

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN  
CRISTÓBAL DE HUAMANGA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos sobre notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

**PRESENTADO POR LA:**

**Bach. ESPINOZA SANTIAGO, Dina**

**ASESORA:**

**Dra. Q.F. CASTILLA TORRES, Nancy Victoria**

AYACUCHO - PERÚ

2023

A Dios por guiarme en todo momento y permitirme cumplir uno de mis sueños, a mis padres y hermana por su apoyo incondicional, mis hijos mi mayor inspiración y a ti mi amor por ser mi soporte en este proceso.

## **AGRADECIMIENTOS**

Mi eterno agradecimiento a la Universidad Nacional de San de Cristóbal de Huamanga, por darme la oportunidad de formarme profesionalmente, a la Facultad de Ciencias de la Salud, a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica y a los docentes por su admirable labor impartiendo conocimientos.

A mi asesora Dra. QF. Nancy Victoria Castilla Torres por la ayuda brindada, así como por su experiencia, tolerancia, orientación y sugerencias para la elaboración y culminación de la tesis. A la QF. Gloria Isabel Peña Castillo, por sus consejos y apoyo para la realización de este trabajo.

A mis padres y hermana por ser un componente esencial en mi vida, a mis hijos por ser mi mejor fuente de inspiración, a mi compañero de vida por creer siempre en mí y apoyarme en mis horas más oscuras, a toda mi familia por su apoyo incondicional en todas las etapas de mi vida.

## ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE ANEXOS	vii
RESUMEN	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	4
2.1. Antecedentes	4
2.1. Redacción del marco teórico	11
2.1.1. Farmacovigilancia	11
2.1.2. Sistema de notificación espontánea	13
2.1.3. Reacción adversa a medicamentos (RAM)	13
2.1.4. Factores de riesgo para presentar RAM	19
2.1.5. Relación de causalidad	20
III. MATERIALES Y MÉTODOS	23
3.1. Tipo, nivel y diseño de investigación	23
3.1.1. Tipo de investigación	23
3.1.2. Nivel de investigación	23
3.1.3. Diseño de investigación	23
3.2. Población, muestra y unidad de análisis	23
3.2.1. Población	23
3.2.2. Muestra	24
3.2.3. Unidad de análisis	24
3.3. Técnica, instrumento y procedimiento de recolección de datos	25
3.3.1. Técnica	25
3.3.2. Instrumento	25
3.3.3. Procedimiento de recolección de datos	25
3.4. Confiabilidad y validación	26
3.5. Procesamiento, análisis e interpretación de datos	27
IV. RESULTADOS	28
V. DISCUSIÓN	42
VI. CONCLUSIONES	48
VII. RECOMENDACIONES	49
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
IX. ANEXOS	58

## ÍNDICE DE TABLAS

		Página
Tabla 1	Ventajas y limitaciones del sistema de notificación espontánea	13
Tabla 2	Ejemplo de clasificación Anatómico, Terapéutico y Química (ATC) de la metformina	14
Tabla 3	Clasificación Anatómico, Terapéutico y Químico (ATC) de grupos de órganos y sistemas.	15
Tabla 4	Puntuaciones asignadas a las categorías de algoritmo de causalidad de Karch Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores.	22
Tabla 5	Fármacos implicados y reacciones adversas a medicamentosa de pacientes con notificación espontánea remitida a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019.	34
Tabla 6	Relación de causalidad de las categorías del algoritmo y la manifestación clínica de la RAM en órganos y sistemas de pacientes con notificación espontánea remitidas a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019	37
Tabla 7	Relación de causalidad de las categorías del algoritmo y el fármaco implicado en la RAM, según grupo terapéutico y clasificación Anatómico, Terapéutico y Químico (ATC) en pacientes con notificación espontánea, admitidas en la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019	39
Tabla 8	Características sociodemográficas de pacientes con notificación espontánea referidos a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019	80
Tabla 9	Diagnósticos según Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE - 10) de pacientes con notificación espontánea referidos a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019	81
Tabla 10	Manifestaciones clínicas según órganos y sistemas de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de pacientes con notificación espontánea remitida a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019	83
Tabla 11	Fármacos por grupo terapéutico y su clasificación Anatómico, Terapéutico y Química (ATC), implicados en las reacciones adversas a medicamentos de pacientes con notificación espontánea remitida a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019.	84
Tabla 12	Criterios de evaluación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos según género de pacientes con notificación espontánea remitidas a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019	87
Tabla 13	Resultados inferenciales de correlación Rho de Spearman entre las reacciones adversas a medicamentos con las manifestaciones clínicas y fármacos implicados.	88
Tabla 14	Resultados inferenciales de correlación Rho de Spearman entre las reacciones adversas a medicamentos con las manifestaciones clínicas según categorías del algoritmo	89
Tabla 15	Resultados inferenciales de correlación Rho de Spearman entre las reacciones adversas a medicamentos y los fármacos implicados según categorías del algoritmo.	90

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página	
Figura 1	Características sociodemográficas de pacientes con notificación espontánea referidos a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019	29
Figura 2	Diagnósticos según Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE - 10) de pacientes con notificación espontánea referidos a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019	30
Figura 3	Manifestaciones clínicas según órganos y sistemas de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de pacientes con notificación espontánea remitida a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019	31
Figura 4	Fármacos por grupo terapéutico y su clasificación Anatómico, Terapéutico y Química (ATC), implicados en las reacciones adversas a medicamentos de pacientes con notificación espontánea remitida a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019.	32
Figura 5	Características de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de pacientes con notificaciones espontáneas admitidas en la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019.	33
Figura 6	Criterios de evaluación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos según género de pacientes con notificación espontánea remitidas a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019.	36

## ÍNDICE DE ANEXOS

		Página
Anexo 1	Operacionalización de variable	59
Anexo 2	Validación del instrumento - Método V de Aiken	62
Anexo 3	Cálculo de validación del instrumento. Método Kuder Richardson	65
Anexo 4	Confiabilidad del instrumento - Método Kuder Richardson	66
Anexo 5	Cálculo del coeficiente de confiabilidad. Método de Kuder Richardson	72
Anexo 6	Ficha de recolección de datos	73
Anexo 7	Solicitud de permiso para la toma de datos	74
Anexo 8	Formato de notificación espontánea de sospecha de RAM	75
Anexo 9	Formato e Instructivo del algoritmo de causalidad de una RAM	76
Anexo 15	Constatación de hipótesis	88
Anexo 16	Matriz de consistencia.	91

## RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo determinar la relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) con la manifestación clínica y los fármacos implicados en pacientes con notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIREMID), Ayacucho. La metodología utilizada cuantitativa con diseño no experimental, de corte transversal, retrospectivo y correlacional; para evaluar causalidad se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores y la correlación mediante el coeficiente de Rho de Spearman y Chi cuadrado. Los resultados muestran que todos los reportes provinieron de entidades estatales, la población femenina 67 (54,5%) y adultos 56 (45,5%) se manifestaron con mayor frecuencia de RAM; el diagnóstico más habitual fue esquizofrenia paranoide 33 (26,8%); el sistema nervioso periférico 38 (30,9%) resultó ser el más afectado; la manifestación clínica más frecuente movimiento involuntario 27 (22,0%); los antiinfecciosos y psicoterapéuticos son los grupos terapéuticos de fármacos más implicados en las RAMs a normo dosis, la vía oral la más utilizada 58 (47,2%), se halló relación positiva directa muy baja entre las RAMs y los fármacos implicados; la severidad moderada representó el 65 (52,8%), la categoría probable 49 (39,8%) y definida 41 (33,3%) fue la más reportada; con desenlace recuperado 117 (95,1%) y los criterios de evaluación secuencia temporal compatible 122 (99,2%) y RAM bien conocida 109 (88,6%). En conclusión. existe relación de causalidad de las RAM con los fármacos utilizados en los pacientes con notificación espontánea.

**Palabras clave:** reacción adversa medicamentosa, notificación espontánea, farmacovigilancia.



## I. INTRODUCCIÓN

El uso de fármacos trae consigo el riesgo de que este provoque reacciones adversas en el organismo del ser humano y la severidad puede ser variable por características únicas de cada paciente, la entrada de nuevos fármacos al mercado para tratamientos particulares y la automedicación se va acrecentando día con día lo cual pone en riesgo de padecer alguna reacción no deseada.<sup>1</sup>

A nivel mundial las RAMs generan un problema de salud pública causante de muertes y hospitalizaciones en países desarrollados.<sup>2</sup> Tras el desastre de la talidomida, el cual provoco malformaciones congénitas en más de un millar de recién nacidos lo que hasta la fecha es considerado como el mayor desastre en nuestra historia.<sup>3</sup> Las RAMs han sido abordadas por los organismos de farmacovigilancia de cada nación, no solo a través de las notificaciones espontáneas sino también a través de la prevención y la instrucción en el uso adecuado de los medicamentos. En los años 1968 la Organización Mundial de la Salud (OMS) da origen al centro internacional de monitoreo de medicamentos, localizado en Uppsala, Suecia y define a las RAMs como la reacción nociva y no intencionada el cual se produce tras la administración de medicamentos para prevenir, confirmar o tratar una enfermedad o para cambiar alguna función en la especie humana. En el 2013 se notificaron a la OMS ocho millones de casos y en el 2019 se reportaron hasta más de veinte millones de RAMs, lo que indica que los informes en todo el mundo están aumentando de forma ascendente. Cada año las RAMs causan la muerte de 1000 estadounidenses y los errores de administración provocan otros 7000 decesos, además se reportaron datos que indican que la probabilidad de RAM en adultos mayores supera a la de los adultos jóvenes, lo que nos da a entender claramente su condición de grupo vulnerable.<sup>4-</sup>

Desde el año 1999 el Perú cuenta con un Sistema de Farmacovigilancia, lo cual es dirigido por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID).<sup>8</sup> de acuerdo a la Resolución Directoral N°354-99-DG-DIGEMID. Desde febrero del 2002 Perú es el país número 67 en formar parte del programa internacional de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) En el año 2012 se notificación al centro nacional de farmacovigilancia y tecnovigilancia de la DIGEMID 3,413 casos de sospecha de RAMs, estos datos provienen de pacientes hospitalizados en establecimientos de salud y en los pacientes ambulatorios se ven afectados entre el 5 a un 35 %.<sup>7</sup> Para completar la evaluación de causalidad se utiliza el método desarrollado por Karch y Lasagna modificado por Naranjo y col.<sup>7</sup>

Ante tal impacto es que se hizo el presente trabajo de investigación cuya población son las fichas de notificación espontánea admitidas según criterios de inclusión y exclusión, los resultados obtenidos contribuirán al conocimiento de la relación de causalidad de la reacción adversa a medicamentos con la manifestación clínica y los fármacos implicados de pacientes con notificación espontánea para conocer a los medicamentos que requieran necesariamente hacer un mayor seguimiento farmacoterapéutico con el enfoque de prevenir daños irreversibles y/o mortales además de fortalecer la participación del profesional químico farmacéutico para garantizar la identificación de las RAMs, evaluación de causalidad y notificación activa ante los organismos responsables a fin de tener mayor información y promover mayor estudio a los medicamentos implicados tras su comercialización, asimismo concientizar a la población sobre el uso racional de medicamentos. De acuerdo a ello se plantearon los siguientes objetivos.

