

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA  
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**



**Farmacovigilancia Intensiva en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital Regional No. 1 en Tijuana, B.C**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**PRESENTA**

**SILVIA GUADALUPE SALAS ROJAS**

**DIRECTOR DE TESIS  
DR. SAMUEL GUILLERMO MELÉNDEZ LÓPEZ  
CO-DIRECTOR DE TESIS  
DRA. FELA VISO GUROVICH**

**Tijuana, Baja California; Septiembre de 2012.**

**Universidad Autónoma de Baja California**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA**  
**COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

FOLIO No. 079

Tijuana, B. C., a 21 de agosto de 2012

**C. SILVIA GUADALUPE SALAS ROJAS**  
Pasante de: Doctor en Ciencias de la Salud  
Presente

El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en la  
Opción TESIS

Es propuesto, por los C. Dres. Samuel Guillermo Meléndez López y Fela Viso  
Gurovich

quienes serán los responsables de la calidad de trabajo que usted presente,  
referido al tema Farmacovigilancia Intensiva en pacientes hospitalizados en el servicio  
de medicina interna del Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional  
No. 1 en Tijuana, B.C.

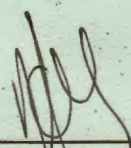
el cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

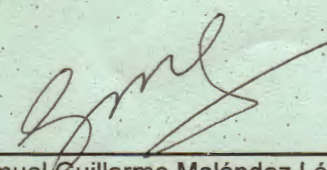
- I.- INTRODUCCIÓN
- II.- ANTECEDENTES
- III.- JUSTIFICACION
- IV.- OBJETIVO GENERAL
- V.- OBJETIVOS ESPECIFICOS
- VI.- METODOLOGIA
- VII.- RESULTADOS
- VIII.- DISCUSIÓN
- IX.- CONCLUSIONES
- X.- LIMITACIONES
- XI.- FORTALEZAS
- XII.- RECOMENDACIONES
- XIII.- REFERENCIAS
- XIV.- ANEXOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE BAJA CALIFORNIA



FACULTAD DE CIENCIAS  
QUÍMICAS E INGENIERÍA

  
Q. Noemí Hernández Hernández  
Sub-Director Secretario

  
Dr. Samuel Guillermo Meléndez López  
Director de Tesis

  
Dra. Fela Viso Gurovich  
Co-Director de Tesis

  
Dr. Luis Enrique Palafox Maestre  
Director

## DEDICATORIA

A mis padres Alejandro y Silvia,  
por el milagro de la vida y enseñarme a perseguir mis sueños.

A mi esposo Manuel,  
por su amor incondicional, por ser mi complemento  
y por no dejarme caer en los momentos difíciles.

A mis hijos del alma Stephanie y Alfonso  
por existir y ser parte de mi vida.

A mis hermanos Alejandro, Selene y Arturo  
por su sentido del humor.

A Juan Carlos,  
por ser un gran ser humano y amigo.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por guiarme hasta el final de este camino, por darme fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme la oportunidad de seguir aprendiendo.

A mis padres Alejandro y Silvia,  
por apoyarme siempre y haberme dado educación.

A mi esposo Manuel,  
por su comprensión, paciencia y apoyo durante esta etapa de mi vida.

A Juan Carlos, por su apoyo y ayuda incondicional.

A mi director y co-director de tesis Samuel y Fela,  
por haber creído en mí y otorgarme su confianza para la realización de este proyecto.

A Christian (IMSS), por su apoyo durante la primera etapa de este proyecto.

A María Eugenia, por su amistad y  
ayuda desinteresada, que hizo posible alcanzar esta meta.

A Lucila, por creer en mí y brindarme su amistad.

A Montserrat, por su ayuda en la recta final de este proyecto.

“Llegar a realizar un sueño no siempre es fácil, el camino a veces es largo y cansado, con grandes obstáculos que te hacen desistir, pero Dios encuentra la manera de que llegues hasta el final, poniendo ángeles en tu recorrido para que te ayuden a seguir adelante, algunos los tienes siempre a tu lado y otros los vas conociendo y se convierten en tus amigos.”

SSR

## RESUMEN

---

**Introducción:** En los últimos años, las reacciones adversas a medicamentos (RAM), han cobrado una mayor incidencia e importancia. La evaluación de las RAM se hace por medio de sistemas o programas de farmacovigilancia, que pretenden contribuir a una mejor utilización de los medicamentos, conocer la incidencia de las reacciones adversas, detectarlas y prevenirlas siempre que ello sea posible. En México se han observado algunos obstáculos con la farmacovigilancia por notificación voluntaria o espontánea, debido a la escasa participación del personal de salud, lo cual ha puesto de manifiesto la necesidad de introducir nuevos métodos de investigación que complementen los ya existentes; como la farmacovigilancia intensiva que tiene mayor confiabilidad y sensibilidad en la detección de las RAM, ya que la información de la farmacoterapia es recolectada por el farmacéutico quien obtiene la información directamente del paciente, de su historia clínica o dialogando con el médico responsable.

**Objetivo:** Detectar y evaluar las RAM en los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Regional No.1 (HGR. No.1) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), a través de un método de Farmacovigilancia Intensiva.

**Métodos:** Se realizó un seguimiento intensivo de los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna, durante un periodo de 15 meses, para detectar RAM. La información se recolectó mediante formatos previamente diseñados. Se estimó la frecuencia de las RAM, y éstas se clasificaron de acuerdo a la propuesta de Rawlins y Thompson; su causalidad se evaluó mediante el algoritmo de Naranjo y la severidad

se clasificó como leve, moderada, grave y mortal. Se determinaron los grupos farmacológicos y los fármacos que provocaron RAM, los sistemas-órganos afectados por las RAM y los factores asociados a su aparición.

**Resultados:** Se detectaron 131 RAM en 116 pacientes de los 1295 pacientes estudiados, con una incidencia de RAM de 10.12%. El 67.2% de las RAM fueron de tipo A, el 46.6% probables y el 84% correspondió a reacciones moderadas. Los grupos farmacológicos más asociados a las RAM fueron los antiinfecciosos (22.9%), principalmente antibióticos. El 28.2% de las RAM fueron manifestaciones cutáneas con afectación al sistema dermatológico. Los factores asociados a las RAM fueron la edad ( $p=0.004$ ), los días de hospitalización ( $p=0.008$ ), el número de medicamentos administrados ( $p=0.003$ ) y patologías como la hipertensión ( $p=0.034$ ) y diabetes ( $p=0.044$ ).

**Conclusiones:** La farmacovigilancia por notificación voluntaria que se realizaba en el HGR No.1 no aportaba resultados, debido a la falta de reportes por parte del personal de salud. De acuerdo con nuestros resultados el método de Farmacovigilancia Intensiva mostró ser efectivo, ya que el farmacéutico efectuó un seguimiento constante de la terapia farmacológica de los pacientes lo que permitió obtener información adecuada para la detección de las RAM. Es importante continuar con este tipo de farmacovigilancia y considerar los hallazgos encontrados en esta investigación, como los grupos farmacológicos asociados a las RAM y los factores de predisponentes a la aparición de las mismas. Esto ayudará a detectar de manera oportuna las RAM, mejorar la seguridad de los medicamentos administrados, prevenir la polifarmacia, reducir el período hospitalización y los costos de hospital.

## ABSTRACT

---

**Introduction:** In recent years, the incidence and importance of adverse drug reactions (ADRs) has risen. The evaluation of the ADRs is done by implementing pharmacovigilance systems, which are intended to detect and prevent –whenever possible- these adverse reactions, contributing in general to a better use of medications.

In México, there have been some obstacles with pharmacovigilance by voluntary or spontaneous reporting, due to the low participation of the health personnel, which pointed out the need to introduce new methods of research to complement existing ones, such as intensive pharmacovigilance with greater reliability and sensitivity in the detection of the ADRs, since data gathering is monitored by the pharmacist who obtains the information directly from the patient, his medical history or from the attending physician.

**Objective:** To detect and evaluate the ADRs, in hospitalized patients in the internal medicine ward of a Regional Hospital No.1 of the Mexican Institute of Social Security.

**Methods:** An intensive follow-up of hospitalized patients in the internal medicine ward was conducted during a period of 15 months in order to detect ADRs. Relevant information was collected using previously designed formats and the frequency of ADRs was estimated. The types of reactions were classified according to Rawlins and Thompson; causal probability was evaluated with Naranjo algorithm and the severity grading was used mild, moderate, severe and fatal. We identified the pharmacological

groups and drugs classes that caused ADRs, the organs and systems involved in suspected ADRs and the risk factors associated with the occurrence of the ADRs.

**Results:** One hundred and thirty one ADRs were identified in 116 patients out of 1295 that were studied, with a global ADRs incidence of 10.12 %. The majority of suspected ADRs (67.2%) were classified as type A, 46.6% as probable and 84% accounted for moderate reactions. The pharmacological groups most associated with ADRs were the antiinfectives (22.9%), the majority of which were antibiotics (28.2%). Most ADRs were skin manifestations with affection to the dermatological system. The main risk factors associated with the ADRs were the age ( $p=0.004$ ), length of hospitalization ( $p=0.008$ ), number of drugs prescribed ( $p=0.003$ ) and diseases such as hypertension ( $p=0.034$ ) and diabetes ( $p= 0.044$ ).

**Conclusions:** The pharmacovigilance by voluntary reporting was realizing non-HGR. 1 does not bring results, due to the lack of reporting by health care personnel. According to our results the intensive pharmacovigilance system proved to be effective, since the pharmacist make a constant monitoring of patients drug therapy which allowed gathering information suitable for the detection of the ADRs. It is important to continue with this type of pharmacovigilance and consider of the results in this research, as the pharmacological groups associated with the ADRs and the factors predisposing to the appearance of them. This will help to detect in a timely manner the ADRs, improving the safety of administered drugs, preventing the polypharmacy and consequently to lower hospitalization costs by reducing the length of hospital stays.

# ÍNDICE GENERAL

---

RESUMEN .....	i
ABSTRACT.....	iii
LISTA DE TABLAS.....	xi
LISTA DE FIGURAS .....	xiii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
Sistemas de notificación voluntaria, espontánea o “tarjeta amarilla”.....	2
Revisión retrospectiva de historias clínicas. ....	4
Método de vigilancia Intensiva de un medicamento.....	4
Métodos de vigilancia intensiva en un servicio hospitalario. ....	4
Estudios transversales. ....	5
Estudios de cohorte.....	5
Costo de la farmacovigilancia .....	5
II. ANTECEDENTES .....	6
III. JUSTIFICACIÓN .....	22
IV. OBJETIVO GENERAL.....	29
V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29

<b>VI. METODOLOGÍA .....</b>	<b>30</b>
<b>Características del hospital.....</b>	<b>30</b>
<b>Tipo de estudio.....</b>	<b>30</b>
<b>Población del estudio.....</b>	<b>30</b>
<b>Criterios de inclusión .....</b>	<b>30</b>
<b>Criterios de exclusión .....</b>	<b>31</b>
<b>Comité de ética .....</b>	<b>31</b>
<b>Recolección de datos.....</b>	<b>31</b>
<b>Análisis de los datos.....</b>	<b>32</b>
<b>Descripción de los pacientes del servicio de medicina interna .....</b>	<b>32</b>
<b>Descripción de los pacientes con sospecha de RAM .....</b>	<b>33</b>
<b>Identificación de la sospecha de RAM .....</b>	<b>33</b>
<b>Clasificación de las RAM .....</b>	<b>33</b>
<b>Criterios de Rawlins y Thompson.....</b>	<b>33</b>
<b>Causalidad.....</b>	<b>34</b>
<b>Severidad (gravedad) .....</b>	<b>34</b>
<b>Clasificación de los grupos farmacológicos y fármacos que provocaron RAM.....</b>	<b>34</b>

<b>Clasificación sistemas-órganos afectados por las RAM .....</b>	<b>34</b>
<b>Factores de riesgo.....</b>	<b>34</b>
<b>Información enviada al CNFV .....</b>	<b>35</b>
<b>Análisis estadístico .....</b>	<b>37</b>
<b>VII. RESULTADOS .....</b>	<b>38</b>
<b>Características del hospital .....</b>	<b>38</b>
<b>Información de RAM.....</b>	<b>38</b>
<b>Población del estudio.....</b>	<b>39</b>
<b>Diagnósticos de los pacientes del servicio de medicina interna .....</b>	<b>41</b>
<b>Fármacos administrados a los pacientes del servicio de medicina interna.....</b>	<b>44</b>
<b>Clasificación de los grupos farmacológicos administrados a los pacientes del servicio de medicina interna.....</b>	<b>47</b>
<b>Población que presentó RAM .....</b>	<b>49</b>
<b>Diagnósticos de los pacientes que presentaron RAM.....</b>	<b>50</b>
<b>Fármacos de mayor prescripción en los pacientes que presentaron RAM .....</b>	<b>52</b>
<b>Descripción y análisis de los pacientes que presentaron RAM .....</b>	<b>55</b>
<b>Clasificación de las RAM .....</b>	<b>57</b>
<b>Rawlins y Thompson .....</b>	<b>57</b>

<b>Causalidad.....</b>	<b>57</b>
<b>Severidad .....</b>	<b>57</b>
<b>Clasificación de los grupos farmacológicos asociados a las RAM .....</b>	<b>58</b>
<b>Fármacos relacionados con las RAM .....</b>	<b>59</b>
<b>Principales grupos farmacológicos y fármacos que causaron RAM en admisión y durante la estancia hospitalaria .....</b>	<b>61</b>
<b>Clasificación de los sistemas-órganos afectados por las RAM .....</b>	<b>63</b>
<b>Sistemas-órganos afectados por las RAM en los ingresos y estancia hospitalaria.....</b>	<b>65</b>
<b>Análisis estadístico .....</b>	<b>68</b>
<b>Asociación entre el número de RAM la edad, duración de la estancia hospitalaria y el número de medicamentos .....</b>	<b>69</b>
<b>Asociación número de medicamento y días de hospitalización.....</b>	<b>69</b>
<b>Información enviada al CNFV .....</b>	<b>72</b>
<b>VIII. DISCUSIÓN .....</b>	<b>73</b>
<b>Población del estudio.....</b>	<b>73</b>
<b>Fármacos administrados a los pacientes del servicio de medicina interna.....</b>	<b>74</b>
<b>Grupos farmacologicos administrados a los pacientes del servicio de medicina interna .....</b>	<b>75</b>

<b>Población que presentó RAM .....</b>	<b>75</b>
<b>Diagnósticos de los pacientes que presentaron RAM .....</b>	<b>77</b>
<b>Fármacos de mayor prescripción en los pacientes que presentaron RAM .....</b>	<b>77</b>
<b>Descripción y análisis de los pacientes que presentaron RAM .....</b>	<b>78</b>
<b>Clasificación de las RAM .....</b>	<b>79</b>
<b>Rawlins y Thompson .....</b>	<b>79</b>
<b>Causalidad.....</b>	<b>80</b>
<b>Severidad .....</b>	<b>80</b>
<b>Clasificación de los grupos farmacológicos y fármacos asociados a las RAM .....</b>	<b>81</b>
<b>Principales grupos farmacológicos y fármacos que causaron RAM en admisión y estancia hospitalaria .....</b>	<b>82</b>
<b>Clasificación de los sistemas-órganos afectados por las RAM .....</b>	<b>83</b>
<b>Sistemas-órganos afectados por las RAM en los ingresos y estancia hospitalaria.....</b>	<b>84</b>
<b>Análisis estadístico .....</b>	<b>85</b>
<b>Información enviada al CNFV .....</b>	<b>88</b>
<b>IX. CONCLUSIONES .....</b>	<b>89</b>
<b>X. LIMITACIONES .....</b>	<b>95</b>
<b>XI. FORTALEZAS .....</b>	<b>96</b>

<b>XII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>97</b>
<b>XIII. REFERENCIAS .....</b>	<b>100</b>
<b>XIV. ANEXOS .....</b>	<b>116</b>
<b>Anexo 1. Registro de expedientes.....</b>	<b>116</b>
<b>Anexo 2. Perfil de medicación .....</b>	<b>117</b>
<b>Anexo 3. Formato amarillo.....</b>	<b>118</b>
<b>Anexo 4. Clasificación de reacciones adversas según Rawlins y Thompson .....</b>	<b>119</b>
<b>Anexo 5. Algoritmo de Naranjo .....</b>	<b>120</b>
<b>Anexo 6. Clasificación de RAM de acuerdo a su gravedad.....</b>	<b>121</b>
<b>Anexo 7. Formato de sospecha de reacciones adversas COFEPRIS .....</b>	<b>122</b>

## LISTA DE TABLAS

---

<b>Tabla</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
<b>I</b>	Estudios de RAM, diversos países. Revisión sistemática 2000-2011	<b>12</b>
<b>II</b>	Comparativa de reacciones adversas, Enero 2010-2011	<b>39</b>
<b>III</b>	Distribución del peso de los pacientes del estudio	<b>40</b>
<b>IV</b>	Diagnósticos de los pacientes que ingresaron al servicio de medicina interna	<b>42</b>
<b>V</b>	Fármacos de mayor prescripción en los pacientes del estudio	<b>45</b>
<b>VI</b>	Clasificación ATC de los Grupos farmacológicos asociados con los fármacos administrados a los pacientes del servicio de medicina interna	<b>48</b>
<b>VII</b>	Distribución del peso de los pacientes que presentaron RAM	<b>50</b>
<b>VIII</b>	Diagnósticos de pacientes que presentaron RAM	<b>51</b>
<b>IX</b>	Fármacos de mayor prescripción en los pacientes que manifestaron RAM	<b>53</b>
<b>X</b>	Clasificación de RAM según Rawlins y Thompson, causalidad y severidad	<b>58</b>
<b>XI</b>	Clasificación ATC, grupos farmacológicos y fármacos que fueron causa de RAM	<b>60</b>
<b>XII</b>	Descripción del efecto, los fármacos que provocaron RAM y el sistema-órgano afectado	<b>64</b>
<b>XIII</b>	Sistema-órgano más afectado por las RAM en los ingresos hospitalarios, los fármacos causantes y la descripción del evento	<b>66</b>
<b>XIV</b>	Sistema-órgano más afectado por las RAM durante la estancia hospitalaria, los fármacos causantes y la descripción del evento	<b>67</b>

<b>XV</b>	Principales características de la población del estudio, dividido entre los pacientes que no presentaron RAM y los que presentaron RAM	<b>68</b>
<b>XVI</b>	Asociación de las RAM de admisión y hospitalización, con el número de medicamentos y los días de hospitalización	<b>69</b>
<b>XVII</b>	Asociación entre el número de medicamentos y los días de hospitalización	<b>70</b>
<b>XVIII</b>	Análisis de los factores de riesgo asociados con las RAM	<b>71</b>
<b>XIX</b>	Reporte de Unidades de farmacovigilancia hospitalaria 2011 COFEPRIS	<b>72</b>

## LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
<b>1</b>	Metodología para la detección y reporte de las RAM	<b>36</b>
<b>2</b>	Distribución de la edad de los pacientes estudiados	<b>40</b>
<b>3</b>	Distribución de la edad de los pacientes que presentaron RAM	<b>49</b>
<b>4</b>	Distribución de los pacientes que experimentaron RAM	<b>56</b>
<b>5</b>	Grupos farmacológicos asociados a las RAM	<b>59</b>
<b>6</b>	Principales fármacos causantes de RAM en admisión y estancia hospitalaria	<b>62</b>

## I. INTRODUCCIÓN

---

En el ámbito mundial, el problema de las RAM tiene su precedente en la llamada “tragedia de la talidomida” ocurrida a principios de los años 60, con la aparición de focomelia en hijos de mujeres que habían recibido la talidomida durante el embarazo (Carvajal 1997; Castro et al, 1992) y en la producción de problemas oculares graves en pacientes que recibieron practolol en los años 70, estos y otros ejemplos más han suscitado un creciente interés por la detección de RAM entre el personal sanitario (Castro et al, 1992).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como RAM, aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de funciones fisiológicas (World Health Organization, 1972).

Son diversos los porcentajes reportados de RAM que producen admisiones en las urgencias de un hospital, varían entre el 3 al 5%, del 1 al 15% y en algunos casos del 10 al 18%. Entre el 10 al 20% de los pacientes hospitalizados que reciben medicamentos desarrollan o producen alguna reacción adversa. Éstas RAM llegan a ser tan graves, que aproximadamente el 1% de los pacientes que las padecen fallece como consecuencia de las mismas (Castro et al, 1992; Schneeweiss et al., 2001).

La evaluación de las RAM se hace por medio de los sistemas o programas de farmacovigilancia. Estos programas pretenden contribuir a una mejor utilización de los medicamentos, conocer exactamente la producción real de reacciones adversas, detectarlas y prevenirlas siempre que ello sea posible (Castro et al, 1992; Edwards, 2001). Desde hace dos décadas la farmacovigilancia ha tenido un gran incremento ya

que ha adoptado los fundamentos de la investigación epidemiológica y de la estadística, permitiendo un mejor entendimiento de los beneficios y de los efectos adversos de los medicamentos, que se prescriben a los pacientes (Wong y Sweis, 2000; Evans et al., 2000). La OMS, define a la *farmacovigilancia* como: la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, conocimiento y prevención de las reacciones adversas o de cualquier otro problema relacionado con los medicamentos (World Health Organization, 2002).

Los sistemas o métodos para realizar farmacovigilancia son varios y su elección depende de los objetivos que se deseen alcanzar.

**Sistemas de notificación voluntaria, espontánea o *tarjeta amarilla*.** Se deja al libre albedrío del profesional de la salud la comunicación de un acontecimiento clínico que en su opinión, podría deberse a un efecto adverso causado por medicamentos (Castro et al., 1992; Evans et al., 2000; Farmacodivulgación, 1997). Los farmacéuticos del Hospital Sothmead, en Bristol introdujeron el método de la tarjeta amarilla y en 1999 detectaron 68 reacciones adversas, las cuales variaban en severidad desde un rash hasta un infarto al miocardio (ClinDip y Coultas, 2000).

Para la evaluación de las RAM se han publicado alrededor de 29 algoritmos diferentes, los cuales son un conjunto de preguntas que pretenden calificar la relación entre el evento clínico y el supuesto medicamento, con un determinado grado de certeza. Entre los algoritmos más reconocidos se encuentra el algoritmo de Kramer que es un cuestionario con 56 preguntas dicotómicas (si/no), el algoritmo de Naranjo de sólo 10 preguntas con una escala de calificación. Cada país elige el algoritmo que sea más adecuado a su sistema de farmacovigilancia (Karch y Lasagna, 1977; Kramer et al.,

1979; Venulet et al., 1980; Naranjo et al., 1981; Daniel JM, 1986; Hutchinson y Lane, 1989; Martínez y Gómez-Oliván, 2006).

México cuenta con un *Centro Nacional de Farmacovigilancia* (CNFV), por notificación voluntaria. En el 2008 recibió 17,619 informes de sospechas de RAM, provenientes de diversos notificadores, 13,191 informes fueron de la Industria Química Farmacéutica de productos comercializados en el país, 2935 notificaciones de los Centros Institucionales, 910 notificaciones enviadas por los Servicios Estatales de Salud del país, 120 notificaciones de los profesionales de la salud y 463 notificaciones de los pacientes. De las notificaciones recibidas 8257 RAM fueron remitidas por la Industria Química Farmacéutica, 1147 RAM por los Centros Institucionales, 63 RAM por los reportes de los profesionales de la salud, y 141 RAM de los pacientes (Centro Nacional de Farmacovigilancia en México, 2008). Ciertos Hospitales del IMSS utilizan este método. En un estudio incluyeron los reportes recibidos (1º de enero al 31 de diciembre de 2003) en el Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIF), a través de los Comités de Farmacia y Terapéutica Médica de las unidades operativas, durante el periodo de estudio se recibieron 890 reportes de sospechas de RAM, que equivalía a un 32.6% del total de los cinco años de operación del CIF. Los porcentajes de intensidad de las manifestaciones clínicas de las RAM, evaluadas por el CNFV, fueron: 68.7% leves 26.4% moderadas, 3.9% graves 3.9% y 0.8% letales. La valoración de la causalidad se reportó como: 46% probables, 38.3% posibles, 7.8% dudosas, 4.9% clasificables y 2.7% ciertas (Rodríguez et al., 2005).

Las RAM pueden aparecer hasta en un 30% de pacientes, su cuantificación es difícil por la escasez de médicos notificadores ya que su participación es relativamente baja

(oscila entre el 0.6% y el 25%). Lo cual es una de las desventajas del sistema de notificación voluntaria (Castro et al., 1992).

**Revisión retrospectiva de historias clínicas.** Se revisa aleatoriamente un número de historias clínicas de pacientes en busca de RAM. Se considera que éste método es poco productivo, ya que la mayoría de las historias clínicas revisadas no tendrán RAM, debido a que la evaluación final a menudo depende de impresiones formadas sin la disponibilidad de una documentación completa (Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital, 1991).

**Método de vigilancia Intensiva de un medicamento.** Es un análisis prospectivo, que se centra en la vigilancia individual de un medicamento (Castro et al., 1992; Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital, 1991). En un estudio realizado en Madrid, España se evaluaron 3,223 pacientes ambulatorios con infección del tracto respiratorio tratados con azitromicina. Se encontró que de las 170 RAM detectadas en 141 pacientes (4.4%); 12 fueron severas no relacionadas con la medicación, 88 pacientes mostraron RAM relacionadas con la azitromicina, manifestándose con problemas en el tracto digestivo (Álvarez et al., 2000).

**Métodos de vigilancia intensiva en un servicio hospitalario.** Estos tienen la particularidad de ser activos en la obtención de la información clínica. Se selecciona un servicio clínico del hospital, el farmacéutico revisa el diagnóstico y la medicación de cada paciente y se responsabiliza de dar seguimiento al progreso y los resultados de los planes individuales del tratamiento farmacológico (Castro et al., 1992; Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital, 1991). La mención de los acontecimientos no se deja al libre albedrío del médico, debido a que se recolectan todos los eventos

relacionándose posteriormente con otras variables, entre las que se encuentra la medicación a la que el enfermo estaba expuesto. Este sistema intensivo puede servir también para otros fines distintos a los de la farmacovigilancia, como estudios de utilización de medicamentos, interacciones farmacológicas, etc. (Castro et al., 1992; Karch y Lasagna, 1975).

**Estudios transversales.** Son aquellos en el que se observa, en un momento dado, la presencia de la enfermedad o cualquier otro suceso, así como la presencia de determinados factores que *a priori* se consideran posiblemente asociados al suceso estudiado (Castro et al., 1992).

**Estudios de cohorte.** Son estudios observacionales, siguen la secuencia temporal de la realidad (Castro et al., 1992; Evans et al., 2000). En un estudio de cohorte realizado en Inglaterra se realizó el seguimiento de 19,087 pacientes a quienes se les había prescrito meloxicam, (diciembre de 1996 a marzo de 1997). Se observó dispepsia con una frecuencia de 28.3 por cada 1000 pacientes al mes. El dolor abdominal en pacientes que iniciaron su terapia con meloxicam y pacientes con terapia concomitante con agentes gástricos se incrementaba de dos a tres veces más el problema de dispepsia, dolor abdominal y úlcera péptica (Martin et al., 2000).

**Costo de la farmacovigilancia.** Los servicios de salud tienen un alto costo y el momento histórico en el que nos encontramos la demanda de éstos servicios también se ha incrementado de manera considerable. Las RAM no solo representan un problema humanístico sino un problema epidemiológico y económico, que puede abatirse con la implementación de sistemas de farmacovigilancia (Brandys, 2001).

## II. ANTECEDENTES

---

El uso de los productos farmacéuticos en la práctica médica se ha incrementado considerablemente en los últimos años, y con ello la incidencia de los problemas relacionados con el uso de los medicamentos. Como consecuencia de lo anterior, la importancia de las RAM ha aumentado. Al personal de salud aún le resulta difícil reconocer y prevenir estas RAM (Wooten, 2010). En la actualidad las RAM constituyen un problema clínico frecuente en el ámbito hospitalario, son una causa importante de morbilidad y mortalidad subestimada, e incrementan los costos de atención a la salud (Lazarou et al., 1998; Hazell et al., 2006; López-González et al., 2009).

