los reportes mundiales muestran que los eventos gastrointestinales son los más prevalentes dentro de los efectos causados por fármacos, los estudios han demostrado que fármacos como las Sulfonamidas, Fenitoina y AINES son los más implicados en la generación del síndrome de Steven Johnson y Reacciones de Hipersensibilidad, lo que sustenta el hecho de que la piel fuera el órgano más afectado por dichas reacciones en este estudio <sup>26</sup>.

Los grupos farmacológicos implicados en la generación de los efectos adversos fueron los Antibióticos en un 32% de los casos, Medios de Contraste y AINES con un 27% y 12% respectivamente. La comunidad internacional reporta los AINES y Antibióticos como los principales generadores de RAMs, excluyendo los medios de Contraste, que para nuestro estudio causaron el 27% de las reacciones, lo cual se puede explicar por las variabilidades en el perfil alérgico y susceptibilidad genética de la población sur colombiana para dichos fármacos <sup>27, 28</sup>.

---

<sup>23</sup> LOBERA, Op. cit, p. 1-3.

<sup>24</sup> PUCHE, Op. cit., p. 576.

<sup>25</sup> CHIANG y BUTTE, Op. cit.,p. 259–268.

<sup>26</sup> SURAN y BROADFOOT, Op cit., p 090401.

<sup>27</sup> PUCHE, Op. cit., p. 576.

<sup>28</sup> LOBERA, Op. cit, p. 1-3.

En cuanto al servicio o especialidad que reportó el mayor número de casos, se encontró que Medicina Interna fue responsable del 59%, es decir 22 pacientes de los 37 registrados en las fichas de notificación del INVIMA, fueron procedentes de dicho servicio. Lo anterior es explicado por el hecho de que muchos los pacientes tratados por los especialistas, recibieron múltiples fármacos durante su estancia hospitalaria para el tratamiento de más de dos patologías sistémicas, como se evidencio en el registro de historias clínicas; situación que incrementó la probabilidad de padecer un evento adverso.

La permanencia del efecto adverso luego de su aparición, fue de un día en el 49% de los casos, por lo cual la suspensión del fármaco sospechoso de causar dicho evento y la administración de corticoides, fueron los tratamientos de elección en el 94.6% y 43.2% de los casos respectivamente, ya que muchas de las reacciones de acuerdo con sus características clínicas fueron consideradas de tipo alérgico. Por su parte la administración de antihistamínicos que se presentó en el 16.2% de la población estudiada, se reservo para los casos más infrecuentes y severos de reacciones de hipersensibilidad<sup>29</sup>.

Finalmente es importante resaltar que el subregistro de casos es muy elevado, ya que en muchas de las historias clínicas no se documentaba el efecto presentado a pesar de estar notificado en el programa de farmacovigilancia<sup>30, 31</sup>.

---

<sup>29</sup> CHIANG y BUTTE, Op. cit., p. 259–268.

<sup>30</sup> MIRAN, Op cit 34.

<sup>31</sup> SMITH, y BENNETT, Op cit, p 423-429.

## 9. CONCLUSIONES

Los pacientes tratados en el Hospital Universitario de Neiva son susceptibles de padecer cualquier tipo de reacción adversa a medicamentos, encontrándose una incidencia del 48.6% para el año 2009 y del 51.4% para el año 2010, lo que indica que no es una problemática ajena en nuestro medio y por ello se requiere el fortalecimiento del programa de farmacovigilancia.

Aunque el programa de farmacovigilancia se implemento en el HUHMP desde el año 2008, como parte de los mecanismos para lograr la acreditación institucional, se evidencia que no se han ejecutado las políticas necesarias para alcanzar el desarrollo óptimo del programa, que permita un adecuado reporte y notificación de los casos presentados por reacciones adversas a medicamentos.

Aunque el departamento del Huila es el principal centro de atención de pacientes del sur colombiano a través del HUHMP, durante el periodo comprendido entre enero de 2009 a diciembre de 2010, solo se reportaron 37 casos de pacientes que presentaron algún tipo de reacción adversa a medicamentos. Ello indica el elevado sub registro de casos, y el desconocimiento del personal médico del programa de farmacovigilancia y los mecanismos de notificación existentes.

La actual ficha de notificación carece de datos, en cuanto al tipo de información solicitada, lo que limita la realización de una adecuada vigilancia y control de los casos reportados.

La piel y el sistema gastrointestinal se constituyeron en los principales órganos afectados por reacciones adversas, causadas en su gran mayoría por grupos farmacológicos como antibióticos, medios de contraste, AINES e Hidantoinas.

Fármacos como Sulfonamidas, Fenitoina y AINES, fueron los principalmente implicados en la generación de efectos dermatológicos que fue del 50%, es decir, 28 reacciones de las 56 reportadas.