### **Objetivo general**

- Determinar la relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes con notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho, enero - agosto del 2019.

### **Objetivos específicos**

- Determinar la relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con las manifestaciones clínicas de pacientes con notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho, enero - agosto de 2019.

- Determinar la relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con los fármacos implicados de pacientes con notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho, enero - agosto de 2019.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes

Botero y Restrepo<sup>9</sup>, publicaron el artículo de investigación “Incidencias de las reacciones adversas a medicamentos reportados al programa de farmacovigilancia de un hospital de alta complejidad y factores asociados con su evitabilidad, Medellín - Colombia”, cuyo resultado mostró que durante los cuatro años de periodo de estudio se reportaron 2,973 RAMs en 2,531 pacientes, la frecuencia de las reacciones fue similar en ambos sexos, levemente superior en hombres 51,5% y una edad media de 41,7 años (DE 24,42), en el 19,95% de los casos no se reportaron ningún medicamento concomitante, en el 18,4% se hallaron al menos más de un medicamento sospechoso y en el 81,6% solo se reportó un sospechoso principal; el 9,4% de RAMs se clasificaron como evitables. Los antibacterianos de uso sistémico y los analgésicos son los grupos terapéuticos más reportados 28,76% y 19,44% respectivamente. La piel y apéndices fueron el sistema corporal más afectado por las RAMs 47,1%. las reacciones de tipo moderado y grave representan el 88,7% y el 9,4% de RAMs fue evitable. En conclusión: los hallazgos fueron comparables a otros estudios y permitieron identificar factores susceptibles de intervención para promover el uso seguro de medicamentos; la identificación de factores asociados con la evitabilidad, algunos de los cuales aún no se han informado.

Dávila y Estrada<sup>1</sup>, en su tesis “Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en la división de medicina del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú, Luis N. Sáenz”, muestran que utilizaron la vigilancia intensiva, que implicó la recopilación de datos clínicos y el registro de todos los efectos secundarios que pudieran atribuirse al uso de drogas. Examinaron un total de 329 casos y

encontraron 48 casos de RAMs, con una frecuencia de 14,59%, con preponderancia en mujeres 15,75% y el grupo etario predisponente fue entre 25 a 39 años representados en un 22,58%. Los principales grupos terapéuticos involucrados fueron los del sistema nervioso 33,93% y los antiinfecciosos generales de uso sistémico 21,43%. Los principales órganos y sistemas involucrados fueron el gastrointestinal 35,71% y las afecciones en el metabolismo y nutrición 12,5%. Además, hallaron a las RAM como probables en un 55,36%, según gravedad el 80,36% resultó serio y de tipo A 73,2%.

Kyonen *et al.*<sup>10</sup>, publicaron en su investigación “Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) 2003 - 2009” Valdivia, Chile”, cuyo resultado muestran que, del total de 130 notificaciones espontáneas, el 73,6% fueron de los médicos, 9,5% de los químicos farmacéuticos y las enfermeras 2%. El 66,1% de RAM se presentaron en edades de entre 2 - 11 años, seguido del grupo entre 12-14 años evidenciándose en un 17%; el sexo varonil resultó afectado en un 58% por las RAMs. Los sistemas y órganos más afectados fueron piel y anexos 34,9%, alteraciones del sistema hepático y biliar 16,9% y alteraciones en los factores de coagulación, plaquetas y sangrado 13,4%. El conjunto terapéutico de mayor reporte fueron los antineoplásicos 58,9%, representados por L-asparaginasa y 6 mercaptopurina; antibióticos: cloxacilina y ceftriaxona 22,8% y glucocorticoides (prednisolona y dexametasona) 6,7%. El resultado de la evaluación de causalidad entre el algoritmo de Karch y Lasagna y el algoritmo OMS fue 32.3% (Kappa 0.004) siendo para la categoría probable un 9.2% (Kappa 0.0) y para la categoría posible 20.8% (Kappa 0.0).

Rosli *et al.*<sup>11</sup>, en su artículo de investigación “Análisis retrospectivo de informes de reacciones adversas espontáneas relacionadas con pacientes pediátricos”, mencionan que analizaron un total de 11,523 informes de los cuales el 55,7% correspondieron a las vacunas mientras que el resto fueron para los medicamentos. En general el 63,9% fueron de pacientes pediátricos entre 12 y 17 años de edad, en su mayoría mujeres 70,7%. La RAM más común procedían de los órganos sistémicos como trastornos generales del cuerpo en su conjunto 12,8% y trastornos del sistema nervioso central y periférico 11,2%. Los antiinfecciosos fueron notificados con mayor frecuencia en todos los grupos de edad, seguidos por los fármacos del sistema nervioso 21,4%. Solo el 0,28% de

los casos de RAM fueron notificados como mortales. La mayoría de los informes se recibieron de centros de salud públicos.

Rangel *et al.*<sup>12</sup>, publicaron en su investigación “Prevalencia y factores asociados a la presencia de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes tratados por medicina interna en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo”, como resultado hallaron que del total de pacientes 284 el 31,34% presentaron una RAM y el 52,4% fueron del género masculino con edad media de 58,5 años. Según mecanismo de producción las RAMs se clasificaron de tipo A en 79%, B 14% y tipo C 5%, el 88% de los casos fueron de severidad leve. El sistema gastrointestinal 22% y el hematológico 19% fueron los más afectados; la enoxaparina es el principal fármaco relacionado con las RAMs con un 17%; al igual es el fármaco con más interacciones junto con el ácido acetilsalicílico en el 26% de los casos. Entre los factores asociados a la producción de RAMs fueron la polifarmacia (IC:1,96 - 5,57,  $p=0,000027$ ) y las interacciones medicamentosas (IC:1,32 - 3,81,  $p=0,0011$ ).

Medina y Ruiz<sup>13</sup>, en su tesis titulada “Evaluación de la relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos sobre la notificación espontánea de establecimientos de salud a DIREMID Loreto, enero - diciembre 2014”, muestran que se evaluaron un total de 189 reportes de sospecha de RAM de los cuales 12 notificaciones fueron de medicamentos antirretrovirales 6,35%, y 46 de medicamentos antituberculosos 24,34%, el mayor porcentaje fueron de medicamentos antimaláricos representándose en un 58,20%. Los resultados de la evaluación con el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores muestran que todas las notificaciones cumplieron la condición de secuencia temporal compatible; en cuanto a conocimiento previo 15 notificaciones resultaron como RAM desconocida; para el criterio efecto de retiro del fármaco 121 se definieron como el medicamento no se retira y la RAM mejora por tratamiento; para los criterios efecto de reexposición al medicamento sospecho, existencia de causas alternativas, factores contribuyentes y exploraciones complementarias todas las notificaciones tuvieron como resultado que no hay información suficiente. Se identificaron las categorías de causalidad por tipo de ficha de notificación, estableciéndose como posible 162, probable 15, condicional 18, improbable 62 y una notificación de categoría definida. Según gravedad 135 notificaciones resultaron serias; 122 no serio y una notificación definida como grave.

Cruz *et al.*<sup>14</sup>, en su artículo de investigación “Caracterización de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en un hospital de Xalapa, Veracruz”, reportan que, de 82 reacciones adversas a medicamentos, la frecuencia más alta se dio en adulto joven 17 (32,7%) y adultos 16 (31,7%); dentro de los órganos y sistemas más afectados están el sistema nervioso central 31,25%. Los medicamentos involucrados en la RAM fueron los antiinfecciosos de uso sistémico 33,33% seguido del aparato digestivo metabólico 25,93%. La vía de administración más frecuentes fue la vía intravenosa 71,95% seguido por la vía oral 18,29%. En cuanto al análisis de causalidad se utilizó el algoritmo de Naranjo donde se tuvo como resultado que el 63,42% de los casos fue probable, en 22,95% posible y en 15% probada. Se encontró predominio de mareo 28,6%, prurito 26,2% y rash generalizado en un 23,38%. Respecto a la severidad, el 41% de las reacciones fueron de tipo leves, 32% moderadas y 27% severas; al desenlace, el 6% fueron graves y el 94% no graves.

Esteban *et al.*<sup>15</sup>, publicaron en su artículo de investigación sobre “Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario”, cuya metodología utilizada fue observacional y retrospectiva resultando que de 253 pacientes, se detectaron que el 21,34% presentaron una reacción adversa, encontrándose una asociación positiva entre la edad y la presencia de RAM ( $p=0,012$ ), la incidencia de ingresos por RAM fue de 7,11% y las RAM mortales resultaron en un 1,97%. Las RAMs resultaron ser graves en el 81,2% de los pacientes. Los órganos y sistemas de mayor afectación fueron los gastrointestinales, trastornos del metabolismo y de la nutrición. Los grupos terapéuticos de mayor implicancia fueron los agentes cardiovasculares, los antiinfecciosos y los del sistema nervioso. Del total el 72,2% de los pacientes presentaron polimedicación.