Diversos estudios (Lazarou et al., 1998; Wester et al., 2007) reportan que aproximadamente del 2.4 al 12.0% de todas las admisiones hospitalarias están relacionadas con las RAM. Adicionalmente 5 al 8% de los pacientes hospitalizados experimentan RAM graves y 0.05 al 0.44% fatales. Se ha determinado que 5 al 10% de los costos hospitalarios están relacionados con las RAM. La mayoría de los estudios acerca de la incidencia de las RAM han sido publicados en Estados Unidos o en países Europeos (Lazarou et al., 1998; Wester et al., 2007; Pouyanne et al., 2000; Carrasco-Garrido et al., 2010; Wu et al., 2010), los estudios reportados son heterogéneos y presentan variabilidad en la metodología por lo que sus resultados no se pueden extrapolar. Varios países han enfocado sus estudios de incidencias de RAM a la población que utiliza sus servicios hospitalarios (Fattinger et al., 2000; Pourseyed et al., 2009; Vora et al., 2011). También se han realizado estudios sobre la evaluación de las RAM que causan reingresos hospitalarios (Dormann et al., 2004) y otros han dado énfasis a las RAM presentadas en adultos mayores (Zhang et al., 2007;

Routledge et al., 2003; Hartholt et al., 2010). Debido a la gran cantidad y diversidad de estudios realizados para la evaluación de las RAM como causa principal de los ingresos hospitalarios; a través de los años se han realizado una serie de revisiones sistemáticas sobre este tipo de estudios.

Einarson et al., publicó en 1993, una revisión que abarca el periodo 1966 a 1989 de estudios relacionados con problemas de RAM que provocaron admisiones hospitalarias. De los 36 estudios analizados se estimó que del 2.9 al 6.7% [rango intercuartil (RIQ)] de los ingresos hospitalarios estuvieron relacionados con las RAM (con una mediana del 4.9%), en estos estudios alrededor del 3.7% de los pacientes admitidos fallecieron. Los autores concluyeron que aproximadamente el 5% de las admisiones hospitalarias son provocadas por las RAM y consideraron que los resultados observados sólo eran aplicables a paciente de los países desarrollados. Adicionalmente, los autores proponen que en las investigaciones futuras se incluyan a los países en vías de desarrollo y a grupos culturales específicos.

Muehlberger et al. (1997), publicaron una revisión donde analizaron la frecuencia de las RAM en los ingresos hospitalarios en un periodo de 25 años. Revisaron 25 estudios realizados con pacientes de alto riesgo. Concluyeron que, 4.2 a 6.0% (RIQ) [mediana de 5.8%], de todas las admisiones a los servicios médicos fueron ocasionadas por RAM, siendo éstas la razón principal de ingresos hospitalarios, aún mayor que los pacientes quirúrgicos.

Lazarou et al. (1998), realizaron un meta-análisis de estudios sobre la incidencia de reacciones adversas graves y fatales en pacientes hospitalizados. Seleccionaron 39 estudios prospectivos de hospitales de Estados Unidos, publicados entre 1966 y 1996.

La incidencia general de RAM graves fue de 6.7% (IC 95%: 5.2 - 8.2), y la de RAM fatales de 0.32% (IC 95%: 0.23-0.41). Los autores determinaron que en 1994, un total de 2 216 000 (1 721 000 - 2 711 000) pacientes hospitalizados presentaron RAM serias y 106 000 (76 000 - 137 000) presentaron RAM fatales, concluyendo que las RAM representan entre la cuarta y la sexta causa de muerte. De acuerdo a Lazarou et al. (1998), sus resultados deben considerarse con cautela debido a la heterogeneidad entre los estudios y los pequeños sesgos en las muestras. Sin embargo, los datos indicaron que las RAM representan un importante problema clínico.

Roughead et al. (1998), realizaron una revisión de estudios Australianos publicados entre 1988 y 1996, cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de admisiones hospitalarias relacionadas con los medicamentos. Se analizaron 14 estudios prospectivos; en los cuales 2.4 al 3.6% del total de los ingresos hospitalarios, estuvieron relacionados con los medicamentos. De las admisiones previamente mencionadas, 6 a 7% se dieron a través del servicio de urgencias y 12% por conducto de los demás servicios médicos. Asimismo del 15 al 22% de todas las admisiones de los pacientes de la tercera edad estuvieron relacionadas con las RAM. Del 32 al 69% de las admisiones relacionadas con las RAM fueron reportadas como prevenibles de manera definitiva o posible.

Kvasz et al. (2000), llevaron a cabo un meta-análisis, cuyo objetivo fue hacer un análisis crítico del meta-análisis de Lazarou et al., referente a la incidencia de RAM graves y fatales no prevenibles en pacientes hospitalizados. Describieron la misma metodología y extendieron el periodo de búsqueda de estudios publicados hasta 1998 (1966-1998). Este meta-análisis incluyó 30 publicaciones, describiendo 39 estudios

prospectivos. Los problemas que observaron en los estudios de origen y en el meta-análisis, fueron la heterogeneidad entre los estudios y los datos obtenidos, las diferencias entre las poblaciones estudiadas y los hospitales, las técnicas de vigilancia utilizadas, las definiciones de RAM empleadas, la determinación de preventibilidad de las RAM, la relación de los eventos con los medicamentos y los informes de las RAM (por número de eventos o por pacientes). En este estudio llegaron a la conclusión de que había dudas significativas sobre la pertinencia y validez del meta-análisis realizado por Lazarou et al. (1998).

Beijer et al. (2002), realizaron un meta-análisis para evaluar la hospitalización y su relación con las RAM, obteniendo los datos disponibles en la literatura en el periodo de 2000 a 2001. Seleccionaron 68 estudios, en los que 6 071 de los pacientes hospitalizados fueron admitidos como consecuencia de una RAM, de un total de 123 794 hospitalizaciones (4.9%  $\pm$  0.1). En los estudios analizados, el número de pacientes hospitalizados presentó variaciones considerables (41 a 24 000); el número de pacientes hospitalizados por RAM osciló entre 6 a 686 (0.2-41.3%). En el análisis, demostraron que para las personas de la tercera edad la probabilidad de ser hospitalizados por RAM es cuatro veces mayor que para personas jóvenes (16.6 vs. 4.1%) y concluyeron que las RAM relacionadas con los ingresos hospitalarios son un problema de salud pública de gran importancia y de alto costo.

Alonso Hernández et al. (2002), realizaron una revisión de estudios sobre ingresos hospitalarios motivados por incidentes relacionados con el uso de medicamentos y publicados en el periodo 1990 a 2001. Los autores analizaron 22 estudios y observaron una gran dispersión en los resultados sobre la incidencia de ingresos

hospitalarios por medicamentos, oscilando entre el 1.0 al 28.2%, con una mediana de 4.2% (RIQ: 2.5-11.0%). La proporción de los incidentes potencialmente prevenibles osciló entre 32 y 80%, con un promedio del 58.9% (RIQ: 47.0-66.8%). Estos incidentes generaron un importante costo para el hospital. Concluyeron que la frecuencia de los ingresos hospitalarios motivados por incidentes relacionados con los medicamentos es muy elevada y que aproximadamente la mitad de éstos son prevenibles.

Puche Cañas y Luna del Castillo (2007), llevaron a cabo un meta-análisis sobre las RAM en pacientes españoles ya admitidos a hospitalización, o aquéllos admitidos después de acudir al servicio de urgencias de un hospital general. Realizaron una revisión de artículos publicados en España entre 1985-2006. La estimación total de RAM en pacientes españoles fue del 13% (IC 95%: 10.4-15.6). En los pacientes hospitalizados fue del 8.9% (IC 95%: 6.6 -11.2) y para los que acudieron a un servicio de urgencias fue del 15.6% (IC 95%: 12.2-19). La prevalencia de ingresos por RAM en pacientes procedentes del servicio de urgencia fue del 5.1% (IC 95%: 2.3- 5.9). Catalogaron las RAM como ciertas 3.6%, probables 49.6%, graves 12% (IC 95%) y mortales 0.1% (IC 95%); del tipo A fueron el 71% (IC 95%). Concluyeron que las RAM son un problema médico y económico importante.

Kongkaew et al. (2008), publicaron una revisión sistemática de estudios observacionales prospectivos para determinar la prevalencia de las admisiones hospitalarias asociadas con RAM y examinar las diferencias en las tasas de prevalencia entre diferentes grupos de población y los métodos de detección de las RAM. Los autores seleccionaron veinticinco estudios que incluían a 106 586 pacientes hospitalizados; 2 143 de estos pacientes habían experimentado RAM. Las tasas de

prevalencia de RAM osciló entre 0.16 al 15.7%, con una mediana de 5.3% (RIQ: 2.7-9.0%). Las tasas de prevalencia de las RAM presentaron variaciones entre los grupos de edad; para los niños admitidos por RAM fue del 4.1% (RIQ: 0.16-5.3%), mientras que las tasas correspondientes a pacientes adultos y ancianos fueron 6.3% (RIQ: 3.9 - 9.0%) y el 10.7% (RIQ: 9.6-13.3%), respectivamente. Los autores concluyeron que aproximadamente el 5.3% de los ingresos hospitalarios se asociaron con las RAM. Los métodos empleados para la detección de las RAM en los diferentes estudios variaron, y por ende las tasas de prevalencia de las RAM.

Recientemente, realizamos una revisión sistemática de la literatura (Salas et al., 2012) con el propósito de evaluar la incidencia de ingresos y estancias hospitalarias, los efectos clínicos de las RAM en los servicios médicos hospitalarios de diferentes países. Se incluyeron sólo estudios prospectivos en inglés y español publicados en el periodo de 2000 a 2011, se encontraron 15 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en la revisión sistemática y se observó la heterogeneidad en los estudios, tiempo de seguimiento, servicios médicos estudiados, tamaño y características étnicas de la población (Tabla I).

**Tabla I. Estudios de RAM, diversos países. Revisión sistemática 2000-2011**

Referencia/país	No. pacientes	Servicio Hospitalario	Periodo (meses)	Población del estudio/ Edad promedio (años)
Sriram et al. India (2011)	3117	Medicina General	12	Ambos sexos que presentaron RAM, >18 a > 60 años
Tumwikirize et al. Uganda (2011)	728	Diversos Servicios	5	<b>Pacientes en la admisión</b> Pacientes sin RAM= 33.4 Pacientes con RAM =36.4 <b>Pacientes durante la hospitalización</b> Ambos sexos; en su mayoría mujeres Pacientes sin RAM= 35 Pacientes con RAM =37.5
Farcas et al. Rumania (2010)	1854	Medicina Interna	12	Ambos sexos: mujeres 53%. Edad= 59 Pacientes que presentaron RAM=65
Sánchez et al. España (2010)	405	Medicina Interna	2.5	Ambos sexos: masculino 59 (47%), pacientes >75 Pacientes sin RAM= 67; Pacientes con RAM =69
Singh et al. India (2010)	4850	Medicina general	6	Ambos sexos: 1864 mujeres, 2986 hombres 3150 pacientes < 35 , 1700 pacientes > 35
López et al. Colombia (2010)	100	Medicina Interna	3	Ambos sexos: 50 mujeres, 50 hombres Edad= 42.95 ± 13.41
Davies et al. Reino Unido (2009)	3322	12 servicios (9 médicos 3 cirugía)*	6	Ambos sexos: 1595 hombres y 1727 mujeres Edad= 61-72
Tribiño et al. Colombia (2006)	836	Medicina Interna	5	Hombres= 451 (54%) Pacientes sin RAM = 58.6 ± 19.6; Pacientes con RAM = 59.9 ±19.3
Camargo et al. Brasil (2006)	333	Medicina Interna	5	Ambos sexos:184 mujeres, 151 hombres Edad= 52.3 ± 10.72
Passarelli et al. Brasil (2005)	186	Medicina Interna	21	> 60 años, Edad= 73.6 ± 9.1
Pirmohamed et al Reino Unido (2004)	18 820	Diversos Servicios (de dos hospitales)	6	Pacientes sin RAM= 66 ; Pacientes con RAM= 76 Mujeres sin RAM= 52% Mujeres con RAM=59%
Dormann et al. Alemania (2003)	915	Dos servicios	13	Edad= 54, 15% mujeres.
Mjörndal et al. Suecia (2002)	681	Seis servicios †	9	Ambos sexos: 354 mujeres, 327 hombres Mujeres sin RAM= 74; con RAM=76 Hombres sin RAM= 71; con RAM=66
Lagnaoui et al. Francia (2000)	444	Medicina Interna	4	Mujeres 51.6%; Edad=58.7
Mannesse et al. Holanda (2000)	106	Medicina General	3	Ambos sexos: 60 mujeres,46 hombres Mujeres= 78.4; Hombres= 77.5

RAM= reacción adversa a medicamentos; ND= no disponible; \* Cardiología, endocrinología, farmacología, geriatría, neumología, ortopedia quirúrgica, reumatología, gastroenterología, infectología; † Medicina interna, cardiología, cardiología-intensiva.

Los resultados y conclusiones más relevantes de las publicaciones seleccionadas en la revisión sistemática se describen a continuación:

Sriam et al. (2011), realizaron un estudio prospectivo observacional para detectar, documentar, evaluar, notificar las sospechas de RAM y elaborar los criterios para reducir al mínimo la incidencia de las mismas. El estudio se llevó a cabo en el servicio de medicina general, durante 12 meses. Las sospechas de RAM y las RAM detectadas fueron analizadas por su causalidad, gravedad y preventibilidad. Se detectó y evaluó un total de 57 RAM fueron detectadas y evaluadas, según su severidad el 12% de las

RAM fueron graves y el 49% fueron moderadas. De acuerdo a su causalidad el 63% de las RAM fueron posibles. La mayoría de los pacientes que presentaron RAM fueron mayores de 60 años (56%). El sistema gastrointestinal fue el más afectado (37%) y los antibióticos (23%) fue el grupo farmacológico con mayor incidencia de RAM. Los resultados de preventibilidad revelaron que el 28% de las RAM eran definitivamente evitables.

Tumwikirize et al. (2011), determinaron la frecuencia y características de las RAM detectadas en los pacientes ingresados a los servicios médicos de los hospitales públicos africanos, en un periodo de cinco meses. El estudio fue longitudinal observacional con 728 pacientes adultos. Treinta y tres pacientes (4.5%) fueron ingresados por sospecha de RAM y once (1.5%) fueron hospitalizados por presentar RAM. Los medicamentos que mayormente causaron admisión hospitalaria fueron los antiparasitarios, principalmente quinina (57%). Las RAM adquiridas en la comunidad prolongaron la estancia hospitalaria hasta 5.6 días vs. 4.0 días ( $p < 0.001$ ). El 49.5% de los pacientes experimentaron RAM durante su hospitalización y los antiparasitarios, fueron los medicamentos principalmente asociados con la aparición de las RAM (85.9%). Las RAM adquiridas durante la hospitalización no afectaron la estancia hospitalaria, 4.2 días vs. 3.9 ( $p = 0.129$ ).

Farcas et al. (2010), realizaron un estudio prospectivo durante un período de 12 meses en un departamento de medicina interna para identificar RAM. Todas las RAM reportadas por los médicos fueron seguidas hasta el alta del paciente y evaluadas por un grupo independiente de farmacólogos. La causalidad, la gravedad y la preventibilidad fueron evaluadas. De los 1854 ingresos en total, 112 RAM fueron

validadas en 94 (5.07%) pacientes admitidos al servicio. La incidencia global de RAM graves en los pacientes hospitalizados fue del 4.7%. Las RAM más frecuentes afectaron al sistema gastrointestinal, seguido de los sistemas metabólico y vascular. Los grupos farmacológicos que reportaron el mayor número de RAM, fueron los agentes cardiovasculares, anticoagulantes y antiinflamatorios no esteroideos. El 25.9% de las RAM se relacionaron con interacciones farmacológicas. De acuerdo con la escala de preventibilidad, el 40.18% de las RAM fueron clasificadas como *potencialmente evitables* y 9.82% *definitivamente evitables*. La mayoría de las RAM detectadas fueron tipo A (87.5%).

Sánchez Muñoz-Torrero et al. (2010), diseñaron un estudio prospectivo mediante un método de farmacovigilancia intensiva de dos meses y medio para evaluar la prevalencia de las RAM, identificar las RAM más comunes, los medicamentos involucrados en las RAM y determinar los factores de riesgo involucrados en la aparición de las RAM en los servicios de medicina interna de dos hospitales de enseñanza. Un total de 405 pacientes fueron evaluados, 126 (31%) pacientes presentaron 128 RAM. Durante el estudio ocurrieron dos muertes relacionadas con las RAM. Los sistemas afectados por las RAM fueron el tracto gastrointestinal, cutáneo y el sistema hematológico. Los factores asociados a las RAM fueron los cambios agudos en la velocidad de filtración glomerular >20% y las interacciones farmacológicas. Y los factores no relacionados con las RAM fueron el sexo, la nutrición y el número de fármacos.

Sigh et al. (2010), realizaron un estudio prospectivo observacional durante un período de 6 meses para evaluar las RAM en relación a la polifarmacia. En un total de 4 850

pacientes se detectaron 154 RAM, el mayor porcentaje de las RAM detectadas fue en mujeres (51.29%) en comparación con los varones (48.7%). De las 154 RAM observadas, 76 (49.35%) resultaron ser leves, 55 (35.71%) moderadas y 23 (14.93%) graves. El 64.28% (99) de las RAM se observaron en pacientes a los que se les administraba cuatro o más medicamentos al mismo tiempo y el 35.71% (55) de las RAM fueron detectadas en pacientes que recibían tres o menos medicamentos. El mayor número de informes de RAM se asoció al uso de los antimicrobianos (28.57%), seguido por los antihipertensivos (24.02%) y antidiabéticos (14.28%). Los principales sistemas de órganos afectados por las RAM fueron el gastrointestinal (39.61%) y cutáneo (28.57%). En la evaluación de la causalidad el 36.36% de las RAM detectadas fueron consideradas como probables, 31.16% posibles y 9.74% no se pudieron categorizar y se colocaron como no evaluables.

López et al. (2010), diseñaron un estudio descriptivo, con duración de tres meses para determinar la frecuencia, severidad y causalidad de las RAM en salas de hospitalización de medicina interna, con duración de tres meses. En el estudio se incluyeron 100 pacientes (50 hombres y 50 mujeres). Se identificaron 99 RAM en 45 pacientes, las cuales se clasificaron según su causalidad como 29 RAM probables, 21 RAM posibles y 49 RAM dudosas. Los medicamentos cardiovasculares y los antibióticos fueron los grupos terapéuticos más relacionados con las RAM. El sistema de órganos más afectado por las RAM fue el gastrointestinal, con el 36% de los casos. Trece RAM fueron relacionadas al uso de dos o más fármacos. Se observaron dos errores de medicación prevenibles.

Davies et al. (2009), evaluaron las RAM de los pacientes ingresados en doce servicios médicos en un periodo de seis meses. Las sospechas de RAM fueron registradas y analizadas según su causalidad, gravedad y preventibilidad. Verificaron si las RAM incrementaban la estancia hospitalaria. Observaron 3 695 incidentes relacionados con RAM en 3 322 pacientes, 524 (15.8%) de éstos pacientes experimentaron al menos una RAM. Los pacientes ancianos, las mujeres y aquéllos bajo tratamiento con gran número de medicamentos fueron más propensos a presentar RAM y a tener una estancia hospitalaria más prolongada. Las RAM aumentaron la duración de la estancia hospitalaria en 147 (26.8%) pacientes. El grupo de pacientes que presentó RAM tuvo una mayor mortalidad 10.7% (n=58) comparada con el 3.9% (n=126) de los pacientes que no presentaron RAM ( $p<0.0001$ ). La mitad de las RAM identificadas se consideraron definitivas o posiblemente prevenibles.

Tribiño et al. (2006), hicieron un seguimiento intensivo de pacientes hospitalizados en un servicio de medicina interna durante un período de cinco meses para detectar RAM, los costos generados por éstas, e identificar sus principales características clínicas. Detectaron 268 RAM en 208 de los 836 (25.1%) pacientes que ingresaron al servicio. El 92.5% de las RAM fueron tipo A. Según su causalidad el 14.5% de las RAM se clasificaron como definitivas, 74.3% probables y 11.1% posibles. En cuanto a la gravedad, la mayoría de las RAM se clasificaron como moderadas y leves (81.3 y 13.4% respectivamente), el 4.1% fue grave y sólo el 1.1% resultó letal. El sistema más afectado fue el hematológico (33.9%). Los medicamentos con mayor incidencia de RAM fueron los anticoagulantes (37.6%).

Camargo et al. (2006), en un estudio de cinco meses, identificaron las RAM potenciales y su frecuencia. Establecieron la relación causal con los medicamentos y verificaron los factores de riesgo (edad, sexo, número de diagnósticos y el número de medicamentos prescritos) que predisponen a la aparición de RAM, en pacientes hospitalizados en cinco unidades de medicina interna. El total de pacientes estudiados fue 333 y el 43% de ellos presentaron al menos una sospecha de RAM. Fueron identificadas 360 RAM, el 19.7% de éstas se observaron al ingreso de los pacientes y el 80.3% durante la hospitalización. Los principales medicamentos relacionados en los casos de RAM fueron los agentes anti-infecciosos y los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central.

Passarelli et al. (2005), realizaron un estudio de 21 meses, en el cual estimaron la prevalencia de RAM. Identificaron las RAM más comunes, y los medicamentos involucrados. Evaluaron el uso racional de los medicamentos y determinaron los factores de riesgo involucrados en la aparición de RAM en pacientes hospitalizados de edad avanzada ( $\geq 60$  años de edad), en el servicio de medicina interna de un hospital universitario. Los pacientes estudiados fueron 186, de los cuales en 115 (61.8%) se observaron 199 RAM (promedio 1.7). El 11.3% (21) de los pacientes presentaron 22 RAM provocando su ingreso hospitalario y 64 pacientes experimentaron RAM causadas por los fármacos administrados durante su hospitalización. Las RAM más frecuentes que ocasionaron hospitalización fue la toxicidad digitálica (22.7%).y durante el periodo de hospitalización la hipopotasemia (causada por la administración de diuréticos) fue la RAM más observada (11.8%). El fármaco más prescrito fue el captopril (138 prescripciones), que se relacionó con el 18.1% de las RAM. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes presentaron alguna RAM por

medicamentos prescritos considerados inapropiados para el paciente anciano. En este estudio, los factores de riesgo más significativos para la aparición de RAM fueron: el número de diagnósticos, número de fármacos y el uso de fármacos inadecuados para pacientes ancianos.

Pirmohamed et al. (2004), en un análisis prospectivo observacional de seis meses, determinaron la incidencia de los ingresos hospitalarios causados por RAM en dos hospitales del Reino Unido. Estudiaron a 18 820 pacientes y observaron 1 225 (6.5%) ingresos relacionados con RAM, el 80% de las RAM fueron responsables de la admisión hospitalaria. La admisión por RAM en el hospital A fue de 7.1% (n=564) y en el hospital B de 6.1% (n=661). Los fármacos que causaron mayor número de admisiones fueron antiinflamatorios no esteroideos (aspirina, en dosis baja), diuréticos y warfarina. Se determinó la preventibilidad de las RAM en relación a los ingresos hospitalarios; 340 (28%) se evaluaron como inevitables, 773 (63%) como posiblemente evitables, y 107 (9%) definitivamente evitables.

Dormann et al. (2003), evaluaron prospectivamente la incidencia de RAM y su preventibilidad en pacientes ingresados en dos salas de medicina de un hospital universitario, en un periodo de 13 meses. En 78 (8.5%) de las 915 admisiones, se detectaron 102 RAM al momento de la hospitalización. En 45 (3.8%) de las admisiones, 35 pacientes con RAM causaron hospitalización directa. El 56.9% de las RAM no fueron reconocidas por el médico tratante al momento del ingreso. Los autores del estudio observaron que el 17.7% (18) de las reacciones fueron idiosincráticas, 4.9% (5) alergias a medicamentos y 4.9% (5) interacciones farmacológicas. El 18.6% de todos los medicamentos prescritos antes de la admisión

estaban contraindicados, encabezando la lista los diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y antipsicóticos (sedantes).

Mjörndal et al. (2002), valoraron la incidencia y el patrón de las RAM como causa de ingreso hospitalario durante 9 meses, en 681 pacientes internados en el servicio de medicina interna de un hospital universitario de Suecia. De los 681 casos, 94 (13.8%) tenían signos y síntomas que se consideraron relacionadas con el medicamento y que habían causado o contribuido a la admisión hospitalaria. Ochenta y dos pacientes (12.0%) presentaron 99 RAM, que fueron clasificadas de acuerdo a los síntomas observados. De estos, el 90% (90) fueron reacciones del tipo A y el 7% (7) tipo B. Según la causalidad de las RAM, ocho fueron definitivas, 17 probables y 74 posibles. Las RAM más frecuentes fueron cardiovasculares (36.3%), doce pacientes (1.8%) manifestaron síntomas de intoxicación.

Lagnaoui et al. (2000), realizaron un estudio prospectivo de cuatro meses relacionado con la frecuencia, riesgo, preventibilidad y costo de las RAM que ocasionan admisión hospitalaria y las que se presentan durante la estancia hospitalaria. De un total de 444 ingresos, se produjeron 156 RAM en 116 pacientes (26.1% de todas las admisiones), 32 (7.2%) pacientes fueron ingresados por presentar RAM, y 21 pacientes (4.7%) manifestaron 26 RAM durante la hospitalización. El ochenta por ciento de las RAM fueron consideradas como prevenibles, 25% definitivamente prevenibles, y el 56.2% probablemente prevenibles.

Mannesse et al. (2000), en un periodo de 3 meses describieron la gravedad de las RAM en la admisión hospitalaria e identificaron los factores de riesgo en pacientes de edad avanzada ( $\geq 70$  años). Se observaron 25 (24%) RAM graves en los 106 pacientes

del estudio. Trece pacientes (12%) fueron ingresados por presentar RAM. Los factores de riesgo, identificados en el estudio, que predisponen a la aparición de RAM fueron la hemorragia gastrointestinal o hematuria y el uso de tres o más fármacos.

La principal limitante de los estudios analizados en la revisión sistemática fue su heterogeneidad, ésta se debe principalmente a las discrepancias en los sistemas de salud, las etnias y las patologías que prevalecían en los países estudiados. No obstante, todos los estudios incluidos en la revisión proporcionaron información importante sobre la prescripción de medicamentos y reacciones adversas en países desarrollados y en vías de desarrollo, lo cual es útil para realizar análisis comparativos.

A pesar de estos contrastes, en todos estos países, se reconoce que las RAM son un grave problema de salud, ya que pueden resultar letales. La aparición de RAM en el ámbito hospitalario es aún muy elevada y ha sido inadecuadamente valorada, ya que a pesar del gran número de estudios sobre la detección de las RAM que se han realizado en diversos países, todavía prevalece un amplio desconocimiento de éstas por parte de los integrantes del equipo de salud, que son los responsables directos del cuidado del paciente. Se requiere la realización de más estudios que permitan desarrollar medidas efectivas para prevenir o al menos minimizar la aparición de las RAM. Cabe destacar que ya existen algunos estudios sobre la prevención (Hartwig et al., 1992) de las RAM que pretenden disminuir un gran porcentaje de ellas, así como estudios genéticos que permitan entender porque el género es un factor de riesgo para la aparición de las RAM (Zopf et al., 2008; Kando et al., 1995; Domecq et al., 1980). Además, no debe descartarse realizar el seguimiento farmacológico a los adultos

mayores (Hartholt et al., 2010), quienes manifiestan una mayor predisposición a la aparición de RAM.

Se considera que los resultados de esta revisión sistemática contribuyen a un mayor conocimiento de las RAM, en relación a la magnitud del problema que representan, como afectan a la salud de los pacientes, así como el costo económico que éstas estas generan. A su vez los artículos producto de las investigaciones realizadas en los servicios de medicina interna mostraron metodologías y resultados más homogéneos. Lo que nos permite tener un punto de referencia para la comparación de los resultados de nuestra investigación.