A pesar de que Medicina Interna fue el servicio donde se registraron el mayor numero de reacciones adversas a medicamentos, dicha situación demuestra que los médicos tratantes de las patologías propias de la especialidad, conocen el programa de farmacovigilancia del Hospital, convirtiéndose en agentes activos de notificación que contribuyen al fortalecimiento del programa.

El tratamiento de elección instaurado en los pacientes, tras la aparición del efecto, fue la suspensión y la administración de corticoides, debido a que las reacciones presentadas fueron consideradas por el personal médico como de tipo alérgico.

Siendo el presente estudio, el primero en dar a conocer la situación epidemiológica de las reacciones adversas a medicamentos en nuestro medio, se espera servir de base para futuros estudios prospectivos.

## 10.RECOMENDACIONES

Implementar la ficha de notificación utilizada en el presente estudio, en el programa de farmacovigilancia del Hospital Universitario para el reporte de casos por reacciones adversas a medicamentos. Ya que permite consignar la información suficiente para desarrollar una adecuada vigilancia y control de los casos reportados.

Asignar a cada uno de los servicios o especialidades un paquete mensual, de fichas de notificación, para que de este modo se reduzca el sub registro de casos y se fomente la notificación.

Desarrollar estrategias educativas dirigidas al personal médico que labora en el Hospital Universitario, donde se explique el problema relacionado con las reacciones adversas a medicamentos, la importancia de la notificación y los mecanismos existentes para el reporte de casos.

Asignar un equipo médico al programa de farmacovigilancia, que se encargaría de vigilar continuamente el reporte de casos por parte de los diferentes servicios del Hospital, encargándose de este modo de la evaluación epidemiológica, y convirtiendo el programa de farmacovigilancia en un centro de análisis, capaz de realizar intervenciones médicas ante los casos reportados.

## BIBLIOGRAFÍA

BAVDEKAR, Sandeep y KARANDE, Sunil. National Pharmacovigilance Program. En: Indian Pediatrics - January 2006, Vol. 43, n. 1.

BEIJER, H. I. y BLAEY, C. J. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies. Pharm World Sci 2002; 24: 46-54.

Boletín de farmacovigilancia. Colombia: ministerio de la protección social, INVIMA: Mayo 2009.

Boletín informativo del centro de farmacovigilancia de la comunidad de Madrid. Reacciones adversas a medicamentos: Volumen 14, n. 3, Diciembre 2007.

CHIANG, Annie y BUTTE, Atul. Data-driven Methods to Discover Molecular Determinants of Serious Adverse Drug Events. Clin Pharmacol Ther. 2009 March; 85(3): 259–268. doi:10.1038/clpt.2008.274.

EINARSON, T. R. Drug-related hospital admissions. Ann Pharmacother 1993; 27: 832-40.

Importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization, 2002.

LAZAROU, J., POMERANZ, B. y COREY, P. Incidente of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-5.

MIRAN, Brvar, et al. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection: Admission urgency and medical department specialty. En: BMC Clinical Pharmacology 2009.

PIRMOHAMED, M., JAMES, S., MEAKIN, S., SCOTT, A., WALLEY, T., et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18,820 patients. Br Med J 2004; 329: 15-9.

Programas de farmacovigilancia de América latina boletín n. 14. Colombia: INVIMA; Septiembre - Noviembre 2006.

PUCHE CAÑAS, E. y LUNA DEL CASTILLO, J. D. Adverse drug reactions in patients visiting a general hospital: a meta-analysis of results. En: An. Med. Interna.vol. 24, n. 12. 2007. 574-578.

SEGURA, Omar y MALDONADO, Carlos. Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. Instituto Nacional de Salud, Biomédica 2003; 23:401-7.

Simposio Internacional de Alergia a Medicamentos Logroño-España 2009.

SMITH, C., BENNETT, P., et al. Adverse Drug Reactions In a Hospital General Medical Unit Meriting Notification to the Committee on Safety of Medicines. En: British Journal Clinical Pharmacol 1996; 42: 423-429.

SURAN, Fernando y BROADFOOT, Andrew. Prevention of severe cutaneous adverse drug reactions: the emerging value of pharmacogenetic screening. En CMAJ 2009. DOI:10.1503/cmaj.090401.

WENMIN, Du., et al. Building a structured monitoring and evaluating system of postmarketing drug use in shanghai. En: Can J Clin Pharmacol Vol 14(1)Winter 2007:e40-e44; January 19, 2007.

World Health Organization Collaborating Center for International Drug Monitoring. Geneva: World Health Organization. 1984, WHO publication DEM/NC/84.153.

# ANEXOS



Anexo A Ficha técnica Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo durante los periodos 2009-2010.