Cabanillas<sup>16</sup>, en su tesis titulada “Polifarmacia y reacciones a medicamentos en pacientes hospitalizados en el Hospital Militar Central. Periodo 2015-2016”, como resultado de la investigación muestra que existe relación entre la polifarmacia y las RAMs especialmente en el número de las reacciones adversas y la gravedad con la polifarmacia en 17,7% y 15,6% respectivamente. En su mayoría los pacientes hospitalizados mostraron RAM durante su estado de polifarmacia, representados estos en un 71,6%, entre los principales órganos y sistemas de afectación fueron los gastrointestinales 28%. Y los principales grupos terapéuticos fueron los antibióticos y corticoides. El grupo más vulnerable los del sexo

masculino 65,1%, según grupo etario los adultos mayores de 80 años (38,8%), y según unidad hospitalaria el de medicina interna resulto en un 24,1%.

Ramírez<sup>17</sup>, en su trabajo de investigación sobre “Notificaciones de reacciones adversas a medicamentos del Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2018 - 2019”, indica que de los 78 casos registrados en su mayoría resultaron para el grupo de edades entre 20 y 40 años con un 46,15% y el género femenino resultaron ser los de mayor reporte 70,51%, las RAMs más reportadas el dermatológico 60% y esta descrita básicamente por erupción cutánea / rash con 50%; las RAM de tipo B fueron el 60,26%; la edad está relacionada con las RAMs según criterios comunes de terminología de eventos adversos (CTCAE) ( $p < 0,05$ ), las RAMs de tipo dermatológico fueron mayores en el grupo de 20 a 60 años (66,66%) y las RAMs tipo gastrointestinales aumenta para el grupo de edad avanzada 30,0%, según clasificación ATC se ubicaron primero los antibacterianos con el 35%; seguido de los AINEs, los principales medicamentos implicados fueron, ceftriaxona, Imipenem/cilastatina vancomicina y el ketoprofeno; en el desenlace el 65,0% ameritaron tratamiento, el 5,7% prolongo su hospitalización; 65,7% recibieron tratamiento farmacológico, donde la clorfenamina fue el fármaco más utilizado para prevenir las RAM 59,5% y el 59,0% de las RAMs fueron de categoría probable.

Santa Cruz y Galarza<sup>18</sup>, en su investigación sobre “Incidencias de reacciones adversas a medicamentos en pacientes atendidos en la clínica internacional sede Lima, 2014 - 2016”, hallaron una incidencia de 23 casos de RAM por cada 100,000 pacientes atendidos; el grupo etario de mayor predisposición fueron los pacientes de edades entre 3 y 59 años con un 63,6%, siendo el género femenino el de mayor reporte 75,7%; las RAMs de tipo dermatológico representan el 65,6% y se describe principalmente con erupción cutánea/rash en un 50%; la RAM de tipo B representó el 75,0% donde la edad está relacionada con las RAMs según los criterios comunes de terminología de eventos adversos (CTCAE) ( $p < 0,05$ ), las RAMs de tipo dermatológico fueron mayores en el grupo de 30 y 59 años 73,3% y las RAMs de tipo neurológico aumenta para el grupo de edad avanzada 30,0%; según clasificación ATC el 27,1% de los casos fueron como consecuencia a los medios de contraste, en segundo lugar ocuparon los antibacterianos con el 23,6%; los medicamentos implicados de mayor notificación fueron el ioversol inyección, la carboximaltosa de hierro, la ceftriaxona y el ketoprofeno; en cuanto al desenlace de las RAM, el 65,0% ameritaron tratamiento, el 5,7% prolongó su hospitalización



y el 65,7% recibieron tratamiento farmacológico, donde la clorfenamina fue el fármaco más utilizado para revertir las RAMs 59,5%; el 70,0% de las RAMs fueron de categoría probable.

Santos *et al.*<sup>19</sup>, describen en su artículo de investigación “Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición”, donde analizaron 51,523 RAMs de baja frecuencia. Las clasificadas como ocasionales resultaron ser de mayor incidencia con 30,323 notificaciones representando el 58,8% del total. El grupo etario mayores de 60 años fueron los más reportados para un valor de 29,6% por cada mil habitantes. De la totalidad de casos presentados resalto el del sexo femenino 65,2%. Se afectó en mayor porcentaje la piel y anexos, los fármacos con mayor implicancia resultaron ser la dipirona 29,2% y la penicilina 28,9%. Predominaron las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia, moderadas 58,3%, las probables 66,5% y las de tipo B 50,1%, esta última según mecanismo de producción.

Frías<sup>20</sup>, en su trabajo de investigación “Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos reportadas en una institución pública de Lima, julio 2016 - junio 2019”, evidenció que la mayor frecuencia de notificación se dio en mujeres con 62% y según edad el grupo etáreo de 60 - 64 años con 8,3%. Los principales grupos farmacológicos implicados fueron los taxanos (L:5,3%) y las pirazolonas (N:5,1%), los principales órganos y sistemas más comprometidos fueron los trastornos de la piel y apéndices (0100:30,5%) y los trastornos del sistema gastrointestinal (0600:16,3%). Luego de realizar la evaluación de causalidad se identificaron a los de tipo probables 54%, según gravedad resultó serio 66,5%. De acuerdo a la clasificación Anátomo, Terapéutica y Química se encontró que los grupos químicos con mayor porcentaje de notificaciones a los medicamentos antiinfecciosos para uso sistémico (J:36,4%), seguido de los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (L:18,6%). Asimismo, el 56% de las notificaciones recibieron tratamiento farmacológico, mientras que el 44% no recibió tratamiento farmacológico. El servicio que notificó un mayor número de RAMs fue Medicina interna y en su mayoría procedieron de hospitalización.

Miranda *et al.*<sup>21</sup>, detallan en su artículo de investigación “Identificación de reacciones adversas a los medicamentos en un hospital de segundo nivel de Ecuador”, que en el área de cirugía las RAMs se dieron en un 9,17%, seguido por el área de medicina interna 10,53%, las reacciones más frecuentes fueron mareo

58,75% en ambas áreas y náuseas 38,75%, las enfermedades gastrointestinales fueron reconocidas como el diagnóstico más frecuente de reacciones adversas a medicamentos en el hospital generados efectos indeseados como apendicitis aguda 25,96%, coledoclitiasis 31,25%. Los medicamentos implicados metformina 35,35% en cirugía y tramadol 37,5% en medicina interna. Según su relación de causalidad encontraron en mayor porcentaje a las reacciones posibles y según nivel de gravedad las leves como las más frecuentes.

Deza y Saldaña<sup>22</sup>, señalan en su investigación "Incidencia de reacciones adversas medicamentosas en el Departamento de Medicina en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara", que del total de muestra analizada 343,65 casos presentaron al menos una RAM, obteniendo una incidencia del 11,95% y como grupo predominante el 68,29% fue del género masculino, de los cuales el 39,02% mayores de 64 años. El principal grupo terapéutico implicado fue antiinflamatorios de uso sistémico 58,46%, seguido del grupo del tracto alimentario y metabólico 12,31%, el principal órgano y sistema comprometido el gastrointestinal 26,15%, seguido de los trastornos en el sistema hepático y biliar 24,62% al evaluar con el algoritmo de causalidad se supo que el 44,62% fueron probables, mientras que de acuerdo a la gravedad un 63,08% resultaron ser leves, finalmente las RAMs tipo A resultaron ser predominantes en un 84,62%.

Martínez y Pérez<sup>23</sup>, describen en su investigación sobre "Reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en una clínica privada de Lima, durante el periodo 2020 - 2022", que del 99,3% de pacientes que presentaron RAM el 56,4% fueron de causa probables, 21,3% definidas y 19,5% posibles, las reacciones de tipo A en un mayor porcentaje 79,4%, tipo B 20,2%. El 40,1% de hospitalizados fueron en gran parte pacientes de edades entre 30 a 59 años; asimismo con respecto al género el masculino resultó con un 54,9% como el género más afectado. La patología más resaltante fueron las patologías de sangre y de órganos hematopoyéticos 25,9%, seguido de síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio 13,8%, las neoplásicas 11,3%. Según la gravedad el 85,5% son moderados, el 8,9% considerado graves, los órganos y sistemas comprometidos fueron los de trastornos gastrointestinales con un 19,1%, seguido 15,6% de los trastornos de la sangre y del sistema linfático y el 11,7% refieren a los trastornos del sistema inmunológico, se determinaron 148 reacciones adversas diferentes la cual están distribuidos en los 282 pacientes,

siendo la más frecuente la pancitopenia presentado en 18 pacientes equivalente a un 6,4% del total de casos, le sigue la diarrea y la hiperglucemia en un 16%.

Quispe<sup>24</sup>, en su tesis “Evaluación de las reacciones adversas en pacientes geriátricos con polifarmacia en el servicio de medicina del Hospital de emergencias José Casimiro Ulloa, Lima, julio a diciembre - 2017”, muestra que del total el 18 (9,28%) tuvo presencia de una reacción adversa a medicamentos, las principales fueron náuseas - vómito (n=4), rash - erupción cutánea (n=3), náuseas (n=2) y bradicardia (n=2). Los principales órganos y sistemas comprometidos en la RAM fueron el sistema digestivo y metabólico 50%. El principal grupo farmacológico causante de RAM fueron los antibióticos 50%, entre ellos el carbapenem 33,3% y cefalosporinas 16,7%. Tras evaluar los criterios de relación de causalidad se identificaron las RAMs como posibles 61,1% y probables 38,9%, de intensidad leve 33,3% y moderado 66,7%.