Por otra parte, esta revisión actualizada del campo de las RAM en admisiones y estancias hospitalarias, contribuye con información que puede ser de interés para México y otros países latinoamericanos.

### III. JUSTIFICACIÓN

---

El problema de las reacciones adversas no es nuevo, sólo la atención a éstas es reciente y ha cambiado. El reconocimiento de la importancia de dicho problema puede ser verificado por el aumento de publicaciones que hacen referencia a enfermedades iatrogénicas, tanto en libros como en artículos de revistas médicas. Incluso, se han descrito nuevas enfermedades y síndromes atribuidos a reacciones no deseadas de los medicamentos. Entre las RAM, hay muchas que no se pueden prever mediante experimentos toxicológicos en animales, y tampoco a través de ensayos clínicos controlados, si las poblaciones expuestas difieren de la población originalmente sometida a los estudios clínicos. La vigilancia sobre el comportamiento de los medicamentos durante su comercialización y su utilización por un número considerablemente mayor de personas a las que participan en los ensayos clínicos y por núcleos de población diferentes (grupos de riesgo como niños y ancianos, poblaciones sometidas a condiciones diferentes de calidad de vida, politerapia, diversas patologías, etc.), son un componente importante de las acciones a cargo de los organismos reguladores de los insumos farmacéuticos (Castro et al., 1992).

La OMS y los organismos sanitarios relacionados con el uso correcto de los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de minimizar los posibles riesgos en las personas que los utilizan. Por lo tanto la *farmacovigilancia* nace como disciplina orientada a la evaluación del uso y los efectos de los medicamentos una vez comercializados, con interés especial en sus reacciones adversas.

La contribución de la farmacovigilancia a la Salud Pública en estos 40 años de existencia ha sido considerable, aunque algunos fracasos han puesto de manifiesto la necesidad de introducir nuevos métodos de investigación que complementen los ya existentes (Castro et al., 1992). En algunos países del mundo se han establecido programas de farmacovigilancia que utilizan la información generada por los centros de farmacovigilancia, en otros, la meta es llegar a establecer Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia que les permitan: a) Evaluar la información recibida mediante las notificaciones, b) Tomar decisiones y/o acciones para evitar mayores riesgos a la salud derivados del uso de los medicamentos. Hasta hace pocos años la vigilancia sanitaria de los medicamentos no incluía la farmacovigilancia, sin embargo, en la actualidad es indispensable que cada país cuente con un Programa Nacional de Farmacovigilancia.

La situación existente en materia de regulación sanitaria en países como el nuestro, crea numerosos obstáculos administrativos y técnicos concretos para llevar a cabo una farmacovigilancia adecuada. La carencia de personal capacitado, especialmente de epidemiólogos, farmacéuticos y farmacólogos clínicos y las dificultades para el seguimiento de los estudios farmacoepidemiológicos sobre el consumo de medicamentos, son algunos de los problemas que se presentan en el desarrollo de estas actividades. Con el fin de mejorar la farmacovigilancia en nuestro país, se estableció un programa permanente de farmacovigilancia para evaluar a los medicamentos una vez que han salido al mercado, lo cual permitiría compensar las limitaciones antes mencionadas y proporcionar un mecanismo activo para confirmar, en lo posible, la eficacia y seguridad de los medicamentos. A partir de 1999, México se integra al Programa Internacional de Farmacovigilancia coordinado por la OMS

(Becerril et al., 1995). El IMSS se incorporó al Programa Internacional de Monitoreo y estableció el CIF, dependiente del CNFV coordinado por la Secretaría de Salud.

El marco legal de la farmacovigilancia en México es el siguiente:

- Ley General de Salud y los Reglamentos de Insumos para la Salud dentro del programa de Reformas al Sector Salud 1995-2000.
- Artículo 58 fracción V bis. información a las autoridades sanitarias acerca de *efectos secundarios y reacciones adversas* por el uso de medicamentos (Diario Oficial de la Federación 7 de mayo de 1997).
- Artículo 38. Las reacciones adversas a medicamentos u otros insumos durante la comercialización o uso de estos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas y los reportes de los organismos sanitarios internacionales, hacer de conocimiento inmediato (Diario oficial de la federación, 4 de febrero 1998).
- Artículo 131. Podrán importar insumos registrados para su comercialización, las personas que cuenten con las instalaciones adecuadas para el manejo seguro de los mismos y que garanticen el control de su calidad y farmacovigilancia, de acuerdo con los requisitos establecidos en la norma correspondiente (Diario oficial de la federación, 4 de febrero 1998).
- Artículos 4°, 5°, y 76° fracciones I a XXII del Reglamento de Organización Interna del Instituto Mexicano del Seguro Social (Diario Oficial de la Federación el 11 de noviembre de 1998).
- NOM-220-SSA1-2002. Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las

unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos (Diario Oficial de la Federación 15 de noviembre de 2004).

Desde su inicio, el Programa Nacional de Farmacovigilancia por notificación voluntaria fue difundido entre los profesionales de la salud. Sin embargo, se sigue observando una gran resistencia por parte de los integrantes del equipo de salud para realizar rutinariamente notificaciones de RAM al CNFV. Lo anterior podría deberse a: la falta de familiaridad con los mecanismos de notificación (qué se debe documentar); temor a que si reportan una reacción adversa se entablarán demandas o acciones disciplinarias; desconfianza a que no se respete la confidencialidad de los datos reportados y no contar con retroalimentación cuando se produce un registro (Boletín mensual de Grupo Percano, 2008). Los profesionales sienten que están demasiado ocupados para realizar los reportes, muchos de ellos creen que es un trámite sin utilidad y lo ven con apatía (Bañeres et al., 2006; International Pharmaceutical Federation, 2006).

Para evitar los problemas de la falta de participación que se observan en los programas de notificación voluntaria, actualmente éstos se están complementando con otros de vigilancia intensiva, que permiten evaluar el impacto y el efecto que ocasionan las RAM en una población específica, incluyendo a los pacientes hospitalizados de todas las especialidades médicas según las necesidades hospitalarias. La farmacovigilancia intensiva tiene mayor fiabilidad (seguridad en los resultados) y sensibilidad para la detección de las RAM, ya que la recolección de la información farmacoterapéutica es efectuada por el *farmacéutico* quien la recaba directamente del paciente, de su historia clínica o dialogando con el médico responsable. La

participación del farmacéutico como parte del equipo de atención a la salud, tiene una gran importancia porque puede: detectar a tiempo nuevas RAM y otros problemas relacionados al uso de medicamentos, identificar ciertos subgrupos de pacientes con sensibilidades fuera de lo esperado, elevar la calidad de atención al paciente, planear estrategias para mejorar los tratamientos farmacológicos y reducir los costos de utilización de los medicamentos. Es además una fuente de información y un evaluador crítico de la información relativa a los medicamentos. Los conocimientos del farmacéutico son vitales en la aplicación del perfil de seguridad de un medicamento, adecuándolo a las necesidades particulares de un paciente. Según la Federación Farmacéutica Internacional (FIP), el farmacéutico es una parte esencial en el seguimiento de los efectos indeseables de los medicamentos una vez que estos han sido aprobados. Aunque el papel del farmacéutico puede variar de un país a otro, no obstante la responsabilidad profesional es la misma (Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital, 1991).

A su vez, los estándares para la certificación de hospitales exigen el cumplimiento de la farmacovigilancia como un punto clave para obtener dicha certificación, este requisito se encuentra estipulado en el capítulo de manejo y uso de medicamentos (MMU) y está catalogado como el Estándar MMU.7 intitulado “*Se controlan los efectos de los medicamentos en los pacientes*” y Propósito de MMU.7 (Consejo de Salubridad General Sistema Nacional de la Certificación de Establecimientos de Atención Médica. Estándares para la Certificación de Hospitales 2011).

En el HGR No. 1 del IMSS de la ciudad de Tijuana, no se encontró documentación sobre reportes de RAM, ya que la política establecida institucionalmente (Norma

institucional, clave 2000-001-003, 2003) del programa de farmacovigilancia por notificación voluntaria, no estaba funcionando, principalmente por la falta de difusión de este programa y la poca aportación del personal de salud. Por consecuencia no existían reportes de RAM en el CNFV por parte del HGR No. 1 del IMSS de la ciudad de Tijuana (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, Farmacovigilancia).

Debido a la escasa participación en los programas de farmacovigilancia por notificación voluntaria que se observa en nuestro país y en el HGR No. 1 del IMSS de Tijuana, B.C.; consideramos de gran importancia el realizar un estudio de farmacovigilancia intensiva encaminado a la detección, evaluación y prevención de las RAM y así como los problemas relacionados con el uso de los medicamentos, que pudieran afectar la farmacoterapia de los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del HGR. No.1. Se hizo la elección de este servicio porque sus pacientes tienen una alta prescripción de medicamentos, diversas patologías (función renal y/o hepática comprometida) y en su mayoría son de edad avanzada, lo cual favorece la aparición de RAM e interacciones farmacológicas (Castro et al., 1992), y en consecuencia se espera obtener resultados, que permitan la evaluación de las RAM.

Las investigaciones y publicaciones en materia de farmacovigilancia en México son escasas. No obstante, se cuenta con algunos estudios retrospectivos, que aportan información relacionada con las RAM (Castro et al., 2010). Con respecto a los programas de farmacovigilancia intensiva en el nivel hospitalario, la información es poca y la revisión de la literatura nacional no indica actividades de farmacovigilancia de este tipo, ni existen estadísticas específicas en los diferentes hospitales del país, que

nos permitan conocer los problemas en materia del uso de los medicamentos (Salas et al., 2012; Castro et al., 2010).

Con base a lo documentado, nuestra propuesta es novedosa ya que a la fecha no existe en México ningún estudio de farmacovigilancia intensiva prospectiva en un servicio médico, donde se evalué el efecto de las RAM de manera específica y se comprueben estadísticamente los factores de riesgo en una población hospitalaria mexicana. Por lo tanto, el HGR No.1 de la ciudad de Tijuana, sería la primera institución en nuestro país en realizar un estudio de este tipo, y responder a las necesidades de generar indicadores y métodos eficientes para el monitoreo de las RAM en los hospitales mexicanos, dando la pauta para continuar con este tipo de estudios. También justifica la inclusión del farmacéutico en el ámbito hospitalario, integrándolo al equipo de salud, para apoyar en la detección temprana de las RAM, en la optimización de los tratamientos farmacológicos, en el uso racional de medicamentos (estrategia prioritaria de la OMS) y elevar la calidad de la atención a los pacientes.

#### **IV. OBJETIVO GENERAL**

---

Detectar y evaluar las reacciones adversas a medicamentos, en los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del HGR. No.1 del IMSS, a través de un método de Farmacovigilancia Intensiva.

#### **V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar los medicamentos que se utilizan con mayor frecuencia en los pacientes del servicio de medicina interna y el grupo farmacológico al cual pertenecen.
- Evaluar y clasificar las RAM, según su gravedad y significancia clínica.
- Establecer la frecuencia de las RAM.
- Identificar los medicamentos que provocan mayor número de RAM, el grupo farmacológico al que pertenecen y el sistema-órgano afectado por la RAM.
- Identificar y correlacionar los factores predisponentes a la aparición de RAM tales como: edad, sexo, polifarmacia, días de hospitalización y patologías asociadas.

## **VI. METODOLOGÍA**

---

### **Características del hospital**

Se documentaron las características del hospital donde se realizó el estudio.

### **Información de RAM.**

Se realizó un análisis de los expedientes y perfiles farmacológicos de los pacientes ingresados al servicio de medicina interna en los meses de Enero 2010 y Enero 2011, posteriormente se hizo una comparación del número de RAM que se encontraron en esos meses, con el fin de tener un punto de comparación en nuestro estudio.

### **Tipo de estudio**

Se realizó un estudio longitudinal utilizando el método de Farmacovigilancia Intensiva, en el HGR. No.1 del IMSS de la Ciudad de Tijuana, B.C.

### **Población del estudio**

El estudio se llevo a cabo en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna (87 camas), durante un periodo de 15 meses, de Enero 2010 a Abril 2011.

### **Criterios de inclusión**

a) Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna; b) adultos de ambos sexos y c) pacientes con tratamiento farmacológico.

### **Criterios de exclusión**

a) Pacientes que no se encontraban en el servicio de medicina interna, b) pacientes sin tratamiento farmacológico, d) pacientes que tenían menos de dos días de hospitalización, e) pacientes que tomaban medicamentos herbolarios y homeopáticos.

## **Comité de ética**

El estudio fue aprobado por el Comité local de investigación en salud 201 del Instituto Mexicano del Seguro Social (número registro R-2010-201-1) y por el Subcomité de Biociencias (Ciencias Farmacéuticas), Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma de Baja California.

## **Recolección de datos**

Se hizo un formato para la revisión de expedientes (Anexo 1), diseñado de acuerdo a la numeración de los carros donde estos se ubicaban (301-330; 331-360; 361-387). En dicho formato se registró, si los expedientes se encontraban en su lugar, si estaban completos (hoja de identificación del paciente, estudios de gabinete, orden médica, hoja de enfermería, si los pacientes eran del servicio de medicina interna u otros (cardiología, traumatología, hematología, oncología, neumonía, cirugía, etc.); si los pacientes eran menores de edad, si fueron dados de alta o eran de nuevo ingreso, permitiendo la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.

Se diseñó un formato de perfil de medicación (Anexo 2) donde se registró de cada paciente el nombre, edad, sexo, peso, número de afiliación, fecha de hospitalización, diagnóstico(s), número de cama, historia clínica, fármacos utilizados en su terapia, dosis, vía de administración, intervalo de dosificación, duración de la terapia (fecha de inicio y fin del tratamiento), alergias medicamentosas, teniendo un apartado específico donde se incluyeron los estudios de gabinete y lecturas de las presiones arteriales.

Se elaboró una guía de los medicamentos que se utilizaban en el servicio de medicina interna, incluyendo los medicamentos que estaban fuera del cuadro básico del hospital.

Se analizaron los perfiles de medicación, se entrevistó a los pacientes (o parientes) con sospecha de RAM para obtener detalles sobre su medicación, como la administración de medicamentos que no le fueron prescritos (automedicación), medicamentos administrados antes de ingresar al hospital, tratamientos alternativos, suspensión reciente de medicamentos y detalles sobre la RAM.

Una vez que los pacientes fueron captados y si sus expedientes estaban incompletos, se les dio seguimiento hasta el archivo clínico del hospital para recabar la información faltante.

Se hizo el reporte de las RAM en el formato amarillo (Anexo 3) previamente diseñado para el uso interno del hospital, donde se registró el nombre del paciente, número de afiliación, edad, peso, género, medicamento causante de la RAM, dosis, vía de administración, fecha del evento, motivo de la prescripción, descripción de la RAM y consecuencias de la RAM.

Se diseñó una base de datos, donde se descargó la información obtenida de cada uno de los formatos utilizados en el estudio.

## **Análisis de los datos**

### **Descripción de los pacientes del servicio de medicina interna**

Se registró la edad, el género, peso, el tipo de hospitalización (ingreso-egreso, reingreso, falleció durante su estancia hospitalaria y/o falleció en su reingreso al hospital).

Se calcularon los días de hospitalización de los pacientes del servicio de medicina interna.

Los diagnósticos de los pacientes se agruparon de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades (CIE) de la OMS (International Classification of Diseases; World Health Organization, 2010).

Se determinaron los fármacos utilizados con mayor frecuencia en los pacientes del servicio de medicina interna y el grupo farmacológico al cual pertenecen.

### **Descripción de los pacientes con sospecha de RAM**

Se registró la edad, el género, peso, el tipo de hospitalización (ingreso-egreso, reingreso, falleció durante su estancia hospitalaria y/o falleció en su reingreso al hospital).

Se calcularon los días de hospitalización de los pacientes con sospecha de RAM.

Los diagnósticos de los pacientes se agruparon de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades de la OMS (International Classification of Diseases; World Health Organization, 2010).

Se determinaron los fármacos utilizados con mayor frecuencia en los pacientes con sospecha de RAM y el grupo farmacológico al cual pertenecen.

### **Identificación de la sospecha de RAM**

La descripción de RAM se hizo de acuerdo a la definición de la Organización Mundial de la Salud ((World Health Organization, 1972).

### **Clasificación de las RAM**

#### **Criterios de Rawlins y Thompson**

Los criterios de Rawlins y Thompson (Anexo 4) se utilizaron para agrupar a las RAM en tipo dosis dependiente (A), dosis independiente (B). La asignación se hizo con base

a lo reportado en la literatura para cada fármaco implicado, (Rawlins y Thompson 1991; Edwards y Aronson, 2000).

### **Causalidad**

Para evaluar la causalidad se utilizó el algoritmo de Naranjo (Naranjo et al., 1981) que clasifica a las RAM como: no relacionada o dudosa, posible, probable y definitiva (Anexo 5).

### **Severidad (gravedad)**

La severidad se clasificó como: leve, moderada, grave y mortal (Anexo 6), (Naranjo y Busto, 1992; Capellá et al., 1988).

### **Clasificación de los grupos farmacológicos y fármacos que provocaron RAM**

Se determinó la frecuencia de aparición de las RAM, su porcentaje, se detectaron los fármacos más susceptibles de provocar RAM y su grupo farmacológico.

### **Clasificación sistemas-órganos afectados por las RAM**

Las manifestaciones clínicas por la aparición de RAM, se agruparon por los órganos/sistemas que se afectaron, utilizando la terminología empleada por la OMS y se clasificó de acuerdo al sistema ATC (Anatomical Therapeutical Chemical Classification, World Health Organization, 1996; The Uppsala Monitoring Centre, 2000).

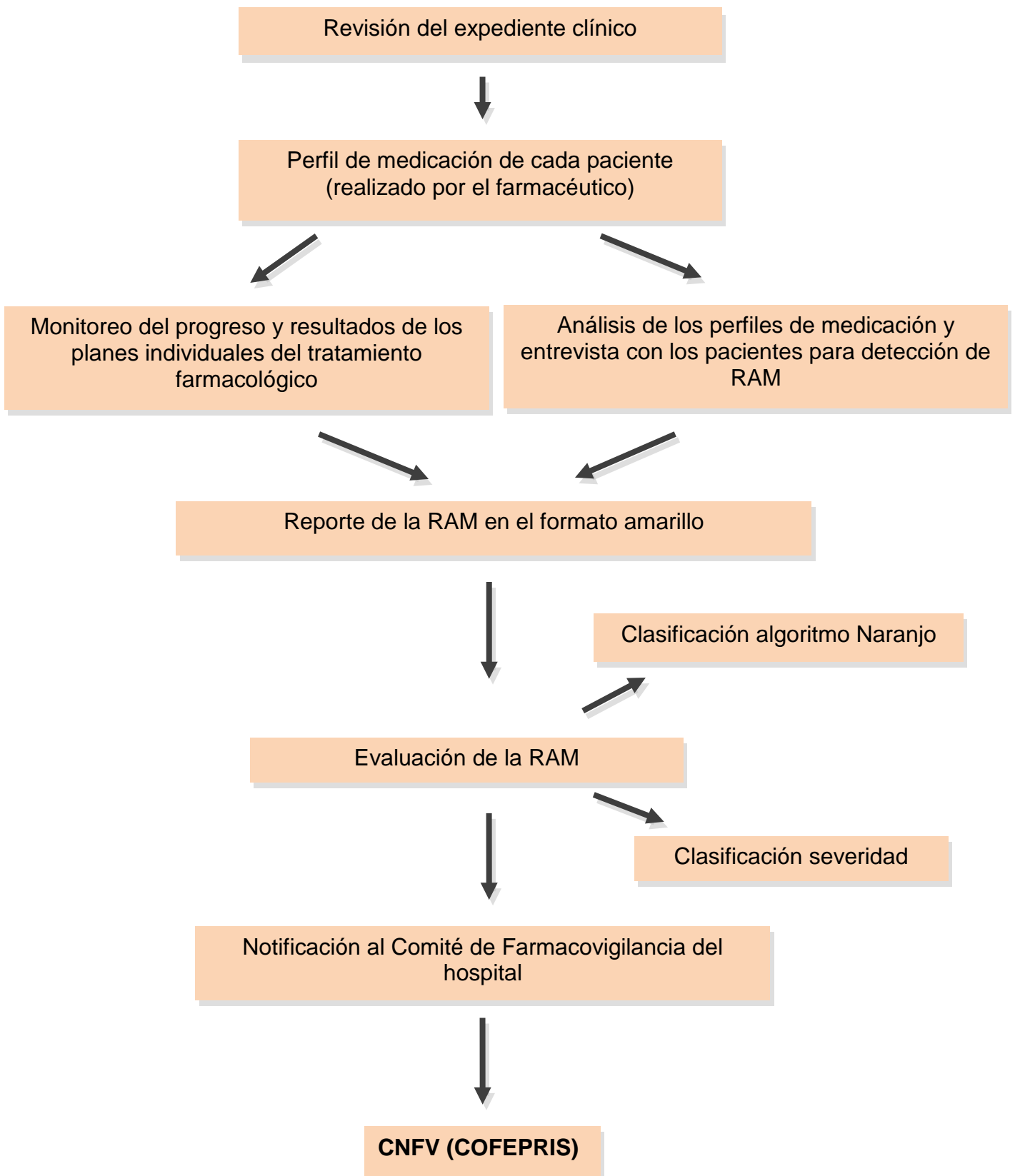
### **Factores de riesgo**

Se identificaron los posibles factores predisponentes a la aparición de RAM en los pacientes del estudio, como son: 1) edad, 2) sexo, 3) peso, 4) días de hospitalización,

5) polifarmacia (número de medicamentos) y 6) patologías asociadas, (Diabetes Mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal).

### **Información enviada al CNFV**

Una vez confirmada la posibilidad de la RAM, se llenó el formato de la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) (Anexo 7) y la información se envió al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), (Figura 1).



**Figura 1. Metodología para la detección y reporte de las RAM**

## **Análisis estadístico**

Se hizo estadística descriptiva a través del uso de frecuencia, media, desviación estándar ( $\pm$  DS). El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS (versión 20).

La prueba de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) se utilizó para evaluar la asociación (independencia) entre las variables. Se empleó el análisis de regresión logística para analizar los factores asociados con las RAM. Se consideró el valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## **VII. RESULTADOS**

---

### **Características del hospital**

El estudio se realizó en un hospital general regional del IMSS ubicado en la ciudad de Tijuana, B.C.; considerado como 2do y 3er nivel según su infraestructura, cuenta con 46 especialidades y sub-especialidades, además de servicios auxiliares de diagnóstico y unidad médica ambulatoria. Tercer nivel: cardio-cirugía, neurocirugía, urología pediátrica, trasplantes renal y cornea, hemodinámica y cirugía de retina. Capacidad de 273 camas censables y 116 camas no censables, el servicio de medicina interna tiene 87 camas. En cuanto a los recursos humanos tiene 1674 plazas que incluyen: médicos, enfermeras, trabajadoras sociales, asistentes médicas, servicios de intendencia, administrativos, personal de conservación, nutrición y auxiliares de diagnóstico, no existe en la plantilla de personal la figura del farmacéutico.

### **Información de RAM.**

A pesar de que el hospital tiene contemplado el programa farmacovigilancia por notificación voluntaria, no se encontró ninguna información sobre reportes y/o resultados de sospechas de RAM, antes de iniciar el estudio. Ni reportes registrados en el CNFV.

En la comparación de los pacientes registrados en Enero 2010 y Enero 2011 (Tabla II), se pudo observar que durante enero de 2010 de los 111 casos revisados no había ningún reporte de RAM y de igual manera no se pudo obtener algún indicio de ellas por la escasa información, en cambio en enero de 2011 cuando la farmacovigilancia intensiva ya tenía un año se pudieron detectar 16 RAM.

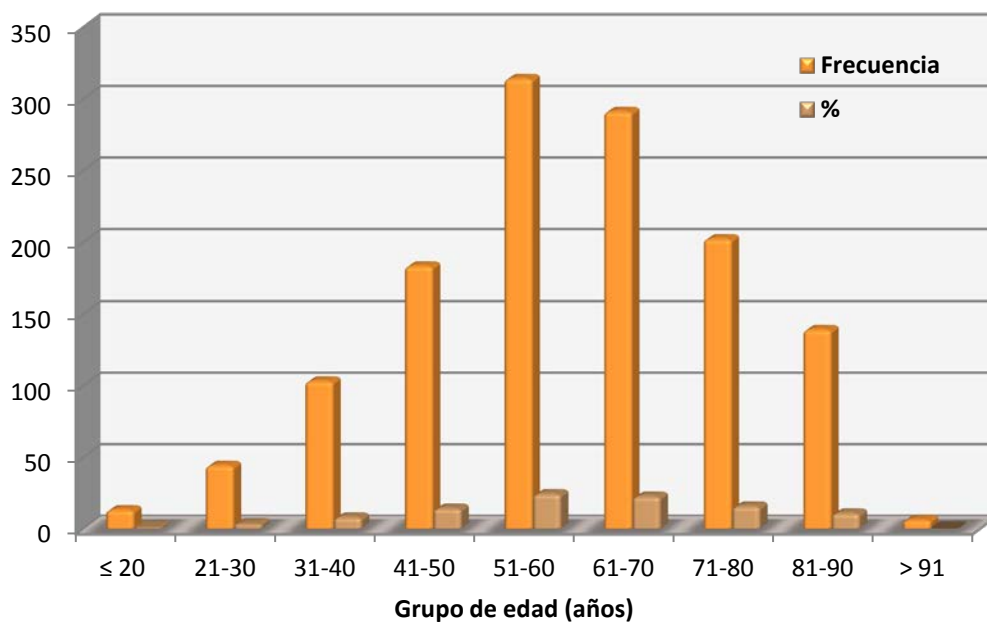
**Tabla II. Comparativa de reacciones adversas Enero 2010 - 2011**

	Enero 2010			Enero 2011		
	Vivos	Fallecidos	Total	Vivos	Fallecidos	Total
<b>No. de Pacientes</b>	87	24	111	80	19	99
<b>RAM</b>	0	0	0	13	3	16

### **Población del estudio**

Durante el periodo del estudio se revisó un total de 2636 ingresos al servicio de medicina interna, de los cuales solo 1295 cumplieron con los criterios de inclusión.

Se analizaron los 1295 perfiles de medicación (casos), siendo estos 754 (58.22%) egresos, 346 (26.72%) reingresos hospitalarios, 121 (9.34%) fallecimientos durante la estancia hospitalaria y 74 (5.71%) fallecimientos en uno de sus reingresos hospitalarios. La edad promedio de los pacientes fue de  $59.99 \pm 16.07$  años (Figura 2). El peso promedio  $71.02 \pm 18.45$  Kg (Tabla III), el número de diagnósticos promedio fue de  $2.81 \pm 1.33$ , el número total de medicamentos administrados a los pacientes fue de 19 324 con un promedio de  $15.23 \pm 6.87$  medicamentos y los días de hospitalización promedio fueron de  $9.95 \pm 8.6$  días. El 54.1% (701) de los pacientes estudiados fueron del sexo femenino y el 45.9% (594) fueron del sexo masculino.



**Figura 2. Distribución de la edad de los pacientes estudiados**

**Tabla III. Distribución del peso de los pacientes del estudio**

Peso (Kg)	Frecuencia	%
≤ 30	2	0.2
31-50	142	11.0
51-70	523	40.4
71-90	433	33.4
91-110	96	7.4
111-130	20	1.5
131-150	3	0.2
151-170	4	0.3
171-190	2	0.2
> 190	70	5.4

## **Diagnósticos de los pacientes del servicio de medicina interna**

Los diagnósticos (Tabla IV) más frecuentes asociados a las patologías de los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna fueron diabetes mellitus observada en 602 (46.5%) de los 1295 pacientes, hipertensión arterial 539 (41.6%), insuficiencia renal crónica 310 (23.9%), enfermedad vascular cerebral 118 (9.1%) insuficiencia cardiaca congestiva 116 (8.9%), síndrome anémico 1112 (8.6%), infección en vías urinarias 110 (8.5%), enfermedad obstructiva crónica 98 (7.6%), derrame pleural 86 (6.6%), neumonía adquirida en la comunidad 74 (5.7%), crisis hipertensiva 73 (5.6%), desbalance electrolítico 59 (4.5%), sangrado tubo digestivo 54 (4.2%), síndrome urémico 48 (3.7%), neumonía 46 (3.6%).