01. N° HC (C.C): \_\_\_\_\_
02. Fecha de Notificación: \_\_\_\_\_
03. Edad: \_\_\_\_\_ años  meses  Peso: \_\_\_\_\_
04. Procedencia: Municipio: \_\_\_\_\_ Departamento: \_\_\_\_\_
05. Sexo: F  M
06. Servicio o Especialidad Tratante: \_\_\_\_\_
07. Patología de Base del paciente: \_\_\_\_\_
08. Fecha de inicio de la RAM: \_\_\_\_\_
09. Fecha de finalización de la RAM: \_\_\_\_\_
10. Días de permanencia del efecto adverso en el paciente : \_\_\_\_\_
11. Fármaco(s) sospechosos de causar el evento (fecha administración): \_\_\_\_\_
12. Dosis: \_\_\_\_\_
13. Grupo farmacológico comprometido: \_\_\_\_\_
14. Efectos adversos gastrointestinales: Nauseas  Vómito  Diarrea   
Epigastralgia  Otros  Cuál? \_\_\_\_\_
15. Efectos adversos dermatológicos: Rash  Prurito  Toxicodermia   
Eritema  Otros  Cuál? \_\_\_\_\_
16. Efectos adversos neurológicos: Cefalea  Somnolencia  Vértigo   
Mareo  Convulsiones  Parestesias  Otros  Cuál? \_\_\_\_\_
17. Efectos adversos cardiovasculares: Arritmias  Bloqueos AV   
Hipotensión arterial  Shock anafiláctico  Otros  Cuál? \_\_\_\_\_
18. Efectos adversos hematológicos: Agranulocitosis  Leucopenia   
Trombocitopenia  Anemia  Otros  Cuál? \_\_\_\_\_
19. Efectos adversos endocrino-metabólicos: Hipoglicemia  Hiperglicemia   
Coma  Otros  Cuál? \_\_\_\_\_
20. Efectos adversos hidroelectrolíticos: Hipopotasemia  Hiponatremia   
Otros  Cuál? \_\_\_\_\_
21. Efectos adversos genitourinarios: IRA  Hematuria   
Retención urinaria  Otros  Cuál? \_\_\_\_\_
22. Efectos adversos respiratorios: Disnea  Broncoespasmo   
Hipo  Otros  Cuál? \_\_\_\_\_
23. Efectos adversos sistema osteomuscular: Edemas   
Dolor en hueso y articulaciones  Calambres   
Otros  Cuál? \_\_\_\_\_
24. Tratamiento que recibió por el efecto presentado: Suspensión   
Antihistaminicos  Corticoides  Otro  Cuál? \_\_\_\_\_
25. Creatinina: \_\_\_ TGO: \_\_\_ TGP: \_\_\_ BUN: \_\_\_
26. Reportante: Nombre y Apellidos; Profesión; N° de Teléfono

Anexo B Tabla de gráficos.

Tabla 1 Casos de reacciones adversas a medicamentos durante el periodo 2009-2010 (ver gráfico 1).

CASOS DE REACCIONES ADVERSAS DURANTE EL PERIODO 2009-2010	
ENERO - DICIEMBRE 2009	18
ENERO - DICIEMBRE 2010	19
TOTAL	37

Tabla 2 Distribución de reacciones adversas por grupos farmacológicos (ver gráfico 2).

DISTRIBUCION DE REACCIONES ADVERSAS POR GRUPOS FARMACOLOGICOS	
ANTIBIOTICOS	18
HIDANTOINAS	5
MEDIO DE CONTRASTE	15
AINES	7
ANTIVIRAL	1
FENOTIACINA ALIFATICA	3
ANTIESPASMODICO	1
ANTIDOTO	1
OPIOIDE	2
CONCENTRADO DE PLAQUETAS	1
INHIBIDORES DE LA CICLOXIGENASA	2
TOTAL	56

Tabla 3 Días de permanencia del efecto adverso (ver gráfico 3).

DIAS DE PERMANENCIA DEL EFECTO ADVERSO	
1 DIA	18
2 DIAS	6
3 DIAS	6
> 3 DIAS	5
INDEFINIDO	2
TOTAL	37

Tabla 4 Servicios responsables de la generación del evento adverso por medicamentos (ver gráfico 4).

CASOS DE REACCIONES ADVERSAS REPORTADAS POR SERVICIO O ESPECIALIDAD DURANTE EL PERIODO 2009 - 2010	
MEDICINA INTERNA	22
CIRUGIA GENERAL	2
PSIQUIATRIA	1
PEDIATRIA	1
CIRUGIA PLASTICA	1
TOXICOLOGIA	1
NEUROCIRUGIA	2
UROLOGIA	3
ORTOPEDIA	2
NEUROLOGIA	2
TOTAL	37

Tabla 5 Tratamiento instaurado tras la presentación del evento adverso (ver gráfico 5).

TRATAMIENTO RECIBIDO POR LA APARICION DEL EVENTO ADVERSO		
	SI	NO
SUSPENCIÓN	35	2
CORTICOIDE	16	21
ANTIHISTAMINICO	6	31

Tabla 6 Tipos de corticosteroides administrados para el tratamiento del evento adverso (ver gráfico 6).

TRATAMIENTO CON CORTICOIDES	
DEXAMETASONA	2
HIDROCORTISONA	4
METILPREPNISOLONA	10