Cubas<sup>25</sup>, en su tesis “Reacciones adversas medicamentosas en pacientes psiquiátricos hospitalizados en el Instituto de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi”, menciona que la incidencia de reacciones adversas se representó en un 93,5%, de ello 81 casos son del sexo femenino 37,9%, 133 (62,1%) para los varones, el grupo etario de mayor incidencia fueron aquellos de entre 25-39 años de edad con un 104 (48,6%), seguido de 18-24 años y 40-64 años de edad con 25,7% para cada caso. Entre los diagnósticos más frecuentes se tuvo que la esquizofrenia paranoide representa el 135 (63,1%), adicciones con 28 (13,1%) y trastornos depresivos 23 (10,7%) y trastorno bipolar 23 (10,7%). Entre los psicofármacos el que más prevalencia tuvo fue los antipsicóticos atípicos 147 (68,7%), antipsicóticos típicos 37 (17,3%), entre los medicamentos implicados esta la quetiapina 46 (21,5%), seguido de la risperidona 2mg con 45 casos 21,0%. En conclusión, se tiene que la incidencia del estudio fue de 93 por cada 100,000 pacientes.

## **2.1. Redacción del marco teórico**

### **2.1.1. Farmacovigilancia**

Definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “La sabiduría y el conocimiento relacionado con el descubrimiento, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con estos” ampliado para incluir remedios a base de hierbas, medicinas complementarias, hemoderivados y productos biológicos,

vacunas y dispositivos médicos, sesgo médico, delitos relacionados con las drogas, falta de eficacia entre otros. Se refiere principalmente a los efectos no deseados o reacciones adversas a medicamentos (RAM) causados por productos farmacéuticos con el fin de identificar y evaluar riesgos previamente desconocidos o cambios en los riesgos ya conocidos así como realizar cuantos estudios se consideren necesarios, es la actividad de salud pública responsable de recopilar, elaborar y, en su caso, procesar la información de sospechas de efectos adversos, reacciones a medicamentos cuando ya han sido comercializados.<sup>26-28</sup>

La DIGEMID en el año 1999 crea el Sistema Peruano de Farmacovigilancia con Resolución Directoral N°354-99-DG-DIGEMID y como centro piloto el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud, es así que a partir de entonces se fortalece la necesidad de brindar atención farmacéutica de calidad considerando el bienestar del paciente. Desde entonces la preocupación por mejorar creando leyes como la Ley General de Salud N°26842, Resolución Directoral N°354-99-DG-DIGEMID, Resolución Ministerial N°546-2011-MINSA, y el Decreto Supremo 016-2011-MINSA. quienes respaldan la creación, desarrollo, regulación, y participación de todas unidades ejecutoras para implementar el sistema de farmacovigilancia tanto en las instituciones públicas como privadas, comprometiéndose obligatoriamente la participación de todos los profesionales involucrados en el área salud.<sup>1</sup>

Para desarrollar actividades que involucren recolectar información sobre las reacciones adversas tenemos.<sup>29</sup>

- Sistema de notificaciones espontáneas, orientado a la identificación y análisis del medicamento implicado como sospechoso de producir una reacción adversa medicamentosa, para lo cual se requiere de la participación de profesionales del área salud, para su valoración y su posterior envío al Centro Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.
- Sistema de vigilancia intensiva, que busca recolectar información bajo dos formas, una centrado en el medicamento y otra centrados en el paciente.
- Estudios epidemiológicos, cuyo fin es comprobar una hipótesis para lo cual realizan estudios de cohorte, estudios de casos y control, ensayos clínicos controlados, estudios morbilidad, monitorización intensiva a pacientes hospitalizados.

### 2.1.2. Sistema de notificación espontánea

Es un enfoque de la farmacovigilancia que se basa en la notificación por parte de profesionales sanitarios de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, drogodependencia, abuso y uso indebido de medicamentos.<sup>15</sup>

Consiste en informar sobre una sospecha de RAM al Centro Nacional de Farmacovigilancia o responsable de farmacovigilancia, preferentemente a través de un formulario de notificación específico, que puede ser en papel o electrónico, estos formularios se evalúan, codifican y agregan a una base de datos nacional de la cual luego se extraen y envían al Centro de monitoreo de Uppsala (UMC).<sup>4</sup>

Los sistemas de farmacovigilancia permiten en determinadas situaciones inmovilizar un lote de un fármaco, cambiar la categoría farmacológica de un medicamento por otra en donde es más efectivo su uso, retirar del mercado un medicamento al estar involucrado como responsable de una gran cantidad de reacciones adversas que involucren un riesgo latente para los consumidores, sugerir un cambio en la formulación del medicamento, completar estudios epidemiológicos de medicamentos y generar señales de alerta sobre el comportamiento de estos en la población.<sup>4</sup>

**Tabla 1.** Ventajas y limitaciones del sistema de notificación espontánea

<b>Ventajas</b>	<b>Limitaciones</b>
Método sencillo y práctico	Infra notificación. Baja sensibilidad
Involucra a toda la población	No admite cuantificar incidencias
Engloba a todos los medicamentos desde su salida al mercado	La tasa de notificación es variable
Rapidez en la detección	Difícil localizar las reacciones adversas de aparición postergada
No interfiere en los hábitos de prescripción	Sesgo de selección. Medicamentos nuevos
Permite detectar reacciones con poca frecuencia	

Fuente: World Health Organization.<sup>27</sup>

### 2.1.3. Reacción adversa a medicamentos (RAM)

La OMS define la RAM como “Reacción indeseable y no intencionada que ocurre después de la administración de un medicamento, en la dosis comúnmente utilizada en humanos, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar una función biológica”, esta definición sugiere una conexión causal entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción.<sup>26,30</sup>

La Food and Drug Administration (FDA), precisa al término “Efecto adverso”, como cualquier episodio médico desfavorable relacionada con el uso de un

medicamento en seres humanos, ya sea que se considera o no relacionado con los medicamentos.<sup>31</sup>

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) detalla Reacción Adversa como “cualquier reacción perjudicial no intencionada que surge tras la utilización de un medicamento o producto farmacéutico en la especie humana para profilaxis, diagnóstico o tratamiento, y que además podría modificar funciones fisiológicas”.<sup>32</sup>

## **Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)**

### **1. Clasificación Anatómico, Terapéutico y Química (ATC)**

La Clasificación Anatómico, Terapéutico y Químico (ATC) por sus siglas en inglés se inició en Noruega para cuantificar el consumo de medicamentos, relacionado con una unidad de medida llamada Dosis Diaria Definida (DDD) para estudios que involucren fármacos. En el año 1981, la OMS recomendó el sistema ATC/DDD como estándar internacional para investigaciones en los que requieran medicamentos con el objeto de mejorar el uso adecuado de medicamento.<sup>23</sup>

En el sistema de clasificación ATC, las sustancias activas se prefieren las Denominaciones Comunes Internacionales (DCI) y su clasificación es jerárquica. El sistema tiene catorce grupos anatómicos/farmacológicos principales. Cada grupo se fractura en dos pudiendo ser grupos farmacológicos o terapéuticos. Los subgrupos químicos, farmacológicos o terapéuticos conforman los niveles 3 y 4 mientras que el quinto nivel es químico. Los niveles 2,3 y 4 se utilizan para identificar subgrupos farmacológicos, esto cuando se considere el más apropiado que los subgrupos terapéuticos o químicos

**Tabla 2.** Ejemplo de Clasificación Anatómico, Terapéutico y Química (ATC) de la metformina.

<b>Código ATC</b>	<b>Clasificación ATC</b>
<b>A</b>	Tracto alimentario y metabolismo (Grupo principal anatómico)
<b>A10</b>	Fármacos utilizados en diabetes (Subgrupo terapéutico)
<b>A10B</b>	Medicamentos para reducir la glucosa en sangre, excl. Insulinas (Subgrupo farmacológico)
<b>A10BA</b>	Biguanidas (Subgrupo químico)
<b>A10BA02</b>	Metformina (Nivel químico)

Fuente: elaborado por Martínez y Pérez.<sup>23</sup>

Por tal sentido, en el sistema ATC, todas las preparaciones de metformina simple reciben el código A10BA02.

**Tabla 3.** Clasificación Anatómico, Terapéutico y Química (ATC) de grupos de órganos y sistemas.

<b>Grupo</b>	<b>Órganos y sistemas (inglés)</b>	<b>Órganos y sistemas (español)</b>
<b>A</b>	Alimentary tract and Metabolism	Sistema digestivo y metabólico
<b>B</b>	Blood and blood forming organs	Sangre y órganos hematopoyéticos
<b>C</b>	Cardiovascular system	Sistema cardiovascular
<b>D</b>	Dermatologicals	Dermatológicos
<b>G</b>	Genito urinary system and sex hormones	Sistema genitourinario y hormonas sexuales
<b>H</b>	Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins	Preparados hormonales sistémicos excl. Hormonas sexuales e insulinas)
<b>J</b>	Antiinfectives for systemic use	Antiinfecciosos para uso sistémico
<b>L</b>	Antineoplastic and inmunomodulating agents	Agentes antineoplásicos e inumomodulares
<b>M</b>	Musculo-Skeletal system	Sistema musculo esqueléticos
<b>N</b>	Nervous system	Sistema nervioso
<b>P</b>	Antiparasitic products	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes
<b>R</b>	Respiratory system	Sistema respiratorio
<b>S</b>	Sensory organs	Órganos de los sentidos
<b>V</b>	Various	Varios

Fuente: elaborado por Martínez y Pérez <sup>23</sup>

## **2. Clasificación y mecanismos de producción de las reacciones adversas a medicamentos**

Las sospechas de RAM se pueden clasificar atendiendo a diferentes aspectos:

### **A. Clasificación según Rawlins, Thompson y otros autores.<sup>29</sup>**

**RAM tipo A (aumentado)** Efectos dependientes de la dosis: son aquellos que se amplifican o mejoran cuando un medicamento se administra en los niveles recomendados. Pueden ser provocados por un efecto secundario, una interacción fármaco - fármaco, un impacto citotóxico, una extensión de un efecto farmacológico provocado por una sobredosis relativa, o pueden ser provocados por un cambio en la medicación, un cambio en la farmacocinética o farmacodinamia. Los efectos secundarios de los medicamentos dependen de la dosis en el 75% de los casos

**RAM tipo B (extraño)** No dependen de la dosis: son respuestas inusuales que no se explican por los efectos farmacológicos de un medicamento cuando se toma en la dosis recomendada. Mas del 25% de los pacientes experimentan estas reacciones, que se provocan más por la vulnerabilidad del paciente. Son efectos que no dependen de la dosis, como la condición del paciente, la intolerancia, las alergias o idiosincrasias típicamente impredecible y difícil de prevenir.