**Tabla IV. Diagnósticos de los pacientes que ingresaron al servicio de medicina interna**

Diagnóstico	No de pacientes	%	Diagnóstico	No de pacientes	%
Diabetes Mellitus	602	46.5	Dolor abdominal	20	1.5
Hipertensión	539	41.6	Hipotiroidismo	20	1.5
Insuficiencia renal crónica	310	23.9	Choque séptico	17	1.3
EVC isquémico	118	9.1	Crisis asmática	17	1.3
ICC	116	8.9	Síndrome en estudio	17	1.3
Síndrome anémico	112	8.6	Pielonefritis	16	1.2
Infección vías urinarias	110	8.5	Dislipidemia	16	1.2
EPOC	98	7.6	Obesidad mórbida	16	1.2
Derrame pleural	86	6.6	Retinopatía diabética	14	1.1
NAC	74	5.7	Fibrosis pulmonar	14	1.1
Crisis hipertensiva	73	5.6	Pancreatitis	14	1.1
Desbalance electrolítico	59	4.6	Fibrilación atrial	13	1.0
Sangrado tubo digestivo	54	4.2	Gastritis	13	1.0
Síndrome urémico	48	3.7	Urosepsis	12	0.9
Neumonía	46	3.6	Cetoacidosis diabética	12	0.9
Hipoglucemia	40	3.1	EVC secuelas	12	0.9
Gastroenteritis	40	3.1	Bloqueo AV	12	0.9
Cirrosis hepática	37	2.9	Trombocitopenia	12	0.9
Cardiopatía	35	2.7	Obstrucción intestinal	12	0.9
Encefalopatía hepática	35	2.7	Insuficiencia hepática	11	0.8
Peritonitis	29	2.2	Hepatopatía	11	0.8
EPOC exacerbado	29	2.2	Enfermedad ácido péptica	11	0.8
Cáncer	28	2.2	Ascitis peritoneal	11	0.8
Insuficiencia cardíaca	27	2.1	Pie diabético	10	0.8
Hiperkalemia	26	2.0	Insuficiencia cardíaca aguda	10	0.8
Insuficiencia renal aguda	24	1.9	Vértigo	10	0.8
Tuberculosis	24	1.9	Isquemia cerebral	10	0.8
Angina inestable	24	1.9	Alzheimer	10	0.8
Demencia	24	1.9	Síndrome depresivo	10	0.8
Crisis convulsivas	22	1.7	Celulitis MP	10	0.8
Edema pulmonar	20	1.5	Úlceras	10	0.8
Infarto agudo al miocardio	20	1.5	Tumor pulmón	9	0.7

Diagnóstico	No de pacientes	%	Diagnóstico	No de pacientes	%
Hepatitis	9	0.7	Hipertrofia prostática	4	0.3
Cefalea	9	0.7	Hipertensión pulmonar	3	0.2
HIV	9	0.7	Traqueostomía	3	0.2
Coccidioidomicosis	9	0.7	Estenosis traqueal	3	0.2
Neuropatía diabética	8	0.6	Atelectasia derecha	3	0.2
Bronquitis crónica	8	0.6	Hemoptisis	3	0.2
Hipersensibilidad medicamentosa	8	0.6	Marcapaso	3	0.2
Artritis	8	0.6	Estenosis aórtica	3	0.2
Anasarca	8	0.6	Diarrea	3	0.2
Hiperosmolar	8	0.6	Estreñimiento	3	0.2
Absceso	7	0.5	Steven Johnson	3	0.2
Bradicardia	7	0.5	Esclerosis múltiple	3	0.2
Hiponantremia	7	0.5	Sinusitis	3	0.2
Dermatosis	7	0.5	Absceso amebiano	3	0.2
Fiebre en estudios	7	0.5	Edema	3	0.2
Choque cardiogénico III	6	0.5	Hernia	3	0.2
Intoxicación medicamentosa	6	0.5	Meningitis	3	0.2
Disnea	6	0.5	Dolor precordial	2	0.2
Parkinson	6	0.5	Hipocalcemia	2	0.2
Esofagitis	6	0.5	Hepatomegalia	2	0.2
Necrobiosis	5	0.4	Colitis	2	0.2
Pericarditis	5	0.4	Hiporexia	2	0.2
Taquicardia	5	0.4	Parálisis	2	0.2
Crisis de ansiedad	5	0.4	Esquizofrenia	2	0.2
Coledocolitiasis	5	0.4	Astenia	2	0.2
Lupus Eritematoso	5	0.4	Tromboflebitis	2	0.2
Osteoporosis	5	0.4	Poliartralgia	2	0.2
Hipotensión	4	0.3	Síndrome Guillain Barré	2	0.2
Nefropatía	4	0.3	Intolerancia vía oral	2	0.2
Insuficiencia respiratoria	4	0.3	Colostomía	2	0.2
Hemorragia intracerebral	4	0.3	Conglomerado ganglionar	2	0.2
Hemorragia subaracnoidea	4	0.3	Angioedema	1	0.1
Colecistitis	4	0.3	Empiema	1	0.1
Fractura de cadera	4	0.3	Soplo	1	0.1
Aspergilosis	4	0.3	Aleteo auricular	1	0.1

Diagnóstico	No de pacientes	%	Diagnóstico	No de pacientes	%
Trombosis venosa	1	0.1	Neuroglucopenia	1	0.1
Angioma	1	0.1	Hidrocefalia	1	0.1
Policitemia	1	0.1	Cuadriplejía	1	0.1
Choque anafiláctico	1	0.1	Artrosis	1	0.1
Hipopituitarismo	1	0.1	Tiroidectomía	1	0.1
Rechazo trasplante	1	0.1	Hipoparatiroidismo	1	0.1
Amputación	1	0.1	Laxocelismo	1	0.1
Enfermedad diverticular	1	0.1	Gingivorragia	1	0.1
Lipotimia	1	0.1	Púrpura trombocitopénica	1	0.1
Laringotraqueitis	1	0.1	Balanitis	1	0.1
Tos	1	0.1	Nefrectomía	1	0.1

EVC= Evento vascular cerebral; ICC= Insuficiencia cardíaca congestiva; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NAC= Neumonía adquirida en la comunidad; AV= aurículo-ventricular; ICA= Insuficiencia cardíaca aguda; MP=miembros pélvicos

### **Fármacos administrados a los pacientes del servicio de medicina interna**

En la Tabla V se muestran los fármacos de mayor administración en los pacientes del servicio de medicina interna, siendo los más utilizados: omeprazol en 990 (76.4%) de los 1295 pacientes, furosemida 811 (62.6%), ketorolaco 671(51.8%), ranitidina 670 (51.7%), enoxaparina 567 (43.8%), insulina de acción rápida (IAR) 505 (39%), losartán 501 (38.7%), metoclopramida 496 (38.3%), ácido acetil salicílico (AAS) 448 (34.6%), metamizol 426 (32.9), ceftriaxona 417 (32.2%), paracetamol 380 (29.3%), amlodipino 379 (29.3%), senósidos 374 (28.9%), captopril 369 (28.5%).

**Tabla V. Fármacos de mayor prescripción en los pacientes del estudio**

Fármacos	No. Pacientes que recibieron el fármaco	%	Fármacos	No. Pacientes que recibieron el fármaco	%
Omeprazol	990	76.4	Salbutamol Nb	165	12.7
Furosemida	811	62.6	Prazosina	157	12.1
Ketorolaco	671	51.8	Fumarato Ferroso	154	11.9
Ranitidina	670	51.7	Diazepam	147	11.4
Enoxaparina	567	43.8	Ambroxol	145	11.2
IAR	505	39.0	Clopidogrel	137	10.6
Losartán	501	38.7	Claritromicina	134	10.3
Metoclopramida	496	38.3	Fenitoína	127	9.8
AAS	448	34.6	Clindamicina	125	9.7
Metamizol	426	32.9	Loperamida	119	9.2
Ceftriaxona	417	32.2	Fluconazol	114	8.8
Paracetamol	380	29.3	Glucosa	113	8.7
Amlodipino	379	29.3	Nifedipino	109	8.4
Senósidos	374	28.9	Haloperidol	109	8.4
Captopril	369	28.5	Sucralfato	108	8.3
Ciprofloxacino	366	28.3	Clonixinato lisina	102	7.9
Ipratropio/salbutamol Nb	349	26.9	Amikacina	101	7.8
Metoprolol	327	25.3	Midazolam	97	7.5
Gluconato Ca	299	23.1	Difenidol	94	7.3
Pravastina	291	22.5	Bicarbonato	93	7.2
Isosorbide	275	21.2	Diclofenaco	91	7.0
Enalapril	245	18.9	Complejo B	87	6.7
Clonazepam	236	18.2	Imipenem	82	6.3
Butilhioscina	233	18.0	Vancomicina	81	6.3
Moxifloxacino	225	17.4	Dexametasona	80	6.2
Buprenorfina	221	17.1	Beclometasona	79	6.1
Metilprednisolona	214	16.5	Salbutamol inh	79	6.1
Hidrocortisona	209	16.1	Pentoxifilina	24	1.9
Espironolactona	196	15.1	Gabapentina	24	1.9
Ipratropio	190	14.7	Cinarizina	24	1.9
Ácido fólico	188	14.5	Fluoxetina	22	1.7
Cefotaxima	188	14.5	Clorfenamina	22	1.7
Insulina protamina	178	13.7	Risperidona	22	1.7
Ondansetrón	178	13.7	Albumina	77	5.9
Budesonida	172	13.3	Ceftazidima	73	5.6
Metronidazol	171	13.2	Salmeterol/fluticasol	69	5.3
Nitroglicerina	171	13.2	Metformina	69	5.3
Digoxina	167	12.9	Clortalidona	68	5.3

Fármacos	No. Pacientes que recibieron el fármaco	%	Fármacos	No. Pacientes que recibieron el fármaco	%
Carbamazepina	68	5.3	Cloranfenicol	24	1.9
Meropenem	66	5.1	Adrenalina	21	1.6
Vitamina k	65	5.0	Heparina	21	1.6
Eritropoyetina	65	5.0	Octreotida	21	1.6
Dextropropoxifeno	63	4.9	Levofloxacino	20	1.5
Prednisona	62	4.8	Olanzapina	19	1.5
Nalbufina	61	4.7	Aminofilina	17	1.3
Lactulosa	61	4.7	Dextrometorfano	17	1.3
Levotiroxina	60	4.6	Sertralina	17	1.3
Insulina glargina	60	4.6	Montelukast	16	1.2
Polivitaminas	59	4.6	Sulfato Fe	16	1.2
Fraxiparina-nadroparina	58	4.5	Dicloxacilina	15	1.2
Calcio	56	4.3	Naproxeno	15	1.2
Sales potasio	54	4.2	Manitol	15	1.2
Vecuronio	54	4.2	Dopamina	12	0.9
Difenhidramina	50	3.9	Levopromacina	12	0.9
Fenazopiridina	49	3.8	Acenocumarol	12	0.9
Hidrotiazida	48	4.5	Metildopa	11	0.8
Dextrosa	46	3.6	Hidroxicina	11	0.8
Propranolol	44	3.4	Filgastrim	11	0.8
Gel Aluminio Magnesio	44	3.4	Vitamina C,E	10	0.7
Amiodarona	44	3.4	Pinaverio	9	0.7
Nistatina	44	3.4	Cefalexina	9	0.7
TMP/SMX	41	3.2	Imipramina	9	0.7
Atropina	41	3.2	Indometacina	8	0.6
Itraconazol	41	3.2	Lamivudina-zidovudina	8	0.6
Teofilina	40	3.1	Insulina Lantus	8	0.6
Loratadina	36	2.8	Hidralazina	7	0.5
Verapamilo	35	2.7	Lamotrigina	7	0.5
Rifam/iso/pira/eta	35	2.7	Ácido ursodeoxicólico	7	0.5
Benzonatato	34	2.6	Teicoplanina	6	0.5
Neomicina	33	2.5	Aciclovir	6	0.5
Sulfato Magnesio	33	2.5	Propofol	5	0.4
Glibenclamida	30	2.3	Amoxicilina	5	0.4
Valproato	30	2.3	Piperacilina/tazobactam	5	0.4
Bezafibrato	26	2.0	Voriconazol	5	0.4
Psyllium	25	1.9	Eritromicina	4	0.3
Alopuridol	25	1.9	Linezolid	4	0.3
Ipratropio/salbutamol inh	24	1.9	Norepinefrina	4	0.3
Acetilcisteína	24	1.9	Metotrexato	4	0.3
Alprazolam	24	1.9	Warfarina	4	0.3

Fármacos	No. Pacientes que recibieron el fármaco	%	Fármacos	No. Pacientes que recibieron el fármaco	%
Atenolol	2	0.2	Piroxicam	2	0.2
Dobutamina	3	0.3	Tibolona	1	0.08
Caspofungina	3	0.2	Colestiramina	1	0.08
Ampicilina	3	0.2	Cisaprida	1	0.08
Doxicilina	2	0.2	Leflunomida	1	0.08
Levetiracetam	2	0.2	Ácido zolendrónico	1	0.08
Estreptomina	2	0.2	Fármacos minoría	170	13.12

IAR=Insulina acción rápida; AAS= Ácido acetil salicílico; Nb=nebulización; Inh=inhalado; TMP/SMX=trimetoprim/sulfametoxazol; Rifam/iso/pira/eta=Rifampicina, isoniazida, pirazinamicida, etambutol.

### **Clasificación de los grupos farmacológicos administrados a los pacientes del servicio de medicina interna**

Los grupos farmacológicos (Tabla VI) asociados a los fármacos administrados a los pacientes del estudio fueron en un 19.6% (33) antiinfecciosos (antibióticos, antimicóticos, antivirales, antimicobacterias); 19% (32) gastrointestinales y metabolismo (minerales, antiulcerosos, insulinas, laxantes, vitaminas, antieméticos, antiespasmódicos, hipoglucemiantes, ácidos biliares, antidiarréicos); 16% (27) agentes cardiovasculares (agentes cardiacos, antihipertensivos, diuréticos, agentes que reducen lípidos séricos); 13.7% (23) sistema nervioso (psicolépticos, anticonvulsivos, opiodes, anestésicos, antivertiginosos); 11.3% (19) sistema respiratorio (broncodilatadores y antiasmáticos, antihistamínicos); 7.7% (13) musculo esquelético (AINES, corticosteroides, antigota); 7.1% (12) sangre y órganos hematopoyéticos (agentes antianémicos, antitrombóticos); 1.2 % (2) preparaciones hormonales (hormonas tiroideas y otras); 1.2 % (2) antineoplásicos e inmunomoduladores (antineoplásicos, inmunoestimulantes); 1.2 % (2) genitourinario y hormonas sexuales (antisépticos, hormonas sexuales); 0.6% (1) soluciones de uso hospitalario; 1.2% (2) varios.

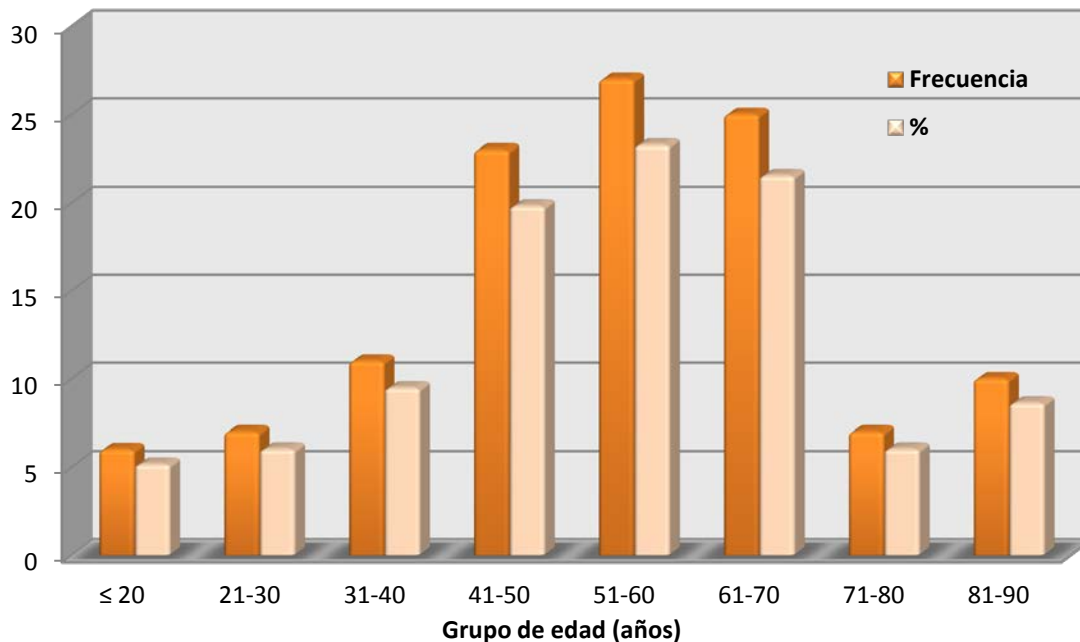
**Tabla VI. Clasificación ATC de los Grupos farmacológicos asociados con los fármacos administrados a los pacientes del servicio de medicina interna**

Clasificación ATC		Porcentaje
<b>J</b>	<b>Antiinfecciosos</b>	<b>33</b>
		<b>19.6%</b>
J01	Antibióticos	25
J02	Antimicóticos	5
J05	Antivirales	2
J04	Antimicobacterias	1
<b>A</b>	<b>Gastrointestinales y metabolismo</b>	<b>32</b>
		<b>19.0%</b>
A12	Minerales	8
A02B	Antiulcerosos	6
A10C	Insulinas	4
A06	Laxantes	3
A11	Vitaminas	3
A04	Antieméticos	2
A03	Antiespasmódicos	2
A10B	Hipoglucemiantes	2
A05	Ácidos biliares	1
A07	Antidiarréicos	1
<b>C</b>	<b>Agentes cardiovasculares</b>	<b>27</b>
		<b>16.1%</b>
C01	Agentes cardíacos	11
C02	Antihipertensivos	10
C03	Diuréticos	4
C10	Agentes que reducen lípidos séricos	2
<b>N</b>	<b>Sistema nervioso</b>	<b>23</b>
		<b>13.7%</b>
N05	Psicolépticos	11
N03	Anticonvulsivos	6
N02A	Opiodes	3
N01	Anestésicos	2
N07B	Antivertiginosos	1
<b>R</b>	<b>Sistema respiratorio</b>	<b>19</b>
		<b>11.3%</b>
R03	Broncodilatadores y antiasmáticos	15
R06	Antihistamínicos	4
<b>M</b>	<b>Musculo esquelético</b>	<b>13</b>
		<b>7.7%</b>
M01	AINES	8
M01B	Corticosteroides	4
M04	Antigota	1
<b>B</b>	<b>Sangre y órganos hematopoyéticos</b>	<b>12</b>
		<b>7.1%</b>
B01	Antitrombóticos	8
B03	Agentes antianémicos	4
<b>H</b>	<b>Preparaciones hormonales</b>	<b>2</b>
		<b>1.2%</b>
H03	Hormonas	2
<b>L</b>	<b>Antineoplásicos e inmunomoduladores</b>	<b>2</b>
		<b>1.2%</b>
L01	Antineoplásicos	1
L03	Inmunoestimulantes	1
<b>G</b>	<b>Genitourinario y hormonas sexuales</b>	<b>2</b>
		<b>1.2%</b>
G01D	Antisépticos	1
G03	Hormonas sexuales	1
<b>S</b>	<b>Órganos de los sentidos</b>	<b>1</b>
		<b>0.6%</b>
S01	Oftálmicos	1
<b>V</b>	<b>Varios</b>	<b>2</b>
		<b>1.2%</b>
	Otros	2

## Población que presentó RAM

De los 1295 ingresos al servicio de medicina interna, 116 pacientes presentaron 131 RAM, de estos 116 pacientes, 75 (64.7%) fueron egresos por mejoría, 27 (23.3%) reingresos hospitalarios, 10 (8.6%) fallecimientos durante la estancia hospitalaria y 4 (3.4%) fallecimientos en uno de sus reingresos hospitalarios.

El 56% (65) de los pacientes fueron del sexo femenino y el 44% (51) sexo masculino, la edad promedio de los pacientes que presentaron RAM fue de  $53.9 \pm 17.7$  años (Figura 3), el peso promedio fue de  $75.6 \pm 23.4$  Kg, el número promedio de diagnósticos fue de  $2.8 \pm 1.4$  (Tabla VII), los días de hospitalización promedio fueron de  $12.7 \pm 13.9$  días y el promedio de medicamentos fue de  $17.3 \pm 8.4$ .



**Figura 3. Distribución de la edad de los pacientes que presentaron RAM**

**Tabla VII. Distribución del peso de los pacientes que presentaron RAM**

Peso (Kg)	Frecuencia	%
31-50	10	8.6
51-70	44	37.9
71-90	37	31.9
91-110	16	13.8
111-130	1	0.9
131-150	1	0.9
151-170	1	0.9
190 ≥	6	5.2

### **Diagnósticos de los pacientes que presentaron RAM**

Los diagnósticos (Tabla VIII) más frecuentes asociados a las patologías de los pacientes que presentaron RAM fueron diabetes mellitus observada en 43 (37.1%) de los 116 pacientes, hipertensión arterial 38 (32.8%), insuficiencia renal crónica 28 (24.1%), síndrome anémico 14 (12.1%), infección en vías urinarias 13 (11.2%), neumonía adquirida en la comunidad 9 (7.8%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica 8 (6.9%), derrame pleural 7 (6.0%), angina inestable 6 (5.2%), neumonía 5 (4.3%), sangrado tubo digestivo 5 (4.3%), hipersensibilidad medicamentosa 5 (4.3%), crisis convulsivas 5 (4.3%), insuficiencia renal aguda 4 (3.4%), peritonitis 4 (3.4%).

**Tabla VIII. Diagnósticos de pacientes que presentaron RAM**

Diagnóstico	No. de pacientes	%	Diagnóstico	No. de pacientes	%
Diabetes Mellitus	43	37.1	Encefalopatía hepática	2	1.7
Hipertensión arterial	38	32.8	Insuficiencia hepática	2	1.7
Insuficiencia renal	28	24.1	Enfermedad ácido péptica	2	1.7
Síndrome anémico	14	12.1	Intoxicación medicamentosa	2	1.7
Infección vías urinarias	13	11.2	Celulitis miembros pélvicos	2	1.7
NAC	9	7.8	Meningitis	2	1.7
EPOC	8	6.9	Pielonefritis	2	1.7
Derrame pleural	7	6.0	Hipoglucemia	2	1.7
Angina inestable	6	5.2	Cetoacidosis diabética	2	1.7
Neumonía	5	4.3	Neuropatía diabética	2	1.7
Sangrado tubo digestivo	5	4.3	Fibrilación atrial	2	1.7
Hipersensibilidad medicamentosa	5	4.3	Hiperkalemia	2	1.7
Crisis convulsivas	5	4.3	Hiponantremia	2	1.7
IRA	4	3.4	Bronquitis crónica	1	0.9
Peritonitis	4	3.4	Hipertensión pulmonar	1	0.9
EVC isquémico	4	3.4	Traqueostomía	1	0.9
ICC	4	3.4	Atelectasia derecha	1	0.9
Cardiopatía	4	3.4	Pericarditis	1	0.9
Edema pulmonar	4	3.4	Desbalance electrolítico	1	0.9
Bronquitis crónica	4	3.4	Bradicardia	1	0.9
Gastroenteritis	4	3.4	Infarto agudo al miocardio	1	0.9
Pancreatitis	4	3.4	Hipocalcemia	1	0.9
Obesidad mórbida	4	3.4	Bloqueo aurículo-ventricular	1	0.9
Cáncer	4	3.4	Choque cardiogénico III	1	0.9
Crisis hipertensiva	3	2.6	Dislipidemia	1	0.9
Crisis asmática	3	2.6	Hepatopatía	1	0.9
Tuberculosis	3	2.6	Trombocitopenia	1	0.9
Cirrosis hepática	3	2.6	Angioma	1	0.9
Steven-Johnson	3	2.6	Choque anafiláctico	1	0.9
Cefalea	3	2.6	Angioedema	1	0.9
Hipotiroidismo	3	2.6	Hemorragia subaracnoidea	1	0.9
Síndrome estudio	3	2.6	Isquemia cerebral	1	0.9
Abscesos	2	1.7	Urosepsis	1	0.9
Insuficiencia cardiaca aguda	2	1.7	Edema pulmonar	1	0.9

Diagnóstico	No. de pacientes	%	Diagnóstico	No. de pacientes	%
Necrobiosis	1	0.9	Astenia	1	0.9
Nefropatía	1	0.9	Poliartralgia	1	0.9
Síndrome depresivo	1	0.9	Lupus Eritematoso	1	0.9
Esquizofrenia	1	0.9	Síndrome Guillain Barré	1	0.9
Demencia	1	0.9	HIV	1	0.9
Fiebre en estudio	1	0.9	Tiroidectomía	1	0.9
Gingivorragia	1	0.9	Hipopituitarismo	1	0.9
Úlceras	1	0.9	Esofagitis	1	0.9
Intolerancia vía oral	1	0.9	Aspergilosis	1	0.9
Fractura cadera	1	0.9	Coccidioidomicosis	1	0.9
Choque séptico	1	0.9			

EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva; NAC= Neumonía adquirida en la comunidad; IRA= Insuficiencia renal aguda; EVC=Evento vascular cerebral isquémico; ICC= Insuficiencia cardíaca congestiva; AV= aurículo-ventricular; ICA= Insuficiencia cardíaca aguda; MP= miembros pélvicos.

## Fármacos de mayor prescripción en los pacientes que presentaron RAM

En la Tabla IX se muestran los fármacos de mayor administración en los pacientes que presentaron RAM, siendo los más utilizados: omeprazol en 90 de los 116 pacientes (77.6%), ranitidina 75 (64.7%), ketorolaco 69 (59.5%), furosemida 61 (52.6%), metamizol 50 (43.1%), enoxaparina 49 (42.2%), paracetamol 48 (41.4%), ceftriaxona 48 (41.4%), senósidos 45 (38.8%), captopril 43 (37.1%), metoclopramida 42 (36.2%), ciprofloxacino 42 (36.2%), losartán 42 (36.2%), insulina de acción rápida (IAR) 41 (35.3%), ipratropio/salbutamol nebulización 39 (33.6%).

**Tabla IX. Fármacos de mayor prescripción en pacientes que manifestaron RAM**

Fármacos	No. Pacientes que recibieron el fármaco	%	Fármacos	No. Pacientes que recibieron el fármaco	%
Omeprazol	90	77.6	Fenitoína	18	15.5
Ranitidina	75	64.7	Loperamida	16	13.8
Ketorolaco	69	59.5	Fluconazol	15	12.9
Furosemida	61	52.6	Clonixinato Lisina	14	12.1
Metamizol	50	43.1	Fumarato Ferroso	14	12.1
Enoxaparina	49	42.2	Diclofenaco	14	12.1
Paracetamol	48	41.4	Budesonida	14	12.1
Ceftriaxona	48	41.4	Imipenem	14	12.1
Senósidos	45	38.8	Dexametasona	14	12.1
Captopril	43	37.1	Clopidogrel	13	11.2
Metoclopramida	42	36.2	Nitroglicerina	13	11.2
Ciprofloxacino	42	36.2	Amikacina	13	11.2
Losartán	42	36.2	Digoxina	13	11.2
IAR	41	35.3	Espironolactona	13	11.2
Ipratropio/salbutamol Nb	39	33.6	Insulina protamina	12	10.3
Hidrocortisona	37	31.9	Ipratropio	12	10.3
Amlodipino	34	29.3	Ambroxol	12	10.3
AAS	33	28.4	Carbamazepina	12	10.3
Metoprolol	32	27.6	Salbutamol Nb	11	9.5
Clonazepam	32	27.6	Nifedipino	11	9.5
Buprenorfina	31	26.7	Nalbufina	11	9.5
Gluconato Ca	30	25.9	Clindamicina	11	9.5
Metilprednisolona	28	24.1	Vancomicina	11	9.5
Ondansetrón	26	22.4	Albumina	11	9.5
Enalapril	25	21.6	Nifedipino	11	9.5
Butilhioscina	25	21.6	Nalbufina	11	9.5
Pravastatina	25	21.6	Clindamicina	11	9.5
Isosorbide	24	20.7	Vancomicina	11	9.5
Diazepam	23	19.8	Albumina	11	9.5
Difenhidramina	20	17.2	Loratadina	10	8.6
Cefotaxima	19	16.4	Sucralfato	10	8.6
Metronidazol	18	15.5	Prazosina	10	8.6
Moxifloxacino	18	15.5	Dextropropoxifeno	10	8.6
Acido fólico	18	15.5	Prednisona	10	8.6

Fármacos	No. Pacientes que recibieron el fármaco	%	Fármacos	No. Pacientes que recibieron el fármaco	%
Midazolam	10	8.6	Teofilina	4	3.4
Bicarbonato Calcio	9	7.8	Itraconazol	4	3.4
Claritromicina	9	7.8	Fluoxetina	4	3.4
Glucosa 50%	9	7.8	Amiodarona	4	3.4
Ceftazidima	9	7.8	Rifam/iso/pira/eta	4	3.4
Complejo B	9	7.8	Lamotrigina	4	3.4
Hidroclorotiazida	9	7.8	Heparina	4	3.4
Difenidol	8	6.9	TMP/SMX	4	3.4
Gabapentina	8	6.9	Salmeterol/fluticasona	4	3.4
Levotiroxina	8	6.9	Sulfato de Magnesio	4	3.4
Metformina	7	6.0	Acetilcisteína	4	3.4
Haloperidol	7	6.0	Salbutamol lhn	3	2.6
Meropenem	7	6.0	Cefalexina	3	2.6
Beclometasona	6	5.2	Levofloxacino	3	2.6
Gel Aluminio Magnesio	6	5.2	Filgastrim	3	2.6
Polivitaminas	6	5.2	Sulfato Ferroso	3	2.6
Vecuronio	6	5.2	Alprazolam	3	2.6
Clortalidona	6	5.2	Psyllium plantago	3	2.6
Sales K	6	5.2	Dextrometorfano	3	2.6
Eritropoyetina	6	5.2	Octreotida	3	2.6
Fraxiparina/nadroparina	6	5.2	Nistatina	3	2.6
Lactulosa	6	5.2	Manitol	3	2.6
Atropina	5	4.3	Teicoplanina	2	1.7
Ipratropio/salbutamol lhn	5	4.3	Montelukast	2	1.7
Hidroxicina	5	4.3	Piroxicam	2	1.7
Insulina Glargina	5	4.3	Metotrexato	2	1.7
Vitamina K	5	4.3	Bezafibrato	2	1.7
Fenazopiridina	5	4.3	Risperidona	2	1.7
Glibenclamida	5	4.3	Cloranfenicol	2	1.7
Calcitrol	5	4.3	Olanzapina	2	1.7
Valproato	5	4.3	Aminofilina	2	1.7
Propranolol	5	4.3	Benzonatato	2	1.7
Dextrosa	4	3.4	Hidralazina	2	1.7
Naproxeno	4	3.4	Alopuridol	2	1.7
Neomicina	4	3.4	Acenocumarol	2	1.7

Fármacos	No. Pacientes que recibieron el fármaco	%	Fármacos	No. Pacientes que recibieron el fármaco	%
Leflunomida	2	1.7	Caspofungina	1	0.9
Indometacina	1	0.9	Voriconazol	1	0.9
Adrenalina	1	0.9	Cinarizina	1	0.9
Colestiramina	1	0.9	Sertralina	1	0.9
Levopromacina	1	0.9	Dopamina	1	0.9
Alfametildopa	1	0.9	Zidovudina	1	0.9
Linezolid	1	0.9	Acido ursodeoxicólico	1	0.9
Imipramina	1	0.9	Levetiracetam	1	0.9
Aciclovir	1	0.9	Tibolona	1	0.9
Propofol	1	0.9	Otros	16	13.8

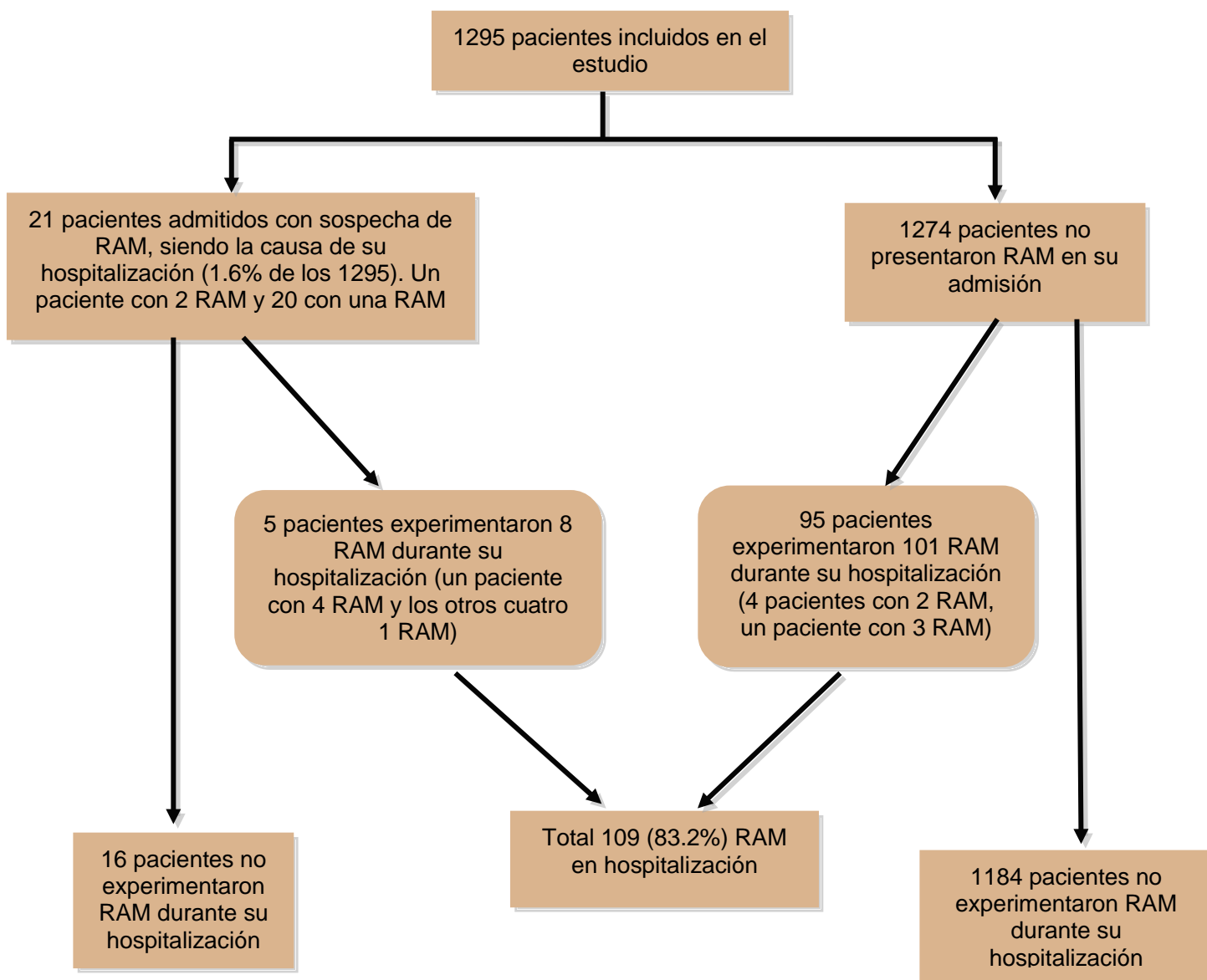
IAR=Insulina acción rápida; AAS= Ácido acetil salicílico; Nb=nebulización; Inh=inhalado; TMP/SMX=trimetoprim/sulfametoxazol; Rifam/iso/pira/eta=Rifampicina, isoniazida, pirazinamicida, etambutol.

## Descripción y análisis de los pacientes que presentaron RAM

De los 116 pacientes con 131 RAM, 21 (18.10%) de ellos ingresaron al hospital por presentar 22 (16.8%) RAM, de estos pacientes 5 presentaron 8 (6.1%) RAM durante su hospitalización y 95 pacientes presentaron 101 (77.1%) RAM durante su estancia hospitalaria. En las admisiones por RAM un paciente presentó 2 RAM. Durante la estancia hospitalaria se observó que un paciente presentó 4 RAM, otro paciente 3 RAM y 4 pacientes 2 RAM (Figura 4).

El 8.6% (10) de los pacientes presentaron más de una RAM, de los cuales 5 pacientes fueron admitidos con 6 RAM, posteriormente presentaron 8 RAM durante su hospitalización y los otros 5 pacientes presentaron 11 RAM durante su hospitalización siendo el 19.08% (25) del total de las RAM. Observándose que la relación de los pacientes que presentaron más de una RAM fue la siguiente: siete pacientes presentaron 2 RAM, dos pacientes 3 RAM y un paciente 5 RAM. El 26.7% (31) de los

pacientes presentaron RAM durante uno de sus reingresos y el 1.75% (2) reingresaron como consecuencia de RAM. El promedio de RAM por paciente fue de  $1.13 \pm 0.5$  (desde 1 hasta 5).



**Figura 4. Distribución de los pacientes que experimentaron RAM**

## **Clasificación de las RAM**

### **Rawlins y Thompson**

Se observó que la mayoría de las RAM fueron del tipo A 67.2% (88) y el 32.8% (43) tipo B, incluyendo en este tipo varias exposiciones cutáneas, cinco casos del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) inducidos principalmente por antibióticos, AINES y anticonvulsivos, provocando mayor días de estancia hospitalaria y retraso en el restablecimiento de la salud de los pacientes, un Síndrome de Lyell o necrosis epidérmica tóxica (NET), manifestado después de la administración de linezolid, que condicionó el deceso del paciente, un choque anafiláctico y angioedema inducido por diclofenaco, provocó que al paciente se le realizara una traqueostomía, un angioedema inducido por butilhioscina y dos paros cardiopulmonar (lidocaína y ondansetrón), que condicionaron el ingreso de los pacientes a la unidad de cuidados intensivos (Tabla X).

### **Causalidad**

Según su causalidad el 41.2% (54) de las RAM se clasificaron como definitivas, 46.6% (61) probables y 12.2% (16) posibles. Las RAM dudosas fueron 120, consideradas en el 75% de pacientes femeninos y 45% de masculinos.

### **Severidad**

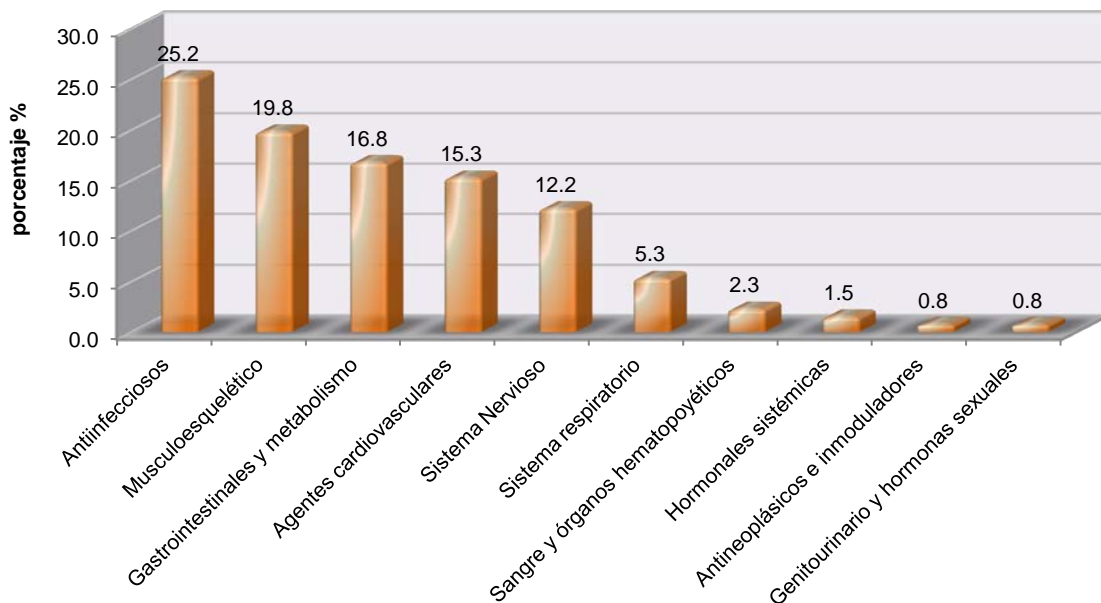
En cuanto a la severidad, la mayoría de las RAM se clasificaron como leves y moderadas (1.5 % y 84% respectivamente), el 13% fue grave y sólo el 1.5% resultó letal (Tabla X).

**Tabla X. Clasificación de RAM según Rawlins y Thompson, causalidad y severidad**

Clasificación de RAM Rawlins y Thompson	Clasificación de RAM por causalidad	Clasificación de RAM según su severidad
Tipo A= 88 (67.2%)	Definitiva= 54 (41.2%)	Leve= 2 (1.5%)
Tipo B = 43 (32.8%)	Probable= 61 (46.6%)	Moderada= 110 (84%)
	Posible= 16 (12.2%)	Grave= 17 (13%)
		Letal= 2 (1.5%)

### **Clasificación de los grupos farmacológicos asociados a las RAM**

Basados en la clasificación ATC, los grupos farmacológicos mayormente asociados a la aparición de RAM fueron en un 25.2% (33) antiinfecciosos (antibióticos, antimicóticos, antivirales, antimicobacterias); 19.8% (26) musculoesquelético (AINES, antirreumáticos, reguladores de calcio, corticosteroides); 16.8% (22) gastrointestinales y metabolismo (antiulcerosos, antieméticos, antiespasmódicos, hipoglucemiantes, laxantes y ácidos biliares); 15.3% (20) agentes cardiovasculares (antihipertensivos, diuréticos, agentes cardíacos, agonistas de calcio); 12.2% (16) sistema nervioso (ansiolíticos, anticonvulsivos, opiodes, anestésicos, antivertiginosos); 5.3% (7) respiratorio ( $\beta$ -adrenérgicos inhalados); 2.3% (3) sangre y órganos hematopoyéticos (antitrombóticos, agentes antianémicos); 1.5% (2) preparaciones hormonales (hormonas tiroideas); 0.8% (1) antineoplásicos e inmunomoduladores (citostáticos) y 0.8% (1) genitourinario y hormonas sexuales, (Figura 5 y Tabla XI).



**Figura 5. Grupos farmacológicos asociados a la RAM**

### **Fármacos relacionados con las RAM**

Los fármacos más relacionados con la incidencia de RAM, fueron los antibióticos en un 22.9% (30) de los cuales el ciprofloxacino (8) fue el principal causante de RAM, seguido por ceftriaxona (4) y trimetoprim/sulfametoxazol [TMP/STX] (3); otros fármacos que produjeron RAM fueron en un 16.0% (21) AINES, como dipirona (5) y ketorolaco (5); 10.7% (14) antiulcerosos, metoclopramida (5) y omeprazol (4); 6.9% (9) antihipertensivos, captopril (7); 4.6% (6) ansiolíticos, alprazolam (2), clonazepam (2), diazepam (2); 5.3% (7)  $\beta$ -adrenérgicos inhalados, ipratropio-salbutamol (5); 1.5% (2) antitrombóticos acenocumarol (2); 1.5% (2) hormonas tiroideas, levotiroxina (2); 0.8% (1) citostáticos, metotrexato (1) y 0.8% (1) hormonas sexuales, tibolona (1), (Tabla XI).

**Tabla XI. Clasificación ATC, grupos farmacológicos y fármacos que fueron causa de RAM**

Clasificación ATC			Porcentaje
<b>J</b>	<b>Antiinfecciosos</b>		<b>33</b>
			<b>25.2%</b>
<b>J01</b>	Antibióticos	30 (22.9%)	Ciprofloxacino
			8
			Ceftriaxona
			4
			Trimetoprim/Sulfametoxazol
			3
			Imipenem
			3
			Vancomicina
			3
			Moxifloxacino
			2
			Amikacina
			2
			Meropenem
			1
			Metronidazol
			1
			Ceftazidima
			1
			Linezolid
			1
			Clindamicina
			1
<b>J02</b>	Antimicóticos	1 (0.8%)	Voriconazol
			1
<b>J05</b>	Antivirales	1 (0.8%)	Aciclovir
			1
<b>J04</b>	Antimicobacterias	1 (0.8%)	Rifam-iso-pira-eta
			1
<b>M</b>	<b>Musculoesquelético</b>		<b>26</b>
			<b>19.8%</b>
<b>M01</b>	AINES	21 (16.0%)	Metamizol
			5
			Ketorolaco
			5
			Diclofenaco
			3
			Paracetamol
			3
			Naproxeno
			2
			Ácido acetil salicílico
			1
			Clonixinato de lisina
			1
			Piroxicam
			1
<b>M01</b>	Antirreumáticos	1 (0.8%)	Leflunomida
			1
<b>M01C</b>	Antirreumáticos específico	1 (0.8%)	Metotrexato
			1
<b>M05B</b>	Reguladores de calcio	2 (1.5%)	Ácido zolendrónico
			1
			Gluconato de calcio
			1
<b>M01B</b>	Corticosteroides	1(0.8%)	Prednisona
			1
<b>A</b>	<b>Gastrointestinales y metabolismo</b>		<b>22</b>
			<b>16.8%</b>
<b>A02B</b>	Antiulcerosos	14 (10.7%)	Metoclopramida
			5
			Omeprazol
			4
			Ranitidina
			3
			Gel Aluminio Magnesio
			1
<b>A04</b>	Antieméticos	2 (1.5%)	Difenidol
			1
			Ondansetrón
			1
<b>A03</b>	Antiespasmódicos	2 (1.5%)	Butilioscina
			2
<b>A10B</b>	Hipoglucemiantes	2 (1.5%)	Glibenclamida
			1
			Metformina
			1
<b>A06</b>	Laxantes	1 (0.8%)	Senósidos
			1
<b>A05</b>	Ácidos biliares	1 (0.8%)	Colestiramina
			1
<b>C</b>	<b>Agentes cardiovasculares</b>		<b>20</b>
			<b>15.3%</b>
<b>C02</b>	Antihipertensivos	9 (6.9%)	Captopril
			7
			Enalapril
			1
			Metoprolol
			1

C03	Diuréticos	5 (3.8%)	Furosemida	3
			Espironolactona	2
C01	Agentes cardíacos	1 (0.8%)	Nitroglicerina	1
C08	Agonista de calcio	5 (3.8%)	Amlodipino	5
<b>N</b>	<b>Sistema nervioso</b>		<b>16</b>	<b>12.2%</b>
N05B	Ansiolíticos	6 (4.6%)	Alprazolam	2
			Diazepam	2
			Clonazepam	2
N03	Anticonvulsivos	6 (4.6%)	Fenitoína	2
			Gabapentina	2
			Carbamazepina	1
			Levetiracetam	1
N02A	Opiodes	2 (1.5%)	Buprenorfina	1
			Nalbufina	1
N01B	Anestésicos	1 (0.8%)	Lidocaína	1
N07B	Antivertiginosos	1 (0.8%)	Cinarizina	1
<b>R</b>	<b>Sistema respiratorio</b>		<b>7</b>	<b>5.3%</b>
R03C	β-adrenérgicos inhalados	7(5.3%)	Ipratropio-salbutamol (NB)	5
			Salbutamol (NB)	2
<b>B</b>	<b>Sangre y órganos hematopoyéticos</b>		<b>3</b>	<b>2.3%</b>
B01	Antitrombóticos	2 (1.5%)	Acenocumarol	2
B03	Agentes Antianémicos	1 (0.8%)	Fumarato ferroso	1
<b>H</b>	<b>Preparaciones hormonales</b>		<b>2</b>	<b>1.5%</b>
H03A	Hormonas tiroideas	2 (1.5%)	Levotiroxina	2
<b>L</b>	<b>Antineoplásicos e inmunomoduladores</b>		<b>1</b>	<b>0.8%</b>
L04	Inmunosupresores	1 (0.8%)	Metotrexato	1
<b>G</b>	<b>Genitourinario y hormonas sexuales</b>		<b>1</b>	<b>0.8%</b>
G03	Hormonas sexuales	1 (0.8%)	Tibolona	1

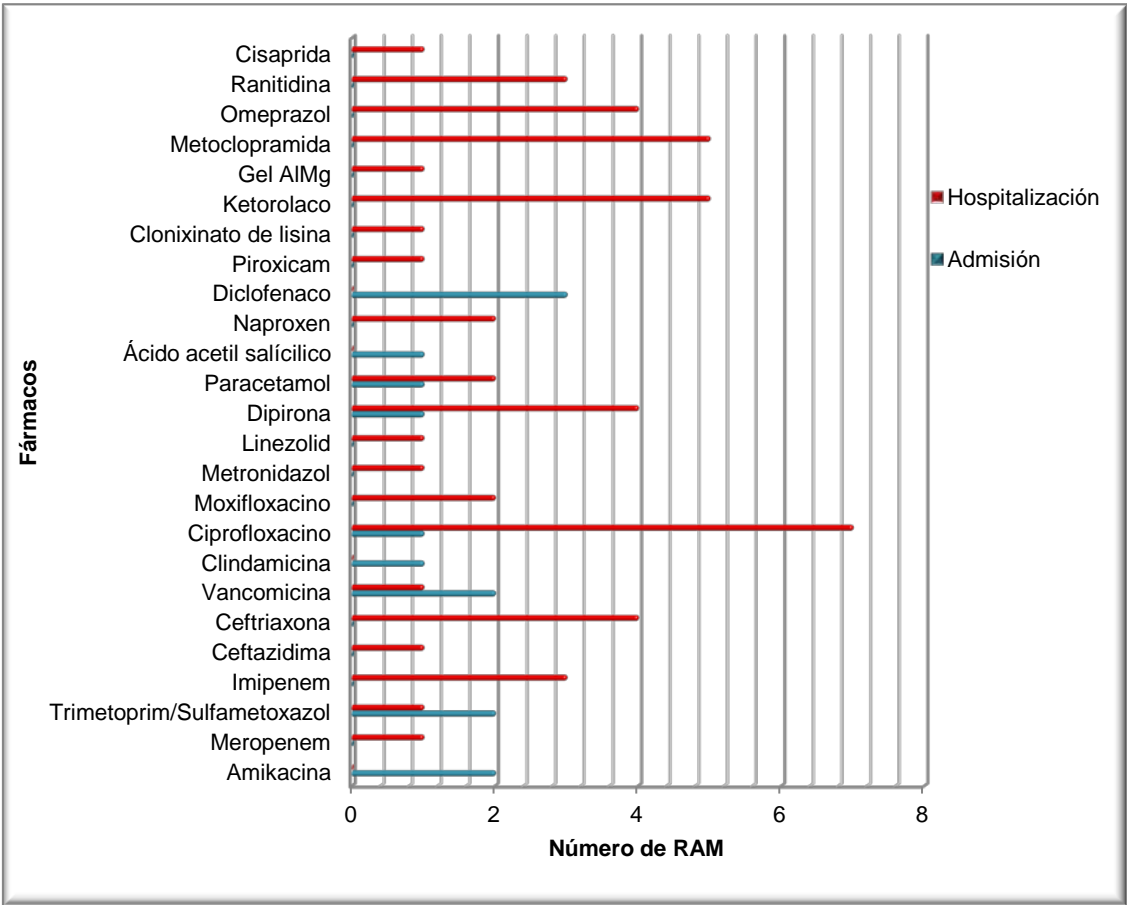
Rifam-iso-pira-eta =Rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol; AINES= antiinflamatorios no esteroideos;  
NB=nebulizaciones.

## Principales grupos farmacológicos y fármacos que causaron RAM en admisión y durante la estancia hospitalaria

Los grupos farmacológicos y fármacos mayormente relacionados con las RAM observadas en las admisiones hospitalarias fueron los antibióticos causantes de 8 RAM [amikacina (2), TMP/STX (2), vancomicina (2), clindamicina (1), ciprofloxacino (1)], y los AINES 6 RAM [diclofenaco (3), metamizol (1), paracetamol (1), ácido acetil salicílico (1)].

Durante la estancia hospitalaria, los grupos farmacológicos y fármacos principalmente relacionados con las RAM detectadas fueron los antibióticos 22 RAM [ciprofloxacino (7), ceftriaxona (4), imipenem (3), moxifloxacino (2), meropenem (1), TMP/STX (1),

ceftazidima (1), vancomicina (1), linezolid (1), metronidazol (1)]; AINES 15 RAM [ketorolaco (5), metamizol (4), paracetamol (2), naproxeno (2), piroxicam (1), clonixinato de lisina (1)] y antiulcerosos 14 RAM [metoclopramida (5), omeprazol (4), ranitidina (3), gel aluminio-magnesio (1), cisaprida (1)], Figura 6.



**Figura 6. Principales fármacos causantes de RAM en admisión y estancia hospitalaria**

## **Clasificación de los sistemas-órganos afectados por las RAM**

El sistema dermatológico fue el más afectado por las RAM, observándose en el 28.2% (37) de los casos, los cuales se asociaron principalmente con rash cutáneo, prurito y urticaria/lesiones cutáneas (29) secundario a la administración de algunos fármacos como ciprofloxacino (6), ceftriaxona (3), amikacina (2), metamizol (2), diclofenaco (2). Cinco SSJ provocados por TMP/STX (2), vancomicina (1), carbamazepina (1) y piroxicam (1) y la manifestación más agresiva correspondió a un caso de síndrome Lyell causado después de la administración de linezolid (1).

El 19.1% (25) de las RAM afectaron al sistema nervioso provocando primordialmente cefalea intensa, ansiedad (8), inducida por fármacos como amlodipino (1), ketorolaco (1) y tibolona (1). Las afecciones al sistema gastrointestinal fue del 13.0% (17), se manifestaron por vómitos y náuseas (14), producidas por fármacos como el paracetamol (2), ketorolaco (1), metoclopramida (1). Otro sistema frecuentemente afectado por las RAM fue el cardiovascular en un 17.6% (23), con manifestaciones de taquicardia, hipertensión/opresión en el pecho/palpitaciones (14), observadas después de la administración de salbutamol (2) y metoprolol (1).

La tos productiva (8) afectó significativamente al sistema respiratorio en un 11.5% (15), la cual se presentó específicamente después de la administración de captopril (6), enalapril (1) e ipratropio-salbutamol (1), los demás sistemas afectados por la aparición de RAM se muestran en la Tabla XII.