Las RAM de tipo B, pueden depender de la inmunología o no del paciente y solo aparece en un pequeño porcentaje de pacientes con factores de riesgo conocidos o sospechosos. Las erupciones, la anafilaxia, las vasculitis, la lesión orgánica inflamatoria y los trastornos autoinmunes extremadamente específicos son solo algunos ejemplos de reacciones inmunológicas. Un pequeño grupo de pacientes predispuestos e intolerantes también tienen consecuencias no inmunológicas de tipo B, como las provocadas por un trastorno metabólico congénito, un déficit enzimático adquirido, una ruta metabólica alterada o la acumulación de un metabolito tóxico, como ejemplos, incluir isoniazida a la hepatitis y la anemia aplásica por cloranfenicol.

**RAM Tipo C (crónico)** se relacionan a circunstancias en las que el medicamento se usa y, con frecuencia por razones desconocidas, aumenta la aparición de una enfermedad "espontánea". Los impactos de Tipo C pueden ser peligrosas y frecuentes (incluyen tumores malignos) y tener efectos notorios en la salud pública. Los efectos de Tipo C que pueden ocurrir simultáneamente y con frecuencia están relacionados con los efectos persistentes y la prueba de una relación con la droga puede ser un desafío.

**RAM tipo D (demorado):** son casos particulares de poca frecuencia que aparecen posterior a la administración del medicamento. Las más significativas son la carcinogénesis y la teratogénesis pudiendo aparecer por mecanismos genotípicos e inmunológicos

**RAM tipo E (fin del tratamiento):** resulta como consecuencia de la supresión abrupta por el uso extendido de un medicamento (efecto rebote)

**RAM tipo F (distinto):** estas son reacciones adversas provocadas por productos químicos distintos del ingrediente activo del medicamento, como excipientes, impurezas o contaminantes).

## **B. Clasificación según gravedad de la RAM.<sup>20</sup>**

**Leve:** Reacción que se muestra con características y sintomatologías fácilmente tolerables. No requiere terapia u hospitalización prolongada y la sustancia farmacéutica puede o no ser discontinuada.

**Moderada:** Reacción que interrumpe la actividad sin poner en peligro directamente la vida del paciente. Se requiere de tratamiento y la sustancia farmacéutica que causa la respuesta adversa puede o no suspenderse.



**Grave:** Cualquier ocurrencia médica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un producto farmacéutico, que produzcan la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías o procesos malignos.

### **C. Clasificación de RAM según mecanismo de producción.**<sup>13</sup>

**Sobredosis relativa:** administrado el medicamento en las dosis prescritas, sus concentraciones plasmáticas son mayores a las típicas circunstancias, los mecanismos farmacocinéticos alterados están típicamente presentes. Ej.: la mayor incidencia de sordera entre pacientes con insuficiencia renal tratado con aminoglucósidos, en comparación con pacientes que tienen una función renal normal

**Efectos colaterales:** los efectos son un componente natural de la acción farmacológica de un fármaco, su aparición en un momento determinado de la aplicación los hace indeseables. Ej.: xerostomía (boca seca) causada por medicamentos anticolinérgicos.

**Efectos secundarios:** se producen como resultados de la actividad primaria pero no son un elemento intrínseco de la misma. Ej.: las tetraciclinas disminuyen la síntesis de proteínas bacterianas al inhibir la subunidad ribosomal 30S, como resultado de esta acción se produce un efecto bacteriostático que altera la flora intestinal normal, y como resultado de esta acción puede provocar disbacteriosis.

**Idiosincrasia:** respuesta poco usual que ciertas personas presentan frente a un medicamento en su primera administración. Está genéticamente predispuesto y muy relacionado con deficiencias enzimáticas. Ej.: el síndrome de Guillain Barré lo cual ocurre cuando el sistema de defensa del cuerpo ataca parte del sistema nervioso periférico por error, lo cual lleva a que se presente inflamación de los nervios provocando debilidad muscular o parálisis, entre otros síntomas.

**Hipersensibilidad:** reacción de tipo inmunológico, ocurre cuando un medicamento o uno de sus metabolitos desarrolla una naturaleza antigénica. Similar a la reacción de idiosincrasia, solo ciertos individuos experimentan reacciones de hipersensibilidad. Se requiere un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada), y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo

**Efecto tóxico:** cuando se administra una dosis alta de un medicamento, el efecto tóxico puede aparecer en los pacientes, dicho efecto no solo es producido por el mismo medicamento sino también por sus metabolitos; dependiendo de la dosificación, tiempo de exposición, de la vulnerabilidad del paciente y de ciertas enfermedades. Como por ejemplo nefrotoxicidad y ototoxicidad provocados por los aminoglucósidos.

**Efecto teratogénico:** debido a la administración de medicamentos durante el embarazo, se puede producir malformaciones o ciertas anomalías anatómicas y/o funciones en el feto y no siempre se manifiesta la alteración en el nacimiento, sino inclusive muchos años después. Durante el embarazo el periodo más riesgoso es el embrionario en comparación con los periodos avanzados. Los efectos nocivos para el feto ocurren cuando el medicamento rompe la barrera placentaria. La FDA ha dividido los medicamentos en cinco grupos clasificadas en categorías A, B, C, D y X

**Resistencia o inmunidad a medicamentos:** cuando ya no existe respuesta alguna al medicamento en cuestión se habla de resistencia o inmunidad, inclusive al uso de altas dosis no se produce ningún efecto dañino. Puede ser una manifestación congénita o adquirida

**Intolerancia:** reacción indeseable y extrema provocada incluso por una pequeña cantidad de medicamento se denomina hipersuceptibilidad es la respuesta no deseada y exagerada producida hasta con una mínima dosis de medicamento. Se piensa que su origen es genético, se tiene, la intolerancia al yodo y los analgésicos, como ejemplo

- **Reacción de Herxheimer:** se produce por el uso de antibióticos, los cuales provocan la muerte de una gran cantidad de microorganismos, esto puede llevar a la liberación de toxinas que causen efectos dañinos
- **Reacción acusada por la interacción fármaco - infección viral:** en aquellos pacientes enfermos con SIDA se produce una gran cantidad de reacciones adversas mayor a otra población, es así que este ha sido el detonante para plantear y explorar este nuevo mecanismo patogénico, uno de los ejemplos son las erupciones cutáneas por ampicilina en pacientes con mononucleosis infecciosa

- **Taquifilaxia:** disminución rápida de la sensibilidad de respuesta a un medicamento tras la administración repetida, ejemplo la efedrina como antiasmático.
- **Fenómeno de rebote:** referido a la retirada abrupta de un fármaco, y se manifiesta con sintomatologías más graves que los que experimentaba el paciente. Un ejemplo claro es la crisis hipertensiva provocada por la supresión brusca de antihipertensivos como el propranolol.

**D. Clasificación de la RAM relacionadas al compromiso de órganos y sistemas.**<sup>22</sup>

- Piel y anexos
- Sistema del musculo esquelético
- A nivel del sistema nervioso central y periférico.
- Alteraciones a nivel del sistema nervioso autónomo.
- Alteraciones visuales
- Alteraciones del oído, función auditiva y vestibular.
- Sistema gastrointestinal.
- Sistema hepático y biliar
- Alteraciones endocrinológicas.
- Alteraciones cardiovasculares
- Sistema respiratorio
- Alteraciones a nivel hematológico
- Sistema reproductor
- Sistema urinario

**2.1.4. Factores de riesgo para presentar RAM**

Cada individuo tiene una particularidad única y la presencia de RAM es inherente a cada persona, existe la probabilidad de padecer alguna reacción como factor de riesgo y entre estos tenemos.<sup>13</sup>

**a) Edad:** hay mayor predisposición en adultos mayores ya que en ellos la farmacocinética se ve un tanto alterada esto se podría dar en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. En los recién nacidos, la maduración de sistemas hepáticos es progresivo, siendo importante el proceso de glucoronización lo que implica que las sustancias que deberían circular conjugadas lo hacen de manera libre, lo cual puede desplazar a la bilirrubina de

su unión a proteínas plasmáticas causando ictericia. Además, que en los pequeños la permeabilidad en la barrera hematoencefálica es mayor, lo que permitiría que los medicamentos ingresen rápidamente al Sistema Nervioso Central, la excreción de los fármacos se podría ver afectado puesto que los riñones a esta edad son inmaduros lo que generaría que el medicamento circule por más tiempo.

**b) Sexo:** no es un factor determinante, pero estudios revelan que hay mayor incidencia en el sexo femenino.

**c) Patología asociada:** la existencia de una patología previa a la enfermedad actual podría modificar la respuesta a los medicamentos.