**Tabla XII. Descripción del efecto, los fármacos que provocaron RAM y el sistema-  
órgano afectado**

Sistema-órgano	Descripción de la RAM	Número RAM	Fármacos causantes de RAM
<b>Dermatológico 37 (28.2%)</b>			
	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas (eritematosas)	29	Ciprofloxacino (6), ceftriaxona (3), metamizol (2), diclofenaco (2), amikacina (2), naproxeno (2), vancomicina (1), clindamicina (1), ranitidina (1), paracetamol (1), clonixinato de lisina (1), TMP/STX (1), metronidazol (1), nalbufina (1), butilhioscina (1), meropenem (1) leflunomida (1), fenitoína (1)
	Rash cutáneo, Síndrome de Steven -Johnson	5	TMP /STX (2), vancomicina (1), carbamazepina (1), piroxicam (1)
	Exposición cutánea, Síndrome de Lyell	1	Linezolid (1)
	Angioedema	2	Butilhioscina (1), moxifloxacino (1)
<b>Sistema nervioso 25 (19.1%)</b>			
	Cefalea intensa, ansiedad	8	Amlodipino (1), ketorolaco (1), metoclopramida (1), omeprazol (1), furosemida (1), ceftazidima (1), metformina (1), tibalona (1)
	Temblor miembros, pérdida del estado de alerta	5	Espironolactona (2), gabapentina (1) ketorolaco (1), diazepam (1)
	Crisis convulsivas, disminución de la fuerza muscular/alteración psicomotriz	5	Imipenem (2), diazepam (1), fenitoína (1), voriconazol (1)
	Ansiedad, desesperación, reacción extra piramidal	3	Metoclopramida (1), moxifloxacino (1), cinarizina (1)
	Delirium, alteración sueño	2	Alprazolam (1), clonazepam (1)
	Dificultad para dormir, irritabilidad, desorientación	1	Levotiroxina (1),
	Mareos, cefalea, ansiedad	1	Ciprofloxacino (1)
<b>Cardiovascular 23 (17.6%)</b>			
	Taquicardia, hipertensión/opresión en el pecho/palpitaciones	14	Salbutamol (2), metoprolol (1), omeprazol (1), gabapentina (1), levotiroxina (1), prednisona (1), captopril (1), metoclopramida (1), ipratropio-salbutamol (1), amlodipino (1), ranitidina (1), alprozolam (1), clonazepam (1)
	Hipotensión, agitación	4	Metamizol (2), ketorolaco (1), omeprazol (1)
	Taquicardia, taquipnea, paro cardiopulmonar	2	Lidocaína (1), ondansetrón (1)
	Bradycardia, cefalea	2	Amlodipino (1), nitroglicerina (1)
	Arritmias cardiacas	1	Cisaprida (1)
<b>Gastrointestinal 17 (13.0%)</b>			
	Vómitos y náuseas	14	Paracetamol (2), ketorolaco (1), metoclopramida (1), ranitidina (1), ácido zolendrónico (1), colestiramina (1) Gel AIMg (1), levetiracetam (1),

			metamizol (1), aciclovir (1), buprenorfina (1), imipenem (1), gluconato de calcio (1)
	Diarrea, dolor abdominal/vómito, náusea	2	Ceftriaxona (1), senósidos (1)
	Estreñimiento	1	Fumarato ferroso (1)
<b>Respiratorio 15 (11.5%)</b>			
	Tos productiva	8	Captopril (6), enalapril (1), ipratropio-salbutamol (1)
	Dificultad respiratoria/dolor torácico	4	Ipratropio-salbutamol (3), amlodipino (1)
	Choque anafiláctico	1	Diclofenaco (1)
	Agitación, dificultad respiratoria	1	Vancomicina (1)
	Bronco espasmo	1	Ketorolaco (1)
<b>Hematológico 6 (4.6%)</b>			
	Disminución de la hemoglobina y plaquetas, anemia	3	Metotrexato (2), ácido acetil salicílico (1)
	Inflamación y sangrado de encías, gingivorragia	2	Amlodipino (1), acenocumarol (1)
	Sangrado	1	Acenocumarol (1)
<b>Desordenes de la visión 6(4.6%)</b>			
	Visión borrosa, diplopía/alteración visual	6	Furosemida (2), ciprofloxacino (1), difenidol (1), metoclopramida (1), omeprazol (1)
<b>Hepático 1 (0.8%)</b>			
	Problemas hepáticos	1	Rifam-iso-pira-eta (1)
<b>Metabólico 1 (0.8%)</b>			
	Hipoglucemia	1	Glibenclamida (1)

TMP/ STX = Trimetoprim/sulfametoxazol; AlMg=Aluminio y magnesio; Rifam-iso-pira-eta =Rifampicina, isoniazida, pirazinamicida, etambutol.

### **Sistemas-órganos afectados por las RAM en los ingresos y estancia hospitalaria**

En los pacientes que ingresaron por presentar RAM, el sistema-órgano mayormente afectado por RAM fue el dermatológico con el 9.9% (13), observándose rash cutáneo, prurito y urticaria/lesiones cutáneas y SSJ provocados en su mayoría por antibióticos y AINES [TMP/ STX (2), amikacina (1), ciprofloxacino (1), vancomicina (1), clindamicina (1), diclofenaco (2) y metamizol (1)]. La afectación del sistema hematológico se observó en el 3.05% (4) de los casos con problemas de sangrado, disminución de la hemoglobina y plaquetas provocados por fármacos como acenocumarol (2), metotrexato (1) y ácido acetil salicílico (1), (Tabla XIII).

**Tabla XIII. Sistema-órgano más afectado por las RAM en los ingresos hospitalarios, los fármacos causantes y la descripción del evento**

	Sistema-órgano	Fármacos	Descripción del evento
	<b>Dermatológico 13 (9.9%)</b>		
		Diclofenaco (2)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
		TMP/ STX (2)	Síndrome de Steven -Johnson
		Amikacina (2)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
		Ciprofloxacino (1)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
<b>RAM</b>		Vancomicina (1)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
		Clindamicina (1)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
<b>Admisión</b>		Leflunomida (1)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
		Carbamazepina (1)	Síndrome de Steven -Johnson
		Fenitoína (1)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
		Metamizol (1)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
	<b>Hematológico 4 (3.05%)</b>		
		Acenocumarol (2)	Sangrado
		Metotrexate (1)	Disminución de la hemoglobina y plaquetas, anemia
		Acido acetil salicílico (1)	Disminución de la hemoglobina y plaquetas, anemia

TMP/ STX= Trimetoprim/ sulfametoxazol

Durante la estancia hospitalaria el sistema-órgano mayormente afectado por las RAM fue el dermatológico en el 18.32% (24), observándose rash cutáneo, prurito y urticaria/lesiones cutáneas, SSJ, Síndrome de Lyell y angiodema, provocados por fármacos que en su mayoría fueron antibióticos y AINES [ciprofloxacino (5), ceftriaxona (3), meropenem (1), TMP/ STX (2), vancomicina (1), moxifloxacino (1), linezolid (1), metronidazol (1), butilioscina (2), naproxeno (2), paracetamol (2), metamizol (1), piroxicam (1) y clonixinato de lisina (1)]. La afectación del sistema nervioso se observó en el 17.56% (23) de los casos con problemas de cefalea intensa, ansiedad, crisis convulsivas, delirium, alteración del sueño, temblor en miembros superiores e inferiores, provocados por fármacos como ketorolaco (2), imipenem (2), metoclopramida (2), clonazepam (1) y alprazolam (1), (Tabla XIV).

**Tabla XIV. Sistema-órgano más afectado por las RAM durante la estancia hospitalaria, los fármacos causantes y la descripción del evento**

	Sistema-órgano	Fármacos	Descripción del evento
	<b>Dermatológico 24 (18.32%)</b>		
		Ciprofloxacino (5)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
		Ceftriaxona (3)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
		Butilhioscina (2)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas, angioedema
		Naproxeno (2)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
		Meropenem (1)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
		paracetamol (1)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
		Nalbufina (1)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
		Metamizol (1)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
		Ranitidina (1)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
		Vancomicina (1)	Síndrome de Steven -Johnson
		Moxifloxacino (1)	Angioedema
<b>RAM</b>		Metronidazol (1)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
<b>Hospitalización</b>		TMP/STX (1)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
		Linezolid(1)	Exposición cutánea, Síndrome Lyell
		Piroxicam (1)	Síndrome de Steven -Johnson
		Clonixinato de lisina (1)	Rash cutáneo, prurito y urticaria/ lesiones cutáneas
	<b>Sistema Nervioso 23 (17.56%)</b>		
		Diazepam (2)	Disminución de la fuerza muscular- temblor miembros, pérdida del estado de alerta
		Ketorolaco (2)	Cefalea intensa, ansiedad-temblor miembros, pérdida del estado de alerta
		Imipenem (2)	Crisis convulsivas, disminución de la fuerza muscular/alteración psicomotriz
		Metoclopramida (2)	Cefalea intensa, ansiedad-Ansiedad, desesperación, reacción extra piramidal
		Clonazepam (1)	Delirium, alteración sueño
		Alprazolam (1)	Delirium, alteración sueño
		Metformina (1)	Cefalea intensa, ansiedad
		Amlodipino(1)	Cefalea intensa, ansiedad
		Espironolactona (1)	Temblor miembros, pérdida del estado de alerta
		Furosemida (1)	Cefalea intensa, ansiedad
		Fenitoína (1)	Crisis convulsivas, disminución de la fuerza muscular/alteración psicomotriz
		Gabapentina (1)	Temblor miembros, pérdida del estado de alerta
		Levotiroxina (1)	Dificultad para dormir, irritabilidad, desorientación
		Voriconazol (1)	Crisis convulsivas, disminución de la fuerza muscular/alteración psicomotriz
		Tibolona (1)	Cefalea intensa, ansiedad
		Ceftazidima (1)	Cefalea intensa, ansiedad
		Moxifloxacino (1)	Ansiedad, desesperación, reacción extra piramidal
		Omeprazol (1)	Cefalea intensa, ansiedad
		Ciprofloxacino (1)	Mareos, cefalea, ansiedad

TMP/STX= Trimetoprim/sulfametoxazol

## Análisis estadístico

Las variables significativamente asociadas con las RAM fueron la edad ( $p=0.003$ ), los días de hospitalización ( $p=0.008$ ), el número de medicamentos ( $p=0.005$ ), diabetes mellitus ( $p=0.03$ ) y la hipertensión arterial ( $p=0.042$ ). Este hallazgo no fue observado en el género, peso, número de diagnósticos y en la patología de insuficiencia renal (Tabla XV).

**Tabla XV. Principales características de la población del estudio, dividido entre los pacientes que no presentaron RAM y los que presentaron RAM**

	Pacientes sin RAM (n=1179)	Pacientes con RAM (n=116)	Valor (p)
Género			
Masculino	543 (46.1%)	51 (44%)	
Femenino	636 (53.9%)	65 (56%)	0.666
Edad (años)	60.58 ± 15.80 (16-98)	53.95 ± 17.66 (16-87)	0.003
Peso (Kg)	70.56 ± 17.84 (26-180)	75.60 ± 23.40 (43-200)	0.150
Diagnósticos por paciente	2.82 ± 1.32 (0-8)	2.76 ± 1.39 (0-7)	0.447
Días de hospitalización	9.68 ± 7.86 (1-65)	12.66 ± 13.92 (2-128)	0.008
Número de Medicamentos	15.02 ± 6.66 (0-47)	17.32 ± 8.44 (3-44)	0.005
Principales patologías			
Diabetes Mellitus	602 (46.5%)	43 (37.1%)	0.033
Hipertensión arterial	539 (41.6%)	38 (32.8%)	0.042
Insuficiencia renal	310 (23.9)	28 (24.1%)	0.958

En la Tabla XVI se muestra la asociación significativa entre el número de RAM observadas durante la hospitalización con el número de medicamentos administrados ( $p<0.0001$ ) y el número de RAM observadas durante la hospitalización con los días de hospitalización ( $p=0.004$ ).

**Tabla XVI. Asociación de las RAM de admisión y hospitalización, con el número de medicamentos y los días de hospitalización**

	No. RAM admisión	No. RAM hospitalización	Valor (p)
<b>Número de Medicamentos</b>			
<10	12	15	
>10	10	94	<0.0001
<b>Días hospitalización</b>			
<10	17	61	
>10	5	48	0.004

**Asociación entre el número de RAM con la edad, la duración de la estancia hospitalaria y el número de medicamentos administrados**

La asociación entre la edad y el número de RAM presentadas por paciente fue significativa ( $p=0.003$ ). Asimismo se observó una asociación significativa ( $p=0.028$ ) entre los días hospitalización y el número de RAM presentadas por paciente. No obstante, la asociación entre el número de medicamentos y el número de RAM presentadas por paciente no fue estadísticamente significativa ( $p= 0.155$ ).

**Asociación entre el número de medicamentos y los días de hospitalización**

El valor observado entre el número de medicamentos prescritos y los días de hospitalización fue significativo ( $p<0.0001$ ) (Tabla XVII).

**Tabla XVII. Asociación entre el número de medicamentos y los días de hospitalización**

	Días de hospitalización	Días de hospitalización	Valor (p)
	<10	>10	
<b>Número de medicamentos</b>			
<10	288	23	
>10	599	357	<0.0001

Con el modelo logístico se observó que la edad contribuyó significativamente a la predicción de las RAM ( $p=0.004$ ), así como los días de hospitalización y el número de medicamentos administrados ( $p=0.008$  y  $p=0.003$  respectivamente) fueron significativos. De igual manera patologías como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial ( $p=0.034$  y  $p=0.044$  respectivamente) fueron significativas (Tabla XVII).

Los factores de riesgo condicionantes a la aparición de RAM, el riesgo relativo (RR) fueron para la edad  $RR=1.80$  (IC 95%:1.21-2.68); los días de hospitalización  $RR=1.69$  (IC 95%: 1.21-2.68); la diabetes mellitus  $RR=1.52$  (IC 95%:1.03-2.67); la hipertensión arterial  $RR= 1.57$  (IC 95%:1.012-2.27). Para el número de medicamentos  $RR=1.047$  (IC 95%:1.015-1.08); el valor tuvo una significancia marginal (Tabla XVIII).

Presentar conjuntamente las patologías diabetes mellitus e hipertensión arterial representan un factor de riesgo ( $p=0.002$ ),  $RR=1.753$  (IC 95%:1.084-2.836), (Tabla XVII).

Los días de hospitalización en relación al número de medicamentos tuvieron un valor significativo ( $p=0.0001$ ),  $RR=7.46$  (IC 95%:4.79-11.64).

**Tabla XVIII. Análisis de los factores de riesgo asociados con las RAM**

	Pacientes sin RAM	Pacientes con RAM (n=116)	valor (p)	RR	IC 95%
<b>Género (n=1179)</b>					
Masculino	543	51			
Femenino	636	65	0.666	1.08	0.741-1.59
<b>Edad (años) (n=1179)</b>					
<60	583	74			
>60	596	42	0.004	1.80	1.21-2.68
<b>Peso (Kg) (n=1119)</b>					
<60	335	30			
>60	784	86	0.557	1.17	0.69-1.96
<b>Diagnósticos por paciente (n=1179)</b>					
<2	521	47			
>2	658	69	0.447	1.16	0.79-1.71
<b>Días de hospitalización (n=1177)</b>					
<10	840	69			
>10	337	47	0.008	1.69	1.49-2.52
<b>Número de Medicamentos (n=1179)</b>					
<10	291	21			
>10	888	95	0.003	1.047	1.015-1.08
<b>DM (n=1179)</b>					
No	620	73			
Si	559	43	0.034	1.52	1.03-2.67
<b>HTA</b>					
No	678	78			
Si	501	38	0.044	1.57	1.012-2.27
<b>IRC</b>					
No	897	88			
Si	282	28	0.958	1.01	0.648-1.58
<b>DM*HTA</b>	343	22	0.022	1.753	1.083-2.84

DM= diabetes mellitus; HTA= hipertensión arterial; IRC= insuficiencia renal crónica; \*= ambas patologías.

### Información enviada al CNFV

La información sobre los reportes de RAM enviados por el HGR No.1 (IMSS, Tijuana, B.C.) al CNFV, propicio que este hospital fuera considerado como una unidad de farmacovigilancia, ya que aportó el 10% de los registros de RAM recibidos entre 2010-2011. Los resultados se observan en la página de COFEPRIS en internet, área Farmacovigilancia temas: Reuniones, Cursos y Congresos de Farmacovigilancia (XVI Reunión Nacional de Farmacovigilancia 2011), inciso Avances Centros Institucionales (Tabla XIX).

**Tabla XIX. Reporte de Unidades de farmacovigilancia hospitalaria 2011**

#### COFEPRIS

Unidad de Farmacovigilancia	Porcentaje (%) RAM reportadas
Hospital Central Dr. I Morones Prieto	38
Hospital Ángeles del Pedregal	38
Hospital Español	28
Hospital Civil de Guadalajara	17
Hospital Regional No.1 Tijuana	10
Hospital Trinidad, S.A. de C.V.	5

## VIII. DISCUSIÓN

---

En la comparación de pacientes (casos) registrados en Enero 2010 y Enero 2011 (Tabla II), se apreció una diferencia en la detección de las RAM, ya en el 2010 cuando se empezó el proyecto no había ningún reporte de RAM, ni la conciencia del personal de salud de reportarlas y la información que existía en los expedientes para poder detectarlas era nula. En el 2011 se pudieron detectar las RAM gracias al trabajo diario del farmacéutico y a que algunos médicos e internos se acercaban personalmente al farmacéutico para avisar de alguna posible RAM presentada en sus pacientes.

### **Población del estudio**

En los países y tipo de hospitales donde se desarrollan estudios acerca de la incidencia y de los problemas relacionados con las RAM existen algunas diferencias, aunque sus objetivos son similares, por lo que el número de pacientes analizados tienden a variar desde 100 pacientes (o menos) como en el estudio de López et al. (2010), hasta 18 820 pacientes como el realizado en el Reino Unido (Pirmohamed et al., 2004). A su vez el periodo de recolección de los datos también puede variar desde 2.5 a 21 meses (Passarelli et al., 2005 y Sánchez et al., 2010).

En este estudio el número de ingresos hospitalarios al servicio de medicina interna analizados durante los 15 meses fue de 2636, solo se examinaron 1295 (49.12%) porque cumplieron con los criterios de inclusión. El 50.88 % (1341) de las admisiones no fueron consideradas, primordialmente porque los expedientes clínicos a estudiar carecían de las órdenes médicas (incompletos), de las hojas de enfermería, y/o no estaban en su lugar porque disponían de ellos y no los regresaban a su área ó

simplemente los cambiaban de lugar sin avisar, en ocasiones los paciente eran dados de alta sin previa notificación y sus expedientes ya no estaban a disposición del servicio de medicina interna, por lo que se tuvieron que descartar, posiblemente se hubiera obtenido información valiosa.

Durante el periodo del estudio el 58.2% (754) de los pacientes egresaron y posteriormente fueron manejados por la consulta externa, el 9.3% (346) fallecieron durante su estancia hospitalaria y el 32.4% (420) reingresaron. Los valores observados en los reingresos hospitalarios fueron semejantes a los publicados por Dormann et al. (2004) que fueron el 37% (370).

Varias de las características de los pacientes de este estudio fueron similares con otros estudios realizados en servicios de medicina interna, como son la edad  $\geq 60$  años, el número de medicamentos administrados  $15.23 \pm 6.87$ , los días de hospitalización  $9.95 \pm 8.6$  y las patologías más comunes (Tabla IV) diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y enfermedades cardiovasculares (Hall J. 1996; Lagnaoui et al., 2000; Passarelli et al., 2005; Tribiño et al., 2006; Camargo et al., 2006; Sánchez et al., 2010; López et al., 2010).

### **Fármacos administrados a los pacientes del servicio de medicina interna**

El fármaco más administrado en los pacientes del servicio de medicina interna de este estudio fue el omeprazol (76.4%) utilizado como agente terapéutico preventivo. Algunos investigadores como De Burgos et al. (2006) y el Grupo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para el estudio sobre la utilización del Omeprazol (1997), confirman que existe una elevada prescripción de este fármaco sobre todo como

gastroprotector (46 al 60%) en pacientes que toman AINES. Otros fármacos mayormente utilizados en los pacientes del estudio fueron furosemida, ketorolaco, ranitidina y enoxaparina (Tabla V).

### **Grupos farmacológicos administrados a los pacientes del servicio de medicina interna**

Córdova et al. (2005), analizaron las características de la prescripción farmacológica en pacientes adultos hospitalizados y reportaron que los principales grupos farmacológicos fueron los antiinfecciosos (20.2%), gastrointestinales (11.7%) y cardiovasculares (17.3%), estos resultados coinciden con lo observado en este estudio donde los grupos farmacológicos de mayor prescripción fueron los antiinfecciosos (19.6%), gastrointestinales (19%) y cardiovasculares (16%), (Tabla VI).

### **Población que presentó RAM**

Existen varios estudios que aportan datos importantes acerca de la incidencia de RAM en poblaciones hospitalarias y aunque sus metodologías han sido similares la incidencia de estas difieren desde 1.2 a 24% ( $x= 6.4\%$ ), como en los estudios de Bordet et al. (2001) 2.2 % RAM, Puche Cañas y Luna del Castillo (2007) 13 % RAM, Singh et al. (2010) 3.17% RAM y Sriram et al. (2011) 1.82% RAM. Estas variaciones en la incidencia de RAM dificulta la comparación de los resultados.

En estudios similares al nuestro que se llevaron a cabo en servicios de medicina interna la proporción de pacientes con RAM se reporta de 9.42% al 43% (Lagnaoui et al., 2000; Camargo et al., 2006 y Tribiño et al., 2006), la incidencia observada en este estudio fue de 10.12% de RAM y de 8.9% en los pacientes que presentaron RAM, resultados que

son comparables a lo obtenido por Farcas et al. (2010), de 6.04% y 5.07% respectivamente.

En los 116 pacientes de nuestro estudio que presentaron RAM, el 64.7% egresaron sin complicaciones, el 8.6% fallecieron durante su estancia hospitalaria y el 26.7% (31) reingresaron presentando RAM en uno de sus reingresos. A su vez Dormann et al. (2004) observaron que el 20.3% (26) de los pacientes manifestaron RAM cuando reingresaron coincidiendo con nuestros resultados.

En relación al género, el 56% de los pacientes de este estudio que presentaron RAM fueron del sexo femenino y el 44% masculino, comparable a lo reportado en los estudios de Manesse et al., 2000 (femenino 56.6%), Mjörndal et al., 2002 (femenino 52%), Camargo et al., 2006 (femenino 55%), y Sánchez et al., 2010 (femenino 53%). Difiriendo con los resultados de los estudios realizados por Hechavarria et al., 2009 (masculino 60%) y Sriram et al., 2011 (masculino 61%), esta discrepancia probablemente se debe al sesgo ocasionado por el tamaño de la población y por el rango de edad evaluados en dichos estudios. En el estudio realizado por Soldin et al. (2011) describen que la predisposición a las RAM, entre hombres y mujeres se debe a las diferencias observadas en la farmacocinética y la farmacodinamia de los géneros.

En este estudio la edad promedio de los pacientes que no presentaron RAM fue de  $60.58 \pm 15.8$  años y la de los pacientes que manifestaron RAM fue de  $53.9 \pm 17.7$  años, semejante a lo reportado en los estudios de Mjörndal et al. 2002 (pacientes sin RAM 72.5, pacientes con RAM 71) y Tribiño et al. 2006 (pacientes sin RAM=  $58.6 \pm 19.6$ , pacientes con RAM=  $59.9 \pm 19.3$ ). De acuerdo al meta-análisis de Beijer et al. (2002), la

probabilidad para las personas de la tercera edad, de ser hospitalizados y presentar RAM es cuatro veces mayor que para personas jóvenes.

Se encontró que la estimación de los días de estancia hospitalaria fue de  $12.7 \pm 13.9$ , resultado consistente con lo reportado en los estudios de Tribiño et al. (2006)  $15.4 \pm 9.3$ , Camargo et al. (2006)  $18.6 \pm 12.4$ , Sánchez et al. (2010)  $18 \pm 17$  y Dormann et al. (2003) 14.6 días.

El promedio de los medicamentos administrados a los pacientes que presentaron RAM fue de  $17.3 \pm 8.4$  en este estudio, semejante a lo obtenido en las investigaciones de Passarelli et al. (2005)  $13.6 \pm 7.5$ , Camargo et al. (2006)  $18.9 \pm 7.6$  y Tribiño et al. (2006)  $11 \pm 4$ , discrepando con los resultados de Sánchez et al. (2010)  $4.6 \pm 3.2$  y Lagnaoui et al. (2000) 5.8 medicamentos. Cabe mencionar que debido a las múltiples patologías que presentan los pacientes estudiados se les administran en forma concomitante diversos fármacos.

### **Diagnósticos de los pacientes que presentaron RAM**

El número de diagnósticos observados fue de  $2.8 \pm 1.4$  comparable a lo encontrado en los estudios de Sánchez et al. (2010)  $2.3 \pm 1.2$ , Passarelli et al. (2005)  $2.6 \pm 1.2$  y Camargo et al. (2006)  $3.3 \pm 1.7$ , con patologías comunes como diabetes mellitus, hipertensión, insuficiencia renal y problemas cardiovasculares (Tabla VIII).

### **Fármacos de mayor prescripción en los pacientes que presentaron RAM**

El omeprazol fue el fármaco de mayor prescripción en los pacientes (77.6%) que presentaron RAM, resultado similar al encontrado a la prescripción general de los

pacientes del servicio de medicina interna. De acuerdo a la revisión bibliográfica de Molero et al. (1997) el omeprazol está prácticamente libre de reacciones adversas (náuseas, cólicos abdominales, pérdida de sensibilidad en las extremidades, debilidad, somnolencia, dolor de cabeza y alteraciones de la piel) sobre todo en tratamientos a corto plazo, pero no por ello deja de ser importante vigilar a los pacientes tratados con el fármaco para establecer con mayor exactitud su perfil de seguridad. En la Revista Panamericana de la Salud (2002), se reporta que el tratamiento prolongado con omeprazol se ha asociado a la mal absorción de hierro y como consecuencia la aparición de anemia. En un estudio reciente publicado en el British Medical Journal por Hamed et al. (2012) alertan que el uso indiscriminado del omeprazol el cual está provocando reacciones adversas como fracturas y disminución en la eficacia de los antitrombóticos.

### **Descripción y análisis de los pacientes que presentaron RAM**

Se ha reportado que un mayor número de RAM se presentan durante la estancia hospitalaria en comparación con los ingresos, lo cual se pudo constatar en esta investigación ya que de las 131 RAM manifestadas en los pacientes del estudio, 22 (16.8%) RAM se observaron en la admisión y 109 (83.2%) RAM se presentaron durante la estancia hospitalaria, coincidiendo con las investigaciones realizadas por los autores como Passarelli et al., 2005 (199 RAM, 27.6% en admisión y 72.36% durante la estancia hospitalaria); Camargo et al., 2006 (360 RAM, 19.7% en admisión y 80.3% durante la hospitalización); Davies et al., 2009 (733 RAM, 17.87% en admisión y 82.13% durante la hospitalización); Sánchez et al., 2010 (128 RAM, 19% en admisión y 81% durante su hospitalización); Sriram et al., 2011 (57 RAM, 14% en admisión y 86%

durante la hospitalización) y Tumwikirize et al., 2011 (470 RAM, 7.02% en admisión y 92.98% durante la hospitalización). A su vez los pacientes hospitalizados mostraron mayor susceptibilidad para presentar más de una RAM (un paciente con más de 4 RAM) a diferencia de los pacientes de admisión (pacientes con hasta 2 RAM). En cuanto a los reingresos por RAM solo pudimos detectar a dos pacientes, porque cuando ingresan o reingresan los pacientes difícilmente relacionan los síntomas que presentan como una posible RAM a menos que existan signos claros de las mismas y que por ello necesiten ser hospitalizados, por lo que generalmente no son diagnosticadas y/o evaluadas (Lazarou et al., 1998; Hazell et al., 2006; López-González et al., 2009).

## **Clasificación de las RAM**

### **Rawlins y Thompson**

Estudios previos (Lazarou et al., 1998; Passarelli et al., 2005; Camargo et al., 2006; Davies et al., 2009; Farcas et al., 2010 y López et al., 2010) han demostrado que la mayoría de las reacciones adversas detectadas son principalmente de tipo A, predecibles y por lo tanto evitables, observándose diversos porcentajes desde un 71% reportado en la investigación de Puche Cañas y Luna del Castillo (2007), hasta el 92.5% observado por Tribiño et al. (2006), estos hallazgos coinciden con los obtenidos en este estudio donde la incidencia de RAM tipo A fue del 67.2% potencialmente elevada. Aunque las RAM tipo B son poco frecuentes no dejan de ser importantes sobre todo por la agresividad con que pueden presentarse, ya que algunas de ellas pueden llegar a ser letales. Sus manifestaciones se observan desde un eritema cutáneo hasta el SSJ, síndrome de Lyell, choque anafiláctico, paro cardíaco o una enfermedad

pulmonar intersticial (que frecuentemente es subdiagnosticada). En este estudio las reacciones de tipo B provocaron deterioro en la salud de los pacientes, ingresos a la unidad de cuidados intensivos y hasta el deceso de un paciente.

### **Causalidad**

Las RAM en este estudio se clasificaron según su causalidad (Tabla X) encontrando en mayor porcentaje a las probables (46.6%), estos resultados son compatibles con los reportados por Passarelli et al., 2005 (91.5%); Camargo et al., 2006 (33.9%); Tribiño et al., 2006 (74.3%); Davies et al., 2009 (66.5%); Farcas et al., 2010 (74.28%) y Singh et al., 2010 (36.36%), discrepando ampliamente con el estudio de López et al. (2010) donde reportan que la mayoría de las RAM fueron dudosas (49.5%) esta diferencia probablemente se deba al sesgo ocasionado por la limitación del número de pacientes de dicho estudio.

En la literatura (Davies et al., 2009; Farcas et al., 2010; Tumwikirize et al., 2011), no consideran a las RAM dudosas por carecer de significancia. Cabe destacar que en este estudio también se observaron las RAM dudosas, las cuales quedaron dentro de esa categoría porque no cumplían con los criterios del algoritmo de naranjo, había carencia de la información requerida, por lo que su evaluación era difícil. La falta de información puede provocar que las RAM no sean evaluadas adecuadamente.

### **Severidad**

Con respecto a la gravedad (Tabla X), las principales RAM detectadas en este estudio fueron moderadas (84%), similar a los hallazgos reportados por Vilà A. et al., 2003 (47%); Dormann et al., 2003 (46.1%); Tribiño et al., 2006 (81.3%); Sánchez et al., 2010

(73%); Singh et al., 2010 (35.7%) y Sriram et al., 2011 (49%). Aunque en un estudio realizado en África por Tumwikirize et al. (2011) detectaron que un gran porcentaje (92.3%) de las RAM fueron leves, esta disparidad podría deberse a la diferencia de los medicamentos administrados a los pacientes de dicho estudio.

En este estudio el 1.5% de RAM fueron letales (asociados a los fármacos linezolid y cisaprida), aunque son pocos los estudios que reportan las RAM letales, Tribiño et al. (2006) y Sánchez et al. (2010) encontraron que el 1.1% y el 1.6% de las RAM fueron letales respectivamente, coincidiendo con nuestros resultados. La preocupación de que este tipo de RAM puedan provocar o condicionar la muerte, ha propiciado la realización de investigaciones específicas sobre la incidencia de este tipo de RAM (Wester et al., 2007 y Leone et al., 2008).

### **Clasificación de los grupos farmacológicos y fármacos asociados a las RAM**

Los grupos farmacológicos más asociados con las RAM varían dependiendo de los servicios hospitalarios, de la población estudiada y de los sistemas de salud de cada país. En la revisión sistemática de Wiffen et al. (2002) veinte estudios (1966-1999) proporcionan algunos análisis donde las RAM estaban vinculadas esencialmente a los antibióticos, esta clase de fármacos fueron responsables de aproximadamente el 7% de todas las RAM. En la actualidad esto no ha variado, en investigaciones como las de Lagnaoui et al. (2000); Suh et al. (2000); Camargo et al. (2006); Sánchez et al. (2010), Singh et al. (2010) y Sriram et al. (2011), incluyendo la nuestra el grupo farmacológico más relacionado con la aparición de las RAM (Figura 5 y Tabla XI) fue el de los antiinfeccioso principalmente los antibióticos (ciprofloxacino, ceftriaxona, TMP/STX).

Estos hallazgos difieren de los reportados en los estudios de Mannesse et al. (2000); Bordet et al. (2001); Mjörndal et al. (2002); Dormann et al. (2003); Passarelli et al. (2005); Davies et al. (2009); Farcas et al. (2010) y López et al. (2010), donde los agentes cardiovasculares (enalapril, furosemida, digoxina, amlodipino, captopril) fueron los más implicados en el desarrollo de las RAM. Pirmohamed et al. (2004) publicaron que los antiinflamatorios (paracetamol, metamizol, ácido acetil salicílico) provocaban mayor número de RAM. Tribiño et al. (2006) y Tumwikirize et al. (2011) reportaron que los anticoagulantes (acenocumarol, warfarina) y antiparasitarios (quinina) respectivamente, inducían de manera mayoritaria a la aparición de RAM.

### **Principales grupos farmacológicos y fármacos que causaron RAM en admisión y estancia hospitalaria**

En este estudio se observó que los antibióticos y los AINES fueron los grupos farmacológicos que causaron mayor número de RAM en la admisión (amikacina, trimetoprim/sulfametoxazol, vancomicina y diclofenaco). Durante la hospitalización también fueron los antibióticos (ciprofloxacino, ceftriaxona e imipenem), seguido por los AINES (ketorolaco) (Figura 6), los principales responsables de las RAM. A pesar de que varios estudios han evaluado las RAM en los ingresos y en la hospitalización, pocos son los que muestran en sus reportes el grupo farmacológico o los fármacos de mayor incidencia que originaron las RAM, debido probablemente a que los grupos farmacológicos que provocaron RAM en admisión son los mismos que propiciaron la aparición de RAM durante la hospitalización. Aunque no siempre sucede esto, como se observó en el estudio de Lagnaoui et al. (2000) donde reportaron que los hipoglucemiantes (insulina) fueron los que principalmente provocaron las RAM en la

admisión y los antibióticos fueron los principales causantes de RAM durante la hospitalización. Poder determinar que fármacos ocasionan mayor incidencia de RAM en la admisión y durante la estancia hospitalaria nos amplía el conocimiento y nos brinda una herramienta para la prevención de las mismas.

### **Clasificación de los sistemas-órganos afectados por las RAM**

En varios estudios (Dennis et al., 1998; Suh et al., 2000; Bordet et al., 2001), las manifestaciones cutáneas (sistema dermatológico) fueron las más frecuentes con porcentajes entre 20.7% y 28%; estos hallazgos coinciden con el presente estudio, en el cual dichas manifestaciones se presentaron en el 28.2% de los casos (Tabla XII), causadas principalmente por antibióticos; en otros estudios los sistemas afectados con mayor frecuencia, fueron el gastrointestinal (Camargo et al., 2006; Farcas et al., 2010; Sánchez et al., 2010; López et al., 2010), hematológico (Mannesse et al., 2000; Tribiño et al., 2006), cardiovascular (Mjörndal et al., 2002), neurológico (Lagnaoui et al., 2000), renal (Passarelli et al., 2005) y biliar (Dormann et al., 2003), a excepción del estudio realizado en Uganda por Tumwikirize et al. (2011) donde los desordenes se presentaron en el oído y vestíbulo, estas discrepancias pueden explicarse por las diferencias en las patologías de los pacientes estudiados y en los esquemas de prescripción de estos países.

Las reacciones adversas cutáneas son las más frecuentes y en la mayoría de los casos leves. Sin embargo, es importante diferenciar la gravedad de dichas exposiciones, en algunos pacientes estas reacciones dermatológicas pueden ser graves y de elevada letalidad como lo son; el SSJ, el síndrome de Lyell, la dermatitis exfoliativa y el síndrome de hipersensibilidad a fármacos. Estas manifestaciones llegan a ser raras

porque dependen de polimorfismos genéticos que alteran el metabolismo de los fármacos o las respuestas inmunes en algunos individuos, aumentando su susceptibilidad o la severidad de las reacciones cutáneas. Pero desafortunadamente las consecuencias de estas reacciones son graves, dejando en ocasiones secuelas irreversibles (hepáticas, oftalmológicas, gran sensibilidad a la exposición solar, cicatrices) o pueden ser fatales. El impacto económico y médico de estos padecimientos son significativos. En este estudio observamos cinco reacciones tipo SSJ en pacientes de ambos sexos, con manifestaciones en piel graves y un caso de síndrome de Lyell, que condicionó el deceso del paciente (Martin y Hui, 2008).

### **Sistemas-órganos afectados por las RAM en los ingresos y estancia hospitalaria**

En nuestro estudio los grupos farmacológicos más comúnmente asociados a la aparición de RAM en los ingresos fueron los antibióticos, antiinflamatorios no esteroides y anticonvulsivos, la afectación del sistema dermatológico fue en el 9.9% de los casos (Tabla XIII), coincidiendo con la investigación de Barvaliya et al., 2011.

Las manifestaciones dermatológicas fueron en su mayoría lesiones leves, aunque se presentaron tres casos de SSJ que fueron causa de hospitalización. El otro sistema mayormente afectado fue el hematológico, manifestándose con problemas de sangrado, anemias, disminución de la hemoglobina y trombocitopenia, pocos son los estudios donde se reporta la afectación del sistema es el hematológico (Tribiño et al., 2006).

De manera similar, el sistema más afectado durante la estancia hospitalaria (Tabla XIV), fue el dermatológico por causa de los antibióticos y AINES observándose

exposiciones leves y graves como el SSJ en dos casos y un caso de Síndrome de Lyell con consecuencias fatales (Pardo et al., 2009). El otro sistema que se afectó durante la hospitalización fue el sistema nervioso siendo los ansiolíticos, causantes de alteración del sueño y del estado de alerta. En los estudios de Mjörndal et al. (2002), Sriram et al. (2011) y Tumwikirize et al. (2011), las afectaciones del sistema nervioso central y periférico por RAM están entre los tres primeros lugares.

### **Análisis estadístico**

Existen varios factores que predisponen a la aparición de una RAM, sin embargo hay algunas diferencias entre diversos autores en relación a este tema. Algunos autores (Wiffen et al., 2002; Cornelis et al., 2006; Jha et al., 2007; Zopf et al., 2008) reportan que el sexo femenino y la edad tienen una gran asociación con las RAM, pero que no necesariamente son un factor de riesgo. En nuestro estudio la edad si mostró una asociación con la aparición de las RAM ( $p=0.003$ ), sobre todo en pacientes mayores de 60 años considerándose un factor predisponente  $RR=1.80$  (IC 95%: 1.21-2.68), estos hallazgos coinciden con los de otros autores (Passarelli et al., 2005; Tribiño et al., 2006; Camargo et al., 2006; Davies et al., 2009; Sriram et al., 2010). El predominio del sexo femenino entre los pacientes que presentaron RAM (tanto en admisión como durante la estancia hospitalaria) fue mayor que el sexo masculino, pese esto no encontramos alguna asociación significativa ( $p=0.666$ ) con la aparición de las RAM; siendo consistentes estos resultados con otros estudios (Carbonin et al., 1991; Lagnaoui et al., 2000; Tumwikirize et al., 2011).

El factor de género continúa siendo controversial, algunos autores afirman que la aparición de RAM es más común en mujeres, este hallazgo puede deberse a las

diferencias en el índice de masa de corporal y peso (que impactan sobre la distribución de los fármacos), los cambios hormonales (durante la pubertad, ciclos menstruales y menopausia) y el efecto que estos cambios ocasionan en el metabolismo de los fármacos. Otros posibles factores incluyen, las diferencias genómicas que influyen en los niveles de diversas enzimas involucradas en el metabolismo de los fármacos (Kando et al., 1995; Zopf et al., 2008; Singh et al., 2010).

Otros autores indican que el sexo femenino, la edad, las co-morbilidades, los días de hospitalización, la polifarmacia (número de fármacos) y las interacciones farmacológicas (Lepori et al., 1999; Pouyanne et al., 2000; Passarelli et al., 2005; Tribiño et al., 2006; Camargo et al., 2006; Bond et al., 2006; Puche-Cañas y Luna 2007; Davies et al., 2009; Wu et al., 2010; Calderón y Bustamante 2010; Sánchez et al., 2010; Singh et al 2010; Sriram et al., 2010) si son factores de riesgo. En similitud con estos autores, en nuestro estudio encontramos que los días de hospitalización ( $p=0.008$ ), el número de medicamentos ( $p=0.005$ ), las co-morbilidades como la diabetes mellitus ( $p=0.03$ ) y la hipertensión arterial ( $p=0.042$ ), estuvieron asociados con la aparición de las RAM. También observamos una asociación de las RAM detectadas durante la hospitalización con respecto al número de medicamentos ( $p<0.0001$ ) y los días de hospitalización ( $p=0.004$ ).

En este estudio apreciamos una asociación significativa entre la edad y el número de RAM presentadas por paciente ( $p=0.003$ ), a mayor edad mayor número de RAM; encontramos también una asociación significativa ( $p=0.028$ ) entre la duración de la hospitalización y el número de RAM presentadas por paciente. Donde no visualizamos una asociación estadísticamente significativa ( $p=0.155$ ), fue entre el número de

medicamentos y el número de RAM presentadas por paciente, esta relación podría indicarnos la existencia de posibles interacciones farmacológicas.

Los factores de riesgo condicionantes de RAM en este estudio fueron la edad RR=1.80 (IC 95%: 1.21-2.68); los días de hospitalización RR=1.69 (IC 95%: 1.21-2.68); diabetes mellitus (RR 1.52; IC 95% 1.03-2.67); hipertensión arterial RR=1.57; (IC 95%: 1.012-2.27), así como padecer de manera conjunta diabetes mellitus e hipertensión arterial, RR=1.753 (IC 95%:1.084-2.836), (Tabla XVIII). Estos resultados coinciden con el estudio de Vilá et al., 2003, donde reportan que los factores de riesgo para presentar RAM fueron los días de hospitalización RR=3.3 (IC 95%: 1.62-7.05) y patologías como el síndrome confusional agudo RR=3.6 (IC 95%: 1.95-6.85).

En nuestro estudio el número de medicamentos fue estadísticamente significativo ( $p=0.003$ ), RR=1.047(IC 95%: 1.015-1.08), coincidiendo con los estudios de Alexopoulou et al., 2008 ( $p=0.011$ ) RR=1.064 (IC 95%: 1.019-1.109), Camargo et al., 2006 RR=2.30 (IC 95%: 1.19-4.45) y Vilá et al., 2003 RR=1.15 (IC 95%: 1.07-1.23) al igual que otros autores (Sigh et al. 2010; Davies et al., 2009; Tribiño et al., 2006; Mannesse et al., 2000) donde reportan que el número de medicamentos es un factor predisponente de RAM. Discrepando con la investigación de Sánchez et al. (2010) quienes concluyeron que el número de interacciones de farmacológicas fue uno de los factores más importantes asociados con la aparición de RAM, pero no el número de medicamentos ( $p=0.51$ ) RR=1.18 (IC 95%: 0.72-1.94). Es importante recordar que las interacciones farmacológicas juegan un papel primordial porque favorecen la aparición de las RAM (Vargas et al., 1997; Peña et al., 2000; Vonbach et al., 2007; Ibáñez et al., 2008).

Por otra parte, en este estudio el análisis estadístico muestra una importante asociación entre que la polifarmacia y los días de hospitalización ( $p < 0.0001$ ); representando también un factor de riesgo ( $p = 0.0001$ ),  $RR = 7.46$  (IC 95%: 4.79-11.64), ya que a mayor número de fármacos administrados mayor fue la estancia hospitalaria de los pacientes del servicio de medicina interna.

### **Información enviada al CNFV**

La mayoría de los hospitales que aportan información sobre RAM a COFEPRIS son del sector privado donde la farmacovigilancia es parte de sus servicios. Como resultado del trabajo de farmacovigilancia intensiva que se realizó en el HGR. No.1 del IMSS Tijuana, esta institución se encuentra dentro de las seis unidades hospitalarias a nivel nacional que contribuyeron con reportes de RAM (2010-2011) y se colaboró al cumplimiento de la NOM-220.

## IX. CONCLUSIONES

---

- 1) El estudio se realizó en un hospital de 2do y 3er nivel según su infraestructura, que cuenta con 46 especialidades y subespecialidades, 1674 plazas y no cuenta con ningún farmacéutico.
- 2) No se encontró información de reportes de RAM, antes de iniciar nuestro estudio de farmacovigilancia intensiva.
- 3) Un porcentaje importante (32.4%) de los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna reingresaron en varias ocasiones durante la duración del estudio. Las causas fueron diversas; por complicaciones de sus patologías crónicas, manejo inadecuado ambulatorio y por otra nueva enfermedad.
- 4) La mayoría de los pacientes del estudio fueron de edad avanzada  $\geq 60$  años, y con administración de un gran número de medicamentos.
- 5) Por las diversas patologías que presentan los pacientes del servicio de medicina interna, el número de medicamentos que se les administran es grande  $15.23 \pm 6.87$ . De igual manera fue el número de los días de hospitalización ( $9.95 \pm 8.6$  días).
- 6) La mayoría de los pacientes del estudio fueron del sexo femenino (45.9%), igual que los pacientes que presentaron RAM.
- 7) Las principales patologías de los pacientes estudiados del servicio de medicina interna fueron: diabetes mellitus (46.5%), hipertensión arterial (41.6%) e insuficiencia renal crónica (23.9%), siendo estas patologías similares en los pacientes que presentaron RAM.

- 8) El fármaco que se administró al mayor número de pacientes fue el omeprazol (76.4%), utilizado como agente gastroprotector, debiendo considerar las posibles reacciones adversas en terapias prolongadas con este medicamento.
- 9) El grupo farmacológico de mayor administración en los pacientes del servicio de medicina interna fue el de los antiinfecciosos (19.6%) principalmente los antibióticos, el mismo patrón se observó en los pacientes que presentaron RAM.
- 10) El 8.9% del total de los pacientes del estudio presentaron RAM.
- 11) La mayoría de los pacientes que presentaron RAM fueron del sexo femenino (56%), no obstante el género no fue un factor estadísticamente asociado a la aparición de las RAM.
- 12) Los pacientes de edad avanzada ( $53.9 \pm 17.7$  años) presentaron mayor número de RAM. Así como aquellos pacientes que recibieron regímenes farmacológicos múltiples ( $17.3 \pm 8.4$  medicamentos) y los que tenían co-morbilidades como diabetes mellitus (37.1%), hipertensión arterial (32.8%) e insuficiencia renal crónica (24.1%).
- 13) La incidencia de RAM fue elevada (10.12%), lo cual es una característica de los servicios de medicina interna y que se relaciona con el tipo de pacientes que asisten a estos servicios.
- 14) El 8.6% de los pacientes presentaron más de una RAM, llegando a observar hasta 5 RAM en un solo paciente.
- 15) El mayor porcentaje (83.2%) de RAM se observó durante la estancia hospitalaria en comparación con los ingresos, de igual manera la administración de los medicamentos fue mayor durante la estancia hospitalaria.

- 16) Es frecuente que los pacientes del servicio de medicina interna tengan varios reingresos hospitalarios, el 26.7% de los pacientes presentaron RAM cuando reingresaron al hospital y el 1.75% de los pacientes reingresaron como consecuencia de RAM.
- 17) La mayoría de las RAM fueron tipo A (67.2%), esto es dosis dependientes, vinculadas al mecanismo de acción del medicamento y por lo tanto predecibles y prevenibles (alteraciones del sueño, cefalea, etc.). Las RAM tipo B (32.8%) causaron cinco casos de SSJ, provocados principalmente por antibióticos, AINES y anticonvulsivos. Un síndrome de Lyell presentado después de la administración de linezolid, un choque anafiláctico inducido por diclofenaco y dos paros cardiopulmonares (lidocaína, ondansetrón). Aunque poco frecuentes, este tipo de RAM, representan un alto riesgo de morbilidad y mortalidad, por lo que se les debe dar la importancia que ostentan.
- 18) De acuerdo a la causalidad la mayoría de las RAM fueron probables (46.6%) y según su severidad la mayoría fueron moderadas (84%), enfatizamos que se presentaron dos RAM fatales, las cuales pudieron ser prevenidas. La falta de conocimiento en esta materia de RAM, hace que muchas no sean evaluadas de manera oportuna.
- 19) La frecuencia de RAM, debidas a antibióticos fue del 22.9%, fármacos que son ampliamente utilizados de manera profiláctica en las diversas patologías de los pacientes del servicio de medicina interna. De igual manera los AINES (16.0%) son fármacos que tienden a producir un gran número de RAM, sobre todo a nivel hospitalario.

- 20) Los principales antibióticos causantes de RAM fueron: ciprofloxacino, ceftriaxona y trimetoprim/sulfametoxazol.
- 21) Los principales AINES causantes de RAM fueron: metamizol, ketorolaco y diclofenaco.
- 22) En los ingresos y estancias hospitalarias el sistema dermatológico fue el más afectado a consecuencia de las RAM con un porcentaje total de 28.2%, las manifestaciones observadas fueron rash cutáneo, prurito, urticaria, lesiones cutáneas, angioedema, SSJ y Síndrome Lyell; provocadas principalmente por la administración de antibióticos y AINES.
- 23) Las variables significativamente asociadas con las RAM fueron la edad ( $p=0.003$ ), los días de hospitalización ( $p=0.008$ ), el número de medicamentos ( $p=0.005$ ), la diabetes mellitus ( $p=0.03$ ) y la hipertensión arterial ( $p=0.042$ ).
- 24) Se encontró una asociación entre la edad y número de RAM presentadas por paciente ( $p= 0.003$ ), también se observó una asociación entre el tiempo de hospitalización y el número de RAM manifestadas en los pacientes ( $p=0.028$ ).
- 25) Se determinó que los factores condicionantes para la aparición de RAM fueron: la edad ( $p=0.004$ ), los días de hospitalización ( $p=0.008$ ), la polifarmacia ( $p=0.003$ ), la hipertensión arterial ( $p=0.034$ ), la diabetes mellitus ( $p=0.044$ ), o padecer ambas patologías ( $p=0.002$ ).
- 26) Los pacientes hipertensos y diabéticos hospitalizados en el servicio de medicina manifestaron una mayor predisposición a la aparición de RAM, debido probablemente a que estas patologías tienden a mostrar complicaciones. Se recomienda la supervisión constante de estos pacientes.

- 27) Los hallazgos de esta investigación hacen importantes contribuciones: la metodología empleada (farmacovigilancia intensiva) permitió conocer la incidencia real de las RAM en el servicio de medicina interna, aportó información de referencia sobre la prevalencia de las RAM, su distribución entre los diferentes grupos de edad, sexo, sistemas-órganos afectados, grupos terapéuticos, fármacos y los factores predisponentes a la aparición de las mismas. Además este estudio contribuyó al cumplimiento de la NOM-220 y a que el HGR No.1 del IMSS Tijuana, ingresara a las estadísticas de la COFEPRIS.
- 28) El farmacéutico tuvo un papel importante en la detección de las RAM y otros problemas relacionados con el uso de los medicamentos (diferenciando los errores en la administración del medicamento y la RAM); participando activamente en el mejoramiento de la farmacoterapia de algunos pacientes, haciendo equipo con el médico, lo que elevó la calidad de atención a dichos pacientes.
- 29) Las RAM representan un grave problema en el servicio de medicina interna, deben adoptarse medidas para minimizarlas; algunas de estas serían: continuar con el sistema de farmacovigilancia intensiva, proporcionar al personal de salud más información farmacológica y datos sobre el uso racional de los medicamentos.
- 30) La falta de información puede provocar que las RAM no sean evaluadas adecuadamente. Por lo que es importante el realizar más estudios prospectivos y farmacovigilancia intensiva para evitar esta subestimación de las RAM.
- 31) Se sustenta la necesidad de establecer un programa institucional operativo de farmacovigilancia, que ayude a fortalecer el programa nacional de farmacovigilancia.

32) Es importante destacar que esta investigación de farmacovigilancia intensiva en un servicio de medicina interna, es pionera en nuestro país y en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

## X. LIMITACIONES

---

Mencionamos a continuación algunas de las limitaciones que consideramos tuvo este estudio:

- La escasa difusión del protocolo de investigación por parte de la jefatura del servicio al personal de salud adscrito al servicio de medicina interna, el cual tenía información previa de dicha investigación, debido a esto al principio nos enfrentamos con el rechazo de los médicos, internos y enfermeras.
- Desconocimiento del personal de salud acerca de la importancia de las RAM.
- Información incompleta en los expedientes clínicos. Muchos expedientes no contaban con las órdenes médicas, ni con las hojas de enfermería, no estaban en su lugar al momento de la revisión, disponían de ellos y no los regresaban a su área ó los cambiaban de lugar sin avisar, lo que ocasionó que el 50.88 % de las admisiones al servicio hospitalario no fueran consideradas para el estudio, perdiéndose posiblemente información valiosa.
- No había notas de pre-alta hospitalaria o cambio de servicio de los pacientes, por lo que era difícil localizarlos, en ocasiones podíamos rescatar información en el archivo del hospital, pero no siempre encontrábamos los expedientes de los pacientes, por lo que no se podían evaluar.
- Desconocimiento de los medicamentos administrados antes de la hospitalización por parte de algunos pacientes o en su defecto de los familiares que los cuidaban, ocasionado una posible subestimación de las RAM.
- No se incluyeron los costos generados por las RAM, para conocer el impacto de ellas dentro del servicio y del hospital.

## XI. FORTALEZAS

---

Consideramos como fortalezas del estudio, las siguientes:

- Con base al diseño del estudio, el análisis estadístico de los resultados permitió conocer de manera específica las variables que condicionan la aparición de las RAM.
- Se contó con la participación de personal capacitado para la detección y la evaluación de las RAM, lo que permitió la rápida valoración de las mismas.
- La farmacovigilancia intensiva constituye una estrategia de bajo costo que puede contribuir a sensibilizar a los profesionales de la salud en relación con este problema, lo cual se pudo observar en los resultados de esta investigación.
- La realización del proyecto de manera piloto en el servicio de medicina interna fue una buena estrategia, esto se constata en nuestros hallazgos.
- La participación del farmacéutico como especialista en RAM y encargado del sistema de Farmacovigilancia intensiva, permitió que el protocolo del estudio se completara exitosamente y que se generaran nuevas expectativas en materia de RAM.

## XII. RECOMENDACIONES

---

Nos permitimos emitir las recomendaciones siguientes:

- Por las características del hospital se hace patente la necesidad de incluir al farmacéutico como parte del equipo de atención a la salud, porque puede: detectar a tiempo nuevas RAM y otros problemas relacionados al uso de medicamentos, elevar la calidad de la atención al paciente, planear estrategias para mejorar los tratamientos farmacológicos y reducir los costos de utilización de los medicamentos.
- Evitar los reingresos de los pacientes, por problemas relacionados con los medicamentos, dando la información adecuada a los pacientes sobre el manejo de su terapia medicamentosa, sobre todos a los pacientes de alto riesgo.
- Realizar estudios de reingresos por RAM.
- Evitar el uso indiscriminado de fármacos, que pueden causar RAM y otros problemas relacionados (antibióticos, antiulcerosos etc.).
- En las poblaciones detectadas de alto riesgo (pacientes edad avanzada, varias patologías), vigilar estrictamente su tratamiento para evitar posibles RAM y mejorar su terapia medicamentosa.
- Prevenir las RAM tipo A (dosis dependientes) y tomar en consideración el alto riesgo que representan las RAM tipo B, sobre todo en las patologías conocidas.
- Ampliar la metodología de farmacovigilancia intensiva detección a otros servicios del hospital.
- Realizar el análisis de los fármacos de mayor riesgo en la población estudiada

- Con la participación del farmacéutico fomentar la cultura del reporte de RAM a través de programas educativos en materia de farmacovigilancia; por medio de conferencias, boletines, cartas personalizadas, etc. Con el fin último de evitar la sub-evaluación de las RAM, por falta de información confiable.
- Dar seguimiento a las posibles interacciones farmacológicas y a los problemas de sobredosificación.
- Realizar estudios sobre medicamentos herbolarios y homeopáticos que pueden ser un factor de riesgo adicional para la aparición de RAM.
- Promover la retroalimentación de los reportes de RAM enviados a COFEPRIS.
- Difundir al personal médico y de enfermería del servicio de medicina interna y de otros servicios del hospital, los hallazgos de esta investigación, con el fin de que tomen las decisiones pertinentes en cuanto a las restricciones de uso, manejo terapéutico y evaluación de dosis de los medicamentos que provocaron RAM.
- Desarrollar intra-hospitalariamente protocolos que optimicen la detección precoz de RAM que son de alto riesgo (anticoagulantes, antineoplásicos etc.) sobre todo de los grupos terapéuticos que condicionan a la aparición de éstas y establecer medidas para su prevención. Medidas que puedan minimizar el sufrimiento paciente, reducir el período hospitalización y disminuir los costos hospitalarios.
- Complementar las diferentes estrategias de farmacovigilancia para obtener un rendimiento máximo que asegure la detección de los efectos indeseables de los medicamentos.
- Promover que la prescripción de medicamentos se realice con base al análisis de las condiciones clínicas de los pacientes, sobre todo en pacientes hipertensos y diabéticos que en su mayoría son ancianos y a menudo reciben múltiples fármacos,

lo cual es una de las razones esenciales de alta prevalencia de RAM. Evitar en lo posible la politerapia, adecuando los esquemas de medicación de los pacientes.