**d) Polimedicación** la asociación de fármacos podrían provocar un aumento significativo en la aparición de las RAM.

#### **2.1.5. Relación de causalidad**

Es la evaluación metódica de que la exposición al fármaco produzca efectos negativos; en otras palabras, establece la certeza de que una causa específica conducirá inevitablemente un resultado particular. Hay una variedad de modelos que ayudan a evaluar la causalidad de una RAM, estos se caracterizan por tener una variedad de cuestionarios cerrados, lo que permiten dar una respuesta dicotómica para determinar una relación causal, es decir establecen la asociación causal entre el (los) medicamento(s) y la RAM observada.<sup>13,24</sup>

##### **a) Evaluación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos según el algoritmo de Karch & Lasagna (modificado por Naranjo y col)**

Para la investigación se utilizó el algoritmo de Karch & Lasagna (modificado por Naranjo y col) aprobado por la OMS y el MINSA según RD: N°813-2000-DG-DIGEMID.<sup>22-24</sup>

Este algoritmo es usado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos de la DIGEMID y los Centros de Referencia Regionales en territorio nacional.<sup>23</sup>

Este algoritmo está basado en una serie de criterios de evaluación que involucra secuencia temporal, que valora el espacio transcurrido entre comienzo de la medicación y la primera demostración de la reacción, conocimiento previo, lo que se evidencia como un antecedente en la literatura médica o la descripción

farmacológica conocida del medicamento, el efecto de retirada del medicamento, la eventual reexposición al medicamento en cuestión y la posible presencia de causas alternas; asimismo puede contener un detalle adicional justificado en factores contribuyentes en la relación causal y exploraciones complementarias que conducen al descarte de diferentes causas no relacionadas con fármacos.<sup>13</sup>

b) **Categoría del algoritmo de causalidad.**<sup>33,34</sup>

Según el algoritmo de causalidad Karch y Lasagna (modificado por Naranjo y col) se otorgan valores y están clasificados en seis categorías que a continuación se detallan:

- **Definida:** reacción adversa que se manifiesta como un “evento clínico, incluidos los cambios en las pruebas de laboratorio que se manifiesta con una secuencia de tiempo plausible relacionada con el suministro de fármacos y no tener relación con la enfermedad concurrente o por otros medicamentos”. La respuesta a la retirada del medicamento debe ser clínicamente plausible. El incidente debe ser convincente desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico y si es necesario se utilizará un método de reexposición concluyente.
- **Probable:** reacción adversa que se presenta como “acontecimiento clínico, incluido las variaciones en los resultados de laboratorio que se muestran con una sucesión cronológica razonable respecto al suministro del medicamento, de escasa posibilidad que se le atribuya a la enfermedad presente o a otros productos farmacéuticos o sustancias, y que al retiro del medicamento hay una respuesta clínicamente evidente. No se necesita tener información sobre una reexposición para asignar esta definición.
- **Posible:** reacción adversa que se muestra como “evento clínico, incluido los cambios en las pruebas de laboratorio que se manifiestan con una secuencia temporal razonable en relación a la administración del producto farmacéutico, como también puede ser explicado por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias presentes en el paciente. La información en cuanto al retiro del medicamento puede estar ausente o no estar clara.
- **Condiciona:** reacción adversa que se presenta como “evento clínico, incluyendo las variaciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, para tal condición es imprescindible obtener más información

para poder realizar un análisis apropiado, o en la cual los datos adicionales están bajo evaluación.

**Tabla 4.** Puntuaciones asignadas a las categorías del algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores.

<b>Categoría del algoritmo</b>	<b>Puntajes</b>
Definida	$\geq 8$
Probable	6-7
Posible	4-5
Condicional	1-3
Improbable	$\leq 0$
No clasificada	Faltan datos

Fuente: elaborado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas<sup>35</sup>

### III. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. Tipo, nivel y diseño de investigación

##### 3.1.1. Tipo de investigación

Básica

##### 3.1.2. Nivel de investigación

Cuantitativo no experimental, transversal, retrospectivo y correlacional

##### 3.1.3. Diseño de investigación

Estudio de evaluación: G → C

**G: grupo de estudio:** se refiere a las fichas de notificaciones espontáneas emitidas a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019.

**C: correlacional:** establecer relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos sobre la notificación espontánea.

#### 3.2. Población, muestra y unidad de análisis

##### 3.2.1. Población

Constituido por todas las fichas de notificaciones espontáneas que fueron emitidas por establecimientos públicos y privados a la Dirección Regional de Medicamentos Insumos y Drogas (DIREMID) Ayacucho en el periodo de enero - agosto del 2019 teniendo como tamaño de población 180 fichas espontáneas

##### Criterios de inclusión

- Ficha de notificación espontánea correctamente llenados.

- Ficha de notificación espontánea recogidos durante el periodo de estudio

#### **Criterios de exclusión**

- Fichas de notificación espontánea admitidos fuera del periodo de estudio.
- Fichas de notificación espontánea que muestren omisión de datos en los campos requeridos.

#### **3.2.2. Muestra**

123 fichas de notificaciones espontaneas admitidas en la DIREMID durante el periodo de enero - agosto de 2019.

#### **Tipo de muestreo**

Probabilístico, muestreo aleatorio simple (MAS).

#### **Cálculo de la muestra**

Para determinar tamaño de muestra, se utilizó la fórmula de muestreo, conociendo el tamaño de la población, resultando el tamaño de muestra 123 fichas de notificaciones espontáneas.

$$n = \frac{N \times Z^2 \times p \times q}{e^2 (N - 1) + Z^2 \times p \times q}$$

#### **Donde:**

N: Tamaño de la población: 180

Z: Valor proporcionado a la distribución normal para un nivel de confianza del 95% (1,96)

p: Probabilidad de éxito 0,5

q: Probabilidad de fracaso 0,5

e: Error máximo permisible 5% equivalente a 0,05

#### **Reemplazando en la fórmula:**

$$n = \frac{180 \times (1,96)^2 \times (0,5) \times (0,5)}{(0,05)^2 (180 - 1) + (1,96)^2 \times (0,5) \times (0,5)}$$

$n = 123$  notificaciones espontáneas

#### **3.2.3. Unidad de análisis**

Una ficha de notificación espontánea.



### **3.3. Técnica, instrumento y procedimiento de recolección de datos**

#### **3.3.1. Técnica**

Se utilizó la técnica de análisis documental para la recolección de información secundaria.

#### **3.3.2. Instrumento**

El instrumento utilizado fue la ficha de recolección de datos (Anexo 6).

#### **3.3.3. Procedimiento de recolección de datos**

A continuación, se detallan los procedimientos realizados para la recolección de datos:

- Previamente se solicitaron los permisos correspondientes al área de farmacovigilancia y tecnovigilancia de la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIREMID), Ayacucho para acceder a la información de las fichas de notificaciones espontáneas y sus respectivas evaluaciones de causalidad que el equipo de farmacovigilancia de la DIRESA realizó previamente utilizando el algoritmo de decisión de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores quienes además identificaron las RAMs mediante el programa Meddra, Drug Interaction Checker, Medscape, Micromedex e iDoctus.
- Se recabaron, seleccionaron y organizaron las fichas de notificaciones espontáneas admitidas durante el periodo en estudio, para lo cual se consideró solo aquellas admitidas según criterios de exclusión e inclusión.
- Los datos se obtuvieron utilizando el formato de recolección de datos previamente diseñada considerando lo establecido por el algoritmo de decisión de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), tales como las características sociodemográficas, diagnóstico del paciente, manifestaciones clínicas de la RAM en órganos y sistemas, fármacos implicados en la RAMs según clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC), características de las RAM: según dosis, vía de administración, gravedad, categorías del algoritmo y desenlace, asimismo los de criterios de evaluación del algoritmo.
- Todos los datos se codificaron de modo anonimizado en el programa Excel para luego ser analizados según los objetivos del estudio.

### 3.4. Confiabilidad y validación

Se diseñó la ficha de recolección de datos el cual se sometió a pruebas de confiabilidad y validación.

#### Confiabilidad

La confiabilidad de un instrumento de medición cuya aplicación repetida al mismo humano u objeto proporciona los mismos resultados.<sup>36</sup> Para establecer confiabilidad del instrumento utilizado (ficha de recolección de datos) se hizo una prueba piloto y la confiabilidad se halló mediante la fórmula de kuder Richardson, con el que se obtuvo un resultado de 0,96 indicando que la confiabilidad es muy alta (Anexo 5)

Cálculo de la confiabilidad por piloto con la fórmula 20 de K de Richardson

$$Kr_{20} = \left( \frac{k}{k-1} \right) \left( \frac{\sum p \cdot q}{\sigma^2} \right)$$

#### Donde:

$Kr_{20}$  = Coeficiente de confiabilidad Kuder Richardson

K = Número de ítems

p = Proporción respuestas correctas

q = Proporción de respuestas incorrectas

$\sigma^2$  = Varianza al cuadrado de los porcentajes de la prueba

Este coeficiente puede obtener valores que van de 0 a 1, cuanto mayor sea el valor, mayor será la validez de contenido del instrumento.

#### Validación

Referido al grado en que un instrumento mide las variables que busca medir y conduce a conclusiones válidas.<sup>36</sup> La validación del contenido del instrumento de recolección de datos se hizo mediante juicio de tres expertos, el cual considera 7 dominios: suficiencia, pertinencia, claridad, vigencia, objetividad, consistencia y congruencia y se obtuvo un valor de coeficiente de V de Aiken de 0,88 considerado como validez buena (Anexo 3)

#### Cálculo del coeficiente de validez de V de Aiken

Cuya fórmula es la siguiente:

$$V = \frac{S}{(n(c-1))}$$

**Donde:**

V= Coeficiente de validación V de Aiken

S= la sumatoria de si

sí = valor ajustado por el juez i

n= número de jueces = 3 jueces

c= número de valores de la escala de valoración

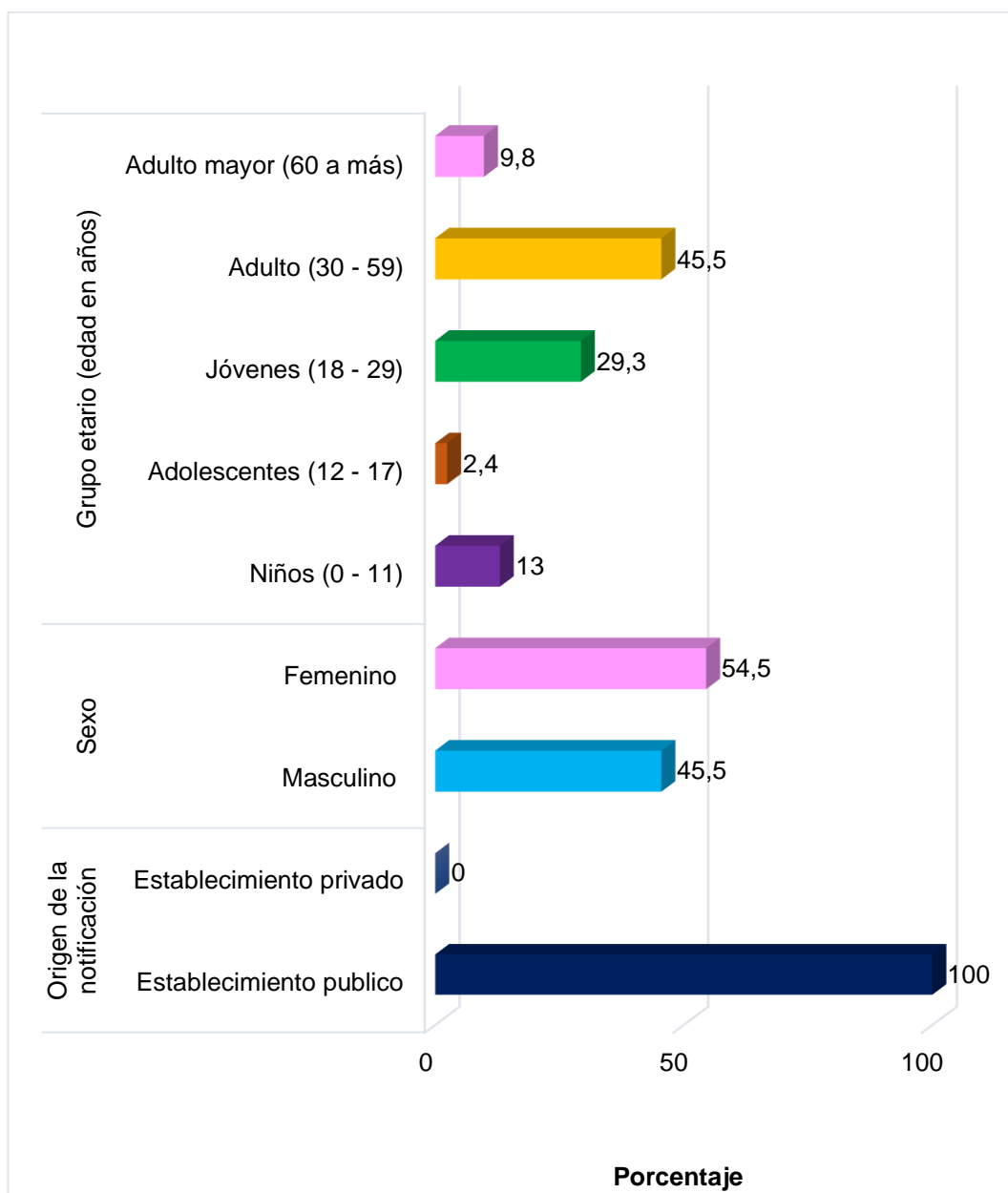
Este coeficiente puede tener valores que van de 0 a 1, cuanto mayor sea el valor mayor será la validez del contenido.

**3.5. Procesamiento, análisis e interpretación de datos**

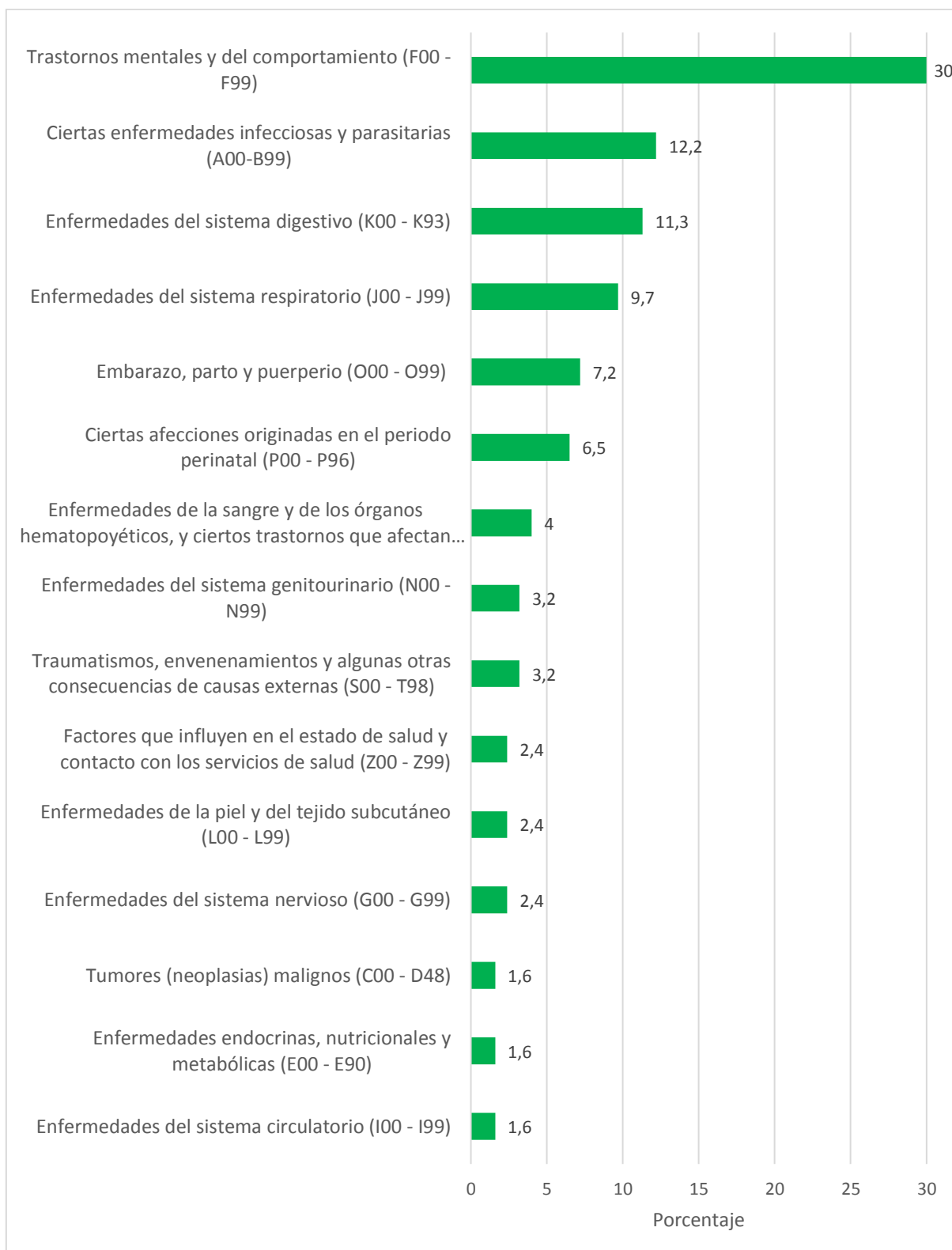
Toda la información fue analizada por el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 26.0, Microsoft Office y Excel 2016, evaluándose la correlación de las variables a través del coeficiente de Rho de Spearman (para datos cualitativos ordinales y cuantitativos) y Chi<sup>2</sup> (para dos variables cualitativas) con un nivel de confianza del 95% y un margen de error aceptable del 5%, los resultados se expresaron como promedio de la correlación existente entre la variable 1 y 2.

#### **IV. RESULTADOS**

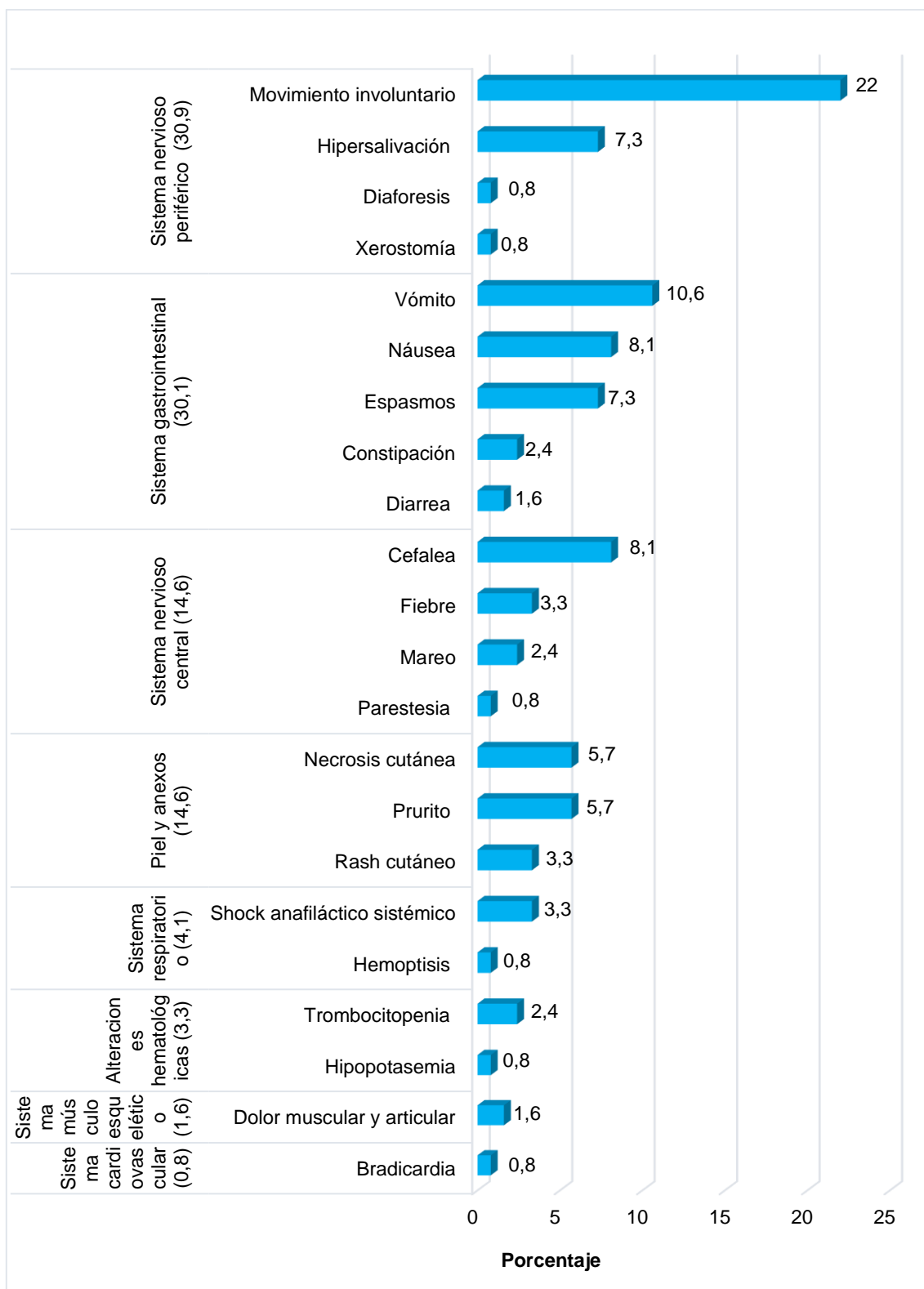
**Resultados descriptivos:**



**Figura 1.** Características sociodemográficas de pacientes con notificación espontánea referidos a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019