- Realizar prescripción informatizada y monitoreo de sistemas de prescripción con la presencia de farmacéuticos, para que realicen rondas en los servicios médicos con el fin de disminuir las RAM.
- Crear un intranet dentro del hospital que sea de fácil acceso para profesionales de la salud, con los registros médicos farmacológicos actualizados de los pacientes, que apoye a la prevención y detección de posibles de RAM.

### XIII. REFERENCIAS

---

Alexopoulou A, Dourakis SP, Mantzoukis D, Pitsariotis T, Kandyli A, Deutsch M, Archimandritis AJ. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: a 6-month experience in a single center in Greece. *Eur J Intern Med.* 2008;19(7):505-10.

Alonso Hernández P, Otero López M, Maderuelo Fernández J. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp.* 2002;26(2):77-89.

Álvarez MP, Simón M, Sánchez S, Apaloaza I and Prieto J. "Pharmacovigilance study of azithromycin tablets (500 mg) in the treatment of adult patients with respiratory tract infections"; *Rev Esp Quimioter* 2000; 13(3):297-305.

Bañeres J, Cavero E, López L, Orrego C, Suñol R. Sistemas de registro y notificación de incidentes y eventos adversos. Madrid: Ministerio de Sanidad y consumo; 2006.

Barvaliya M , Sanmukhani J , Patel T , Paliwal N , Shah H , Tripathi C. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: A multicentric retrospective study. *J Postgrad Med* 2011;57:115-9

Becerril MM, Díaz MA, Bondani GA. Introducción a la farmacovigilancia. México: Secretaría de Salud; 1995.

Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002;24 (2):46-54.

Bond CA, Raehl CL. Adverse drug reactions in United States hospitals. *Pharmacotherapy*. 2006;26(5):601-8.

Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;56(12):935-41.

Brandys J. Drug therapy: safety, effectiveness, and economics. *Przeegl Lek* 2001; 58(4):226-8.

Calderón-Ospina C, Bustamante-Rojas C. The DoTS classification is a useful way to classify adverse drug reactions a preliminary study in hospitalized patients. *Int J Pharm Pract*. 2010;18(4):230-5.

Camargo AL, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62 (2):143-9.

Capellá D, Ávila P, Cabeza L, Moreno V, Vidal X, Laporte JR. Cuatro años de experiencia en farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* 1988;91:93-6.

Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:1093–9.

Carrasco-Garrido P, de Andrés LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res*. 2010;10:287.

Carvajal A. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Velásquez AM. Introducción a la farmacología Clínica. Barcelona: Laboratorios Menarini; 1997. Pp 51-63.

Castro I, Altamira P, Mas P, Napal V, Olalla JF, Pardo C. y Rodríguez JM. Farmacovigilancia. En: Bonal J. y Domínguez G.A, Farmacia hospitalaria. 2da. ed. Madrid: EMISA; 1992. Pp 601-644.

Castro-Pastrana L y Gómez-Oliván L. Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica. Toluca: Universidad Autónoma del Estado de México; 2010.

ClinDip A. and Coultas A. Development of an adverse drug reaction reporting scheme. Hospital Pharmacist 2000;7(3)79-80.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios [sede web]. México: COFEPRIS; 2010 [acceso 6 agosto 2012]. Boletín informativo de farmacovigilancia. 2do.y 4to. Boletín Informativo Farmacovigilancia. México: COFEPRIS. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Boletin-Informativo.aspx>

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios [sede web]. México: COFEPRIS; 2010 [acceso 6 agosto 2012]. Reuniones, Cursos y Congresos de Farmacovigilancia. Avances Centros Institucionales. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Cursos%20y%20congresos%20de%20Farmacovigilancia.aspx>

Consejo de Salubridad General sistema Nacional de la Certificación de Establecimientos de Atención Médica [internet]. Estándares para la Certificación de Hospitales 2011. [acceso 6 agosto 2012]. Disponible en:

[http://sgm.issste.gob.mx/medica/certificacion/estandares\\_2011\\_CSG\\_para\\_aprobacion.pdf](http://sgm.issste.gob.mx/medica/certificacion/estandares_2011_CSG_para_aprobacion.pdf)

Córdova L, Chávez J, Varela P, Ortiz S, Méndez S. Características de la prescripción farmacológica en pacientes adultos mayores hospitalizados; Diagnostico (Perú) [revista internet]. 2005 [acceso 5 agosto 2012]; 44(4):151-157. Disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2005/oct-dic05/151-157.html>

Cornelis S. van der Hooft, Miriam C.J.M. Sturkenboom, Kees van Grootheest. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in the Netherlands. *Drug Saf.* 2006;29(2):161-168.

Daniel JM. Comparison of the three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. *Am. J Hosp Pharm.* 1986;43:1709-14.

Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One.* 2009;4(2):e4439.

De Burgos L, Novo CS, Llorente DE, Salinero F. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. *Rev Clin Esp.* 2006;206(6):266-70.

Dennis R, Gutiérrez JM, Rodríguez MN. Creación de un programa piloto de farmacovigilancia en el Hospital Universitario San Ignacio. *Acta Med Colomb* 1998;23:15-22.

Instituto Mexicano del Seguro Social [sede web]. México: Dirección de Prestaciones Médicas, División de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud [acceso 5 agosto

2012]. Norma que establece las disposiciones para la Operación del Sistema Institucional de Farmacovigilancia y la Vigilancia de insumos de salud en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/SiteCollectionDocuments/migracion/instituto/normatividad/Normateca/DPM/2000-001-003.pdf>

Domecq C, Naranjo CA, Ruiz I, Busto U. Sex-related variations in the frequency and characteristics of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1980;18(8):362-6.

Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S, et al. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission. *Drug Saf.* 2003;26(5):353-62.

Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M, Egger T, Radespiel-Tröger M, Azaz-Livshits T, et al. Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. *J Intern Med.* 2004;255(6):653-63.

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356:1255-59.

Edwards IR, Biriell C. Harmonization in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1994;10(2):93-102.

Edwards IR. The management of adverse drug reactions: from diagnosis to signal. *Therapie.* 2001;56(6):727-33.

Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 1993;27(7-8):832-40.

Evans SJ. Pharmacovigilance: a science or fielding emergencies?. *Stat Med* 2000; 15:19(23):3199-209.

Farcas A, Sinpetrean A, Mogosan C, Palage M, Vostinaru O, Bojita M, et al. Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. *Eur J Intern Med.* 2010;1(5):453-7.

Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(2):158-67.

Grupo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para el estudio sobre la utilización del Omeprazol. Situación actual de la utilización del Omeprazol en los hospitales españoles. *Farm Hosp.* 1997;21(5):257-71.

Grupo Percano para los ejecutivos de la industria químico-farmacéutica. Boletín mensual. Edición Especial Farmacovigilancia. [revista internet]. Grupo Percano de Editoras Asociadas, S.A. de C.V. 2008;12(10):9-14. [acceso 6 agosto 2012]. Disponible en: [http://www.percano.com.mx/IQF\\_ago08.pdf](http://www.percano.com.mx/IQF_ago08.pdf).

Hamed K, Huang E, Jacobson B, Camargo C, Feskanich, T Chan. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e372

Hartholt KA, van der Velde N, Looman CW, Panneman MJ, van Beeck EF, Patka P, et al. Adverse drug reactions related hospital admissions in persons aged 60 years and over,

- The Netherlands, 1981-2007: less rapid increase, different drugs. PLoS One. 2010;5(11):e13977.
- Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm. 1992;49(9):2229-32.
- Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2006;29(5):385-96.
- Hechavarria Q, Luna N, Megret D. Farmacovigilancia en pacientes hospitalizados en la sala de Medicina Interna del Hospital Provincial Saturnino Lora. inFÁRMate [revista internet] 2009 [acceso 6 agosto 2012]; 5(25). Disponible en: <http://www.infarmate.org.mx>
- Hutchinson TA, Lane DA. Assessing methods for causality assessment of suspected adverse drug reactions. J Clin Epidemiol 1989; 42:5-16.
- Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. Farm Hosp. 2008;32(5):293-7.
- Jha N, Bajracharya O, Namgyal T. Prevalence of adverse drug reactions with commonly prescribed drugs in different hospitals of Kathmandu valley. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2007;5(4):504-510.
- Kando JC, Yonkers KA, Cole JO. Gender as a risk factor for adverse events to medications. Drugs. 1995;50(1):1-6.
- Karch FE. and Lasagna L. Adverse drug reactions. JAMA 1975; 22:234(12):1236-41.

- Karch FE. and Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1977;21(3):247-54.
- Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. Ann Pharmacother. 2008;42(7):1017-25.
- Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assesment of adverse drug reactions. I. Background, description and instruction for use. JAMA 1979; 242:623-32
- Kvasz M, Allen IE, Gordon MJ, Ro EY, Estok R, Olkin I, et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: A critique of a meta-analysis. Med Gen Med. 2000;2(2):E3.
- Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. Eur J Clin Pharmacol. 2000;56 (2):181-6.
- Lazarou J, Pomeranz, BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998;279:1200-1205.
- Leone R, Sottosanti L, Luisa Iorio M, Santuccio C, Conforti A, Sabatini V, et al. Drug-related deaths: an analysis of the Italian spontaneous reporting database. Drug Saf. 2008;31(8):703-13.
- Lepori V, Perren A, Marone C. Adverse internal medicine drug effects at hospital admission. Schweiz Med Wochenschr. 1999;129:915–922.

Ley General de Salud.- México: Diario Oficial de la Federación, 7 de febrero de 1984 y sus reformas y adiciones hasta el 19 de enero de 2004.

López LC, Botero M, Pino J, Ramírez JH, Palacios M. Adverse drug reactions in internal medicine units at a university hospital: a descriptive pilot study. *Colomb. Méd.* 2010; 41(1):45-51.

López-González E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32(1):19-31.

Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in't Veld AJ, van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing.* 2000;29(1):35-9.

Martin RM, Biswas P, Mann RD. The incidence of adverse events and risk factors for upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19,087 patients in general practice in England: cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50(1):35-42.

Martin T and Hui Li. Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. *Chin Med J* 2008;121(8):756-61.

Martínez A, Gómez-Oliván L. Uso de Algoritmos en Farmacovigilancia. in *FÁRMate* [revista internet] 2006 [acceso 6 agosto 2012]; 2(9). Disponible en: <http://www.infarmate.org.mx>

Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm BE, Wahlin A, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(1):65-72.

Molero G, Sacristán DL, López A, Mangues B, Socias M. Utilización terapéutica del omeprazol. *Farm Hosp* 1997; 21 (5): 243-256.

Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring-cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1997;6(3):S71-7.

Naranjo CA, Busto UE. Reacciones adversas a medicamentos. En: Naranjo CA. *Métodos de farmacología clínica.* Toronto: El Service Science, 1992: 330-348.

Naranjo CA, Shear NH, Lanctot KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol.* 1992;32(10):897-904.

Naranjo CD, Busto V, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.

NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia. [sede Web] Secretaría de Salud. [acceso 6 agosto 2012]. Disponible en: [www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html](http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html).

Pardo C, González C, Manzano G, Gómez J, Puche Cañas. Prevalence of fatal adverse drug reactions in hospitalized patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47(10):596-602.

Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22(9):767-77.

Peña C, Menéndez O, Rivero M, Yodú N. Importancia Clínica de las interacciones medicamentosas. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2000;38(1):48-52.

Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329:15-9.

Posicionamiento político de la FIP sobre el papel del farmacéutico en la Farmacovigilancia. International Pharmaceutical Federation. The Netherlands Aprobado por el Congreso de la FIP en Brasil, agosto de 2006.

Pourseyed S, Fattahi F, Pourpak Z, Gholami K, Shariatpanahi S, Moin A, et al. Adverse drug reactions in patients in an Iranian department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(2):104-10.

Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 2000;320:1036.

Puche Cañas E, Luna Del Castillo JD. Adverse drug reactions in patients visiting a general hospital: a meta-analysis of results. *An Med Interna*. 2007;24(12):574-8.

Rawlins MD, Thomas SHL. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, Ferner RE, Glanville H, eds. *Davies's textbook of adverse drug reactions*. 5th ed. London: Chapman and Hall Medical, 1998. Pp. 40-64.

Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 1991:18-45.

Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press, 1977:10.

Reacciones adversas de medicamentos: algunos aspectos fundamentales. Rev Cubana Farm 1997;31(2):145-147. [acceso 6 agosto 2012]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol31\\_2\\_97/far13297.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol31_2_97/far13297.htm)

Reacciones adversas. Rev Panam Salud Pública 2002;11(4): 267-269.[ acceso 6 agosto 2012] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892002000400012>

Rodríguez JL, García JL, Giral C, Hernández D, Jasso L. Farmacovigilancia IV. La experiencia Institucional. El inicio. Rev Med IMSS 2005; 43(3):257-266.

Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1998. Med J Aust. 1998;168(8):405-8.

Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. Br J Clin Pharmacol. 2003;57:121-126.

Salas SG, Pérez ME, Meléndez S, Castro I. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática 2000-2011. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2012;43(3).

Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, Fernández Capitan M del C, Pacheco N, Vicente L, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(12):1257-64.

Schneeweiss S, Gottler M, Hasford J, Swoboda W, Hippus M, Hoffmann AK. et al. First results from an intensified monitoring system to estimate drug related hospital admissions. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(2):196-200.

Singh H, Dulhani N, Kumar BN, Singh P, Tewari P, Nayak K. A Pharmacovigilance Study in Medicine Department of Tertiary Care Hospital in Chhattisgarh (Jagdalpur), India. *J Young Pharm*. 2010;2(1):95–100.

Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital; Reacciones adversas a medicamentos: detección, evaluación, notificación y prevención; Técnicas Básicas para el ejercicio de la Farmacia Clínica. Madrid: BOK, S.A. 1991; Pp 207-240.

Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:187103.

Sriram S, Ghasemi A, Ramasamy R, Devi M, Balasubramanian R, Ravi TK, et al. Prevalence of adverse drug reactions at a private tertiary care hospital in South India. *J Res Med Sci*. 2011;16(1):16-25.

Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santis ER. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother*. 2000;34 (12):1373-9.

Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomédica*. 2006;26:31-41.

Tumwikirize WA, Ogwal-Okeng JW, Vernby A, Anokbonggo WW, Gustafsson LL, Lundborg SC. Adverse drug reactions in patients admitted on Internal Medicine wards in a district and Regional Hospital in Uganda. *Afr Health Sci*. 2011;11(1):72–78.

Vargas E, Navarro MI, Laredo L, García-Arenillas M, García-Mateos M, Moreno A. Effect of drug interactions on the development of adverse drug reactions. *Clin Drug Invest*. 1997;13:282-9.

Venulet J, Ciucci A, Berneker GG. Standardized assessment of drug adverse reactions associations-rationale and experience. *Int J Clin Pharm Ther Tox*. 1980;18:381-388.

Vilà A, San José A, Roure C, Armadans L, Vilardell M. Prospective multicenter study of adverse drug reactions in hospitalized elderly patients. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(16):613-8.

Vonbach P, Dubied A, BeerJürg H, Krähenbühl B, Krähenbühl S. Recognition and management of potential drug–drug interactions in patients on internal medicine wards. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63:1075–1083.

Vora MB, Trivedi HR, Shah BK, Tripathi CB. Adverse drug reactions in inpatients of internal medicine wards at a tertiary care hospital: a prospective cohort study. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011;2(1):21-5.

Wester K, Jönsson A, Spigset O, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;65(4):573–579.

Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier extra* [internet] 2002. [acceso 6 agosto 2012] Disponible en: [www.ebandolier.com](http://www.ebandolier.com)

Wong IC, Sweis D. Techniques in pharmacovigilance. *The Pharmaceutical Journal*. 2000; 264(7101)922-23.

Wooten JM. Adverse drug reactions: Part I. *South Med J*. 2010;103(10):1025-8.

World Health Organization. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index. WHO Collaborating Centre for drug statistics methodology. Oslo: Norway 1996.

World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo: WHO; 2010.

World Health Organization. International Classification of Diseases, Version:2010 . [acceso 6 agosto 2012]. Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>

World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance, Safety Monitoring of Medicinal Products. Uppsala: Sweden 2002.

World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre. Adverse Reaction Terminology. Uppsala: Sweden 2000.

World Health Organization. WHO Technical Report Series No 498: International Drug Monitoring, The Role of National Centers. Geneva: Switzerland 1972.

Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, Majeed A. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med.* 2010;103(6):239-50.

Zhang M, Holman CD, Preen DB, Brameld K. Repeat adverse drug reactions causing hospitalization in older Australians: a population-based longitudinal study 1980-2003. *Clin Pharmacol.* 2007;63(2):163-70.

Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Gassmann KG, Rascher W, Hahn EG, Brune K, Dormann H. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(10):999-1004.

Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Hahn EG, Dormann H. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. *Drug Saf.* 2008;31(9):789-98.

### XIII. ANEXOS

#### Anexo 1.

#### Registro de expedientes

NH= No hay expediente      Pend= Pendiente      Carro Uno 301-330      Hto= Hematología      Onco= oncología      R= Revisado  
 A = Alta                      Ing= Ingreso              Hto= Hematología      Qx= Cirugía, quirófano      Hem= hemodinamia      SP= Sin paciente  
 INC = Incompleto            MN= menor de edad      Car= Cardio              Neu= Neumología

Marzo 2011																																
Fecha	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
Día	MA	MI	J	V	S	D	L	MA	MI	J	V	S	D	L	MA	MI	J	V	S	D	L	MA	MI	J	V	S	D	L	MA	MI	J	
301																																
302																																
303																																
304																																
305																																
306																																
307																																
308																																
309																																
310																																
311																																
312																																
313																																
314																																
315																																
316																																
317																																
318																																
319																																
320																																
321																																
322																																
323																																
324																																
325																																
326																																
327																																
328																																
329																																
330																																
Abril																																
Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
Día	V	S	D	L	MA	MI	J	V	S	D	L	MA	MI	J	V	S	D	L	MA	MI	J	V	S	D	L	MA	MI	J	V	S		
301																																
302																																
303																																
304																																
305																																
306																																
307																																
308																																
309																																
310																																
311																																
312																																
313																																
314																																
315																																
316																																
317																																
318																																
319																																
320																																
321																																
322																																
323																																
324																																
325																																
326																																
327																																
328																																
329																																
330																																



### Anexo 3.

### Formato amarillo



FORMATO DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS  
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO.1 IMSS  
TIJUANA, B.C.

La información que usted proporcione es estrictamente confidencial

Este formato debe ser enviado al Comité de Farmacovigilancia de este hospital (entregar en la biblioteca), o enviar al correo electrónico [ssalas@prodigy.net.mx](mailto:ssalas@prodigy.net.mx)

Fecha de la notificación: \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_  
(Los datos de identificación del paciente permiten saber si se ha repetido alguna reacción; esta información será tratada de manera estrictamente confidencial)

Número de Afiliación : \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Peso (Kg): \_\_\_\_\_  
Género: Femenino  Masculino  Paciente hospitalizado: Sí  No

MEDICAMENTO* (nombre genérico y/o comercial)	Dosis/vía administración	Fechas		Motivo de la prescripción
		Inicio	Termino	

\* En la primera línea notifique el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. Si cree que hay más de uno, ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos. Notifique los demás fármacos incluidos en la terapia, así como los de automedicación de ser posible.

#### DATOS DE LA SOSPECHA DE LA REACCION ADVERSA

DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

CONSECUENCIAS DEL EVENTO: Recuperado  No recuperado  Secuelas  Muerte debido a la RAM   
Muerte (fármaco pudo haber contribuido)  Se desconoce

1. ¿Se retiró del medicamento sospechoso? Sí  No
2. ¿Desapareció la RAM al suspender el medicamento? Sí  No
3. ¿Se readministró el medicamento? Sí  No
4. ¿Se presentó la RAM después de la readministración del medicamento? Sí  No

#### DATOS DEL NOTIFICADOR (esta información será tratada de manera estrictamente confidencial)

Nombre: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_  
Teléfono: \_\_\_\_\_  
E-mail: \_\_\_\_\_ Servicio Hospitalario

- Necesito que me envíen más tarjetas  
 Deseo recibir más información sobre las reacciones notificadas, hasta ahora, para este fármaco

No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le solicitamos.

\*\*Observaciones adicionales puede incluirlas al reverso

M.C. Silvia G. Salas Rojas

## Anexo 4

### Clasificación reacciones adversas según Rawlins y Thompson

Tipo **A (augmented)**: Aquellas reacciones que se producen como consecuencia de un exceso de una o varias de las acciones farmacológicas de la sustancia en cuestión. Son reacciones dependientes de la dosis y puede decirse que desde el punto de vista clínico son esperadas. Aparecen con mayor frecuencia pero generalmente no revisten gravedad.

Tipo **B (bizarre)**: Son reacciones, raras que aparecen de forma inesperada. Son poco frecuentes pero más graves. Estas reacciones no están relacionadas con la dosis, es decir pueden aparecer con dosis baja o incluso subterapéuticas. Aquí se incluyen las llamadas reacciones de idiosincrasia debidas a características específicas del paciente, en ocasiones condicionadas de forma genética.

## Anexo 5.

### Algoritmo de Naranjo

	Si	No	No sabe
1. ¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	+2	-1	0
3. ¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista	+1	0	0
4. ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	+2	0	0
5. ¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0
6. ¿Aparece la reacción de nuevo al administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	+1	0	0
8. ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis, menos severa cuando la dosis disminuyó?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia?	+1	0	0

**Puntuación:** Definitiva  $\geq 9$ ; Probable 5-8; Posible 1-4; Dudosa  $\leq 0$

#### Definiciones:

<b>Definitiva</b>	Existe intervalo adecuado entre la toma de medicamento y la reacción; es una reacción conocida; no se puede explicar por el cuadro clínico o por otro fármaco; al suspender la medicación existe mejoría y reaparición tras la re-exposición
<b>Probable</b>	Existe intervalo adecuado entre la toma de medicamento y la reacción, reacción conocida; no se puede explicar por el cuadro clínico o por otro fármaco y el paciente mejora al suspender la medicación, no hay readministración del fármaco
<b>Posible</b>	Se considera cuando existe un intervalo adecuado entre la toma del medicamento y la reacción; es una reacción conocida; la reacción no se puede explicar por el cuadro clínico o por otro fármaco; no existe reaparición de la reacción tras la re-exposición al fármaco
<b>No relacionada o dudosa</b>	No existe un intervalo adecuado entre la toma del medicamento y la reacción

## Anexo 6.

### Clasificación de RAM de acuerdo a su gravedad

**Leve:** Se consideran en este grupo las reacciones que no amenazan la vida del paciente, no provocan hospitalización, atención en servicios de urgencias, ni baja laboral, no necesita antídoto. Síntomas y signos fácilmente tolerados, generalmente de corta duración (nauseas, diarrea).

**Moderada:** La reacción provocará hospitalización o atención en servicios de urgencias, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente y no necesariamente se precisó la suspensión del fármaco (disonía aguda, convulsión, hepatitis colestásica).



**Grave:** La reacción amenaza directamente la vida del paciente (tromboesbolismo pulmonar, shock anafiláctico, agranulocitosis o la hiperpotasemia pronunciada). Suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestarla.

**Mortal o Letal:** Como su nombre lo indica es cuando la RAM provoca o contribuye a muerte del paciente.

Gravedad	Muerte	Riesgo de muerte	Riesgo de invalidez	Tratamiento	Suspensión fármaco	Prolongación hospitalaria
<b>Letal</b>	+					
<b>Grave</b>	-	+	+	+	+	+
<b>Moderada</b>	-	-	+	+	+	+
<b>Leve</b>	-	-	-	-	-	-

## Anexo 7.

### Formato de sospecha de reacciones adversas COFEPRIS

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS									
COFEPRIS-04-017 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS									
No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)					NO. RUPA				
 									
ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS. LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA									
<b>1.- AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.</b>									
No. DE NOTIFICACIÓN ( de acuerdo a origen)			No. DE NOTIFICACIÓN (general)				No DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)		
INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO		EDAD		SEXO		ESTATURA (cm)	PESO (kg)	
FHA	16	Oct	1965	45	6	<input type="checkbox"/> F <input checked="" type="checkbox"/> M	180	107	
<b>3.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA</b>									
FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		24		Marzo		2011			
		DÍA		MES		AÑO			
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)									
Paciente manifiesta sensación de quemadura, ardor, calor cuando se le aplicó clonixinato de lisina, le diluyen en el medicamento y la sintomatología es la misma. Paciente tiene insuficiencia renal y se edematiza considerablemente cuando le aplican el medicamento porque se lo diluyen al máximo. Nota: se lo aplican 23 al 25 marzo, sus penden por el problema que presenta, pero se lo administran nuevamente el 28 de marzo, solo una dosis porque el paciente ya no lo acepta. Laboratorios: 22 mar 2011, Glucosa 84mg/dl, BUN 45, Creatinina 9.9 mg/dl, Urea 96.3 mg/dl, Leucocitos 6,400, Hb 14.9, Plaquetas									
CONSECUENCIAS DEL EVENTO									
<input checked="" type="checkbox"/>	RECUPERADO SIN SECUELA			<input type="checkbox"/>	MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA			<input type="checkbox"/> NO SE SABE	
<input type="checkbox"/>	RECUPERADO CON SECUELA			<input type="checkbox"/>	MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO				
<input type="checkbox"/>	NO RECUPERADO			<input type="checkbox"/>	MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO				
<b>4.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO</b>									
NOMBRE GENÉRICO		DENOMINACIÓN DISTINTIVA				LABORATORIO PRODUCTOR			
Clonixinato de lisina						Grossman, S.A.			
NÚMERO DE LOTE		FECHA DE CADUCIDAD				DOSIS			
17345		Marzo 2013				100 mg			
VIA DE ADMINISTRACIÓN		FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN				MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN			
intravenosa		INICIO		TERMINO		Dolor agudo			
		23 Marzo 2011		25 marzo 2011					
		DÍA MES AÑO		DÍA MES AÑO					
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?					<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE		
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?					<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE		
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?					<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO			
¿CUÁNTO? _____									
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?					<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> NO			
¿CUÁL? _____									
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?					<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE		
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO. ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?					<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE		
<b>5.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE</b>									
MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS						MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO			TÉRMINO			
			DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES	AÑO	
Ranitidina	50 mg	intravenosa	22	mar	2011	1	abril	2011	Acidez
Digoxina	0.25 mg	oral	22	mar	2011	1	abril	2011	Arritmias
Furosemida	20 mg	intravenosa	22	mar	2011	22	mar	2011	Hipertensión
Ceftriaxona	2 gr	intravenosa	22	mar	2011	1	abril	2011	Infección
Clindamicina	600 mg	intravenosa	22	mar	2011	1	abril	2011	Infección
Fraixiparina	0.3 ml	subcutanea	22	mar	2011	1	abril	2011	Coagulación
Dipirona	1 gr	intravenosa	22	mar	2011	22	mar	2011	Dolor
Gluconato de calcio	1 gr	intravenosa	22	mar	2011	27	mar	2011	Hipocalcemia
Clonazepam	2 mg	oral	22	mar	2011	31	mar	2011	Ansiedad
Paracetamol	500 mg	oral	23	mar	2011	24	mar	2011	Dolor
Bicarbonato de Ca	500 mg	oral	28	mar	2011	1	abril	2011	Hipocalcemia