**Figura 2.** Diagnósticos según Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE - 10) de pacientes con notificación espontánea referidos a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019

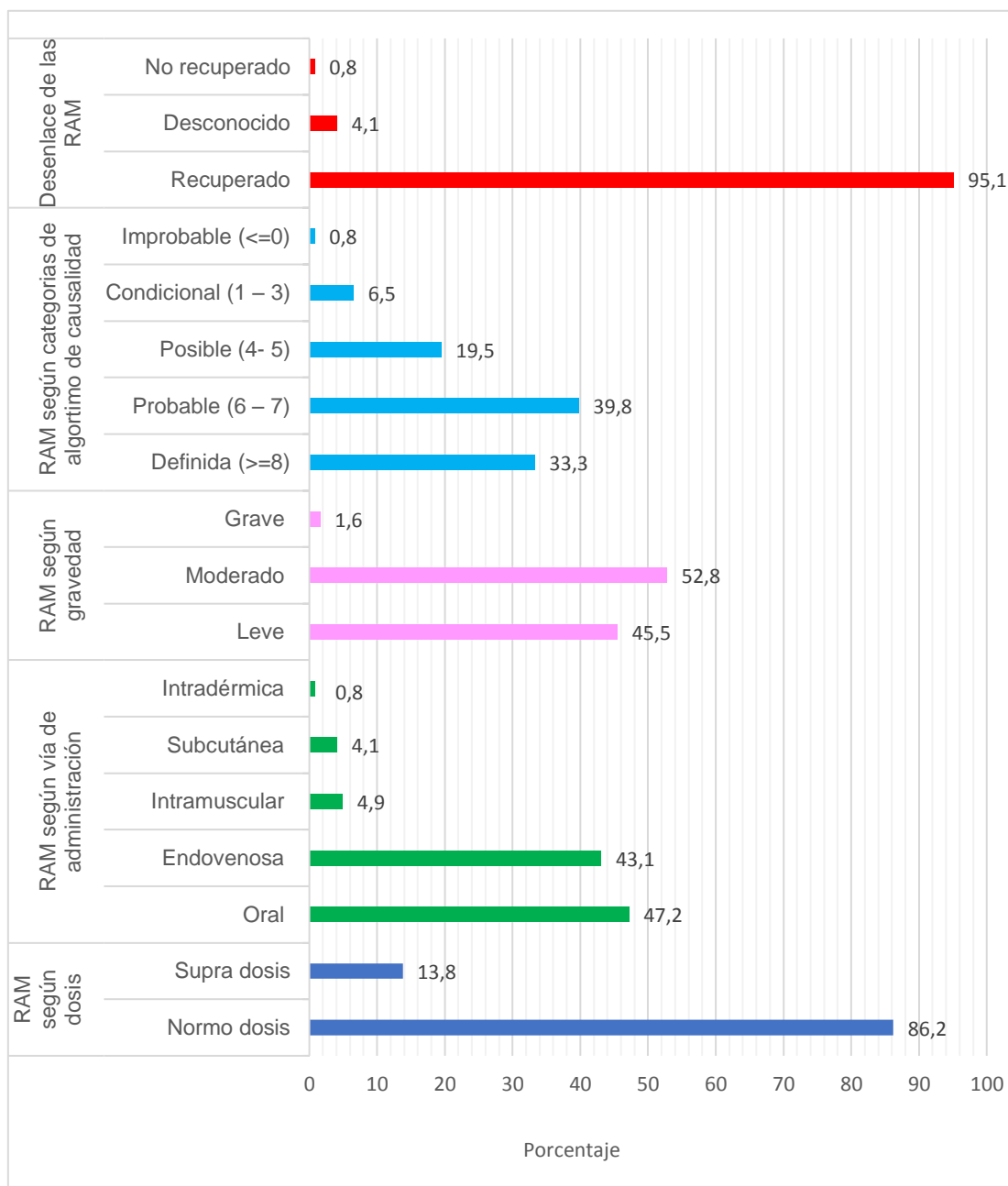


**Figura 3.** Manifestaciones clínicas según órganos y sistemas de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de pacientes con notificación espontánea remitida a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019



**Figura 4.** Fármacos por grupo terapéutico y su clasificación Anatómico, Terapéutico y Química (ATC), implicados en las reacciones adversas a medicamentos de pacientes con notificación espontánea remitida a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019



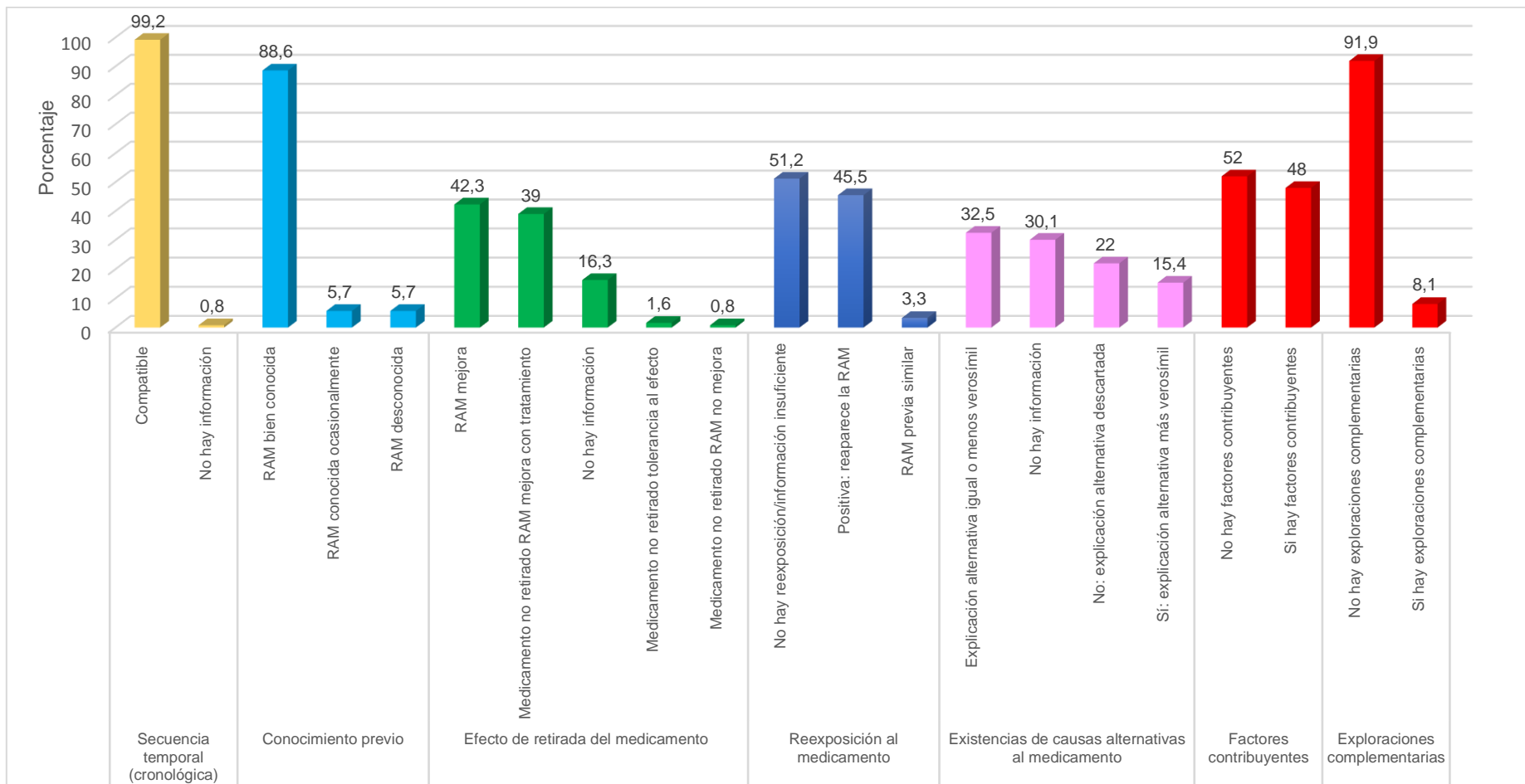


**Figura 5.** Características de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de pacientes con notificaciones espontáneas admitidas en la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019

**Tabla 5.** Fármacos implicados y reacciones adversas a medicamentosa de pacientes con notificación espontánea remitida a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019.

<b>Fármacos implicados</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>n (%) 123 (100%)</b>
<b>Antiinfecciosos</b>		
<b>Lincosamida</b>		
Clindamicina	Trombocitopenia, vómito	3 (2,4)
<b>Cefalosporinas</b>		
Cefalexina	Shock anafiláctico sistémico	1 (0,8)
Ceftriaxona	Prurito, vómito, shock anafiláctico sistémico	3 (2,4)
Cefotaxima	Rash cutáneo, necrosis cutánea	2 (1,6)
<b>Macrólidos</b>		
Claritromicina	Nausea, espasmos, trombocitopenia	3 (2,4)
Azitromicina	Espasmos	1 (0,8)
<b>Penicilinas</b>		
Penicilina G sódica	Prurito	1 (0,8)
Ampicilina	Rash cutáneo, prurito	2 (1,6)
<b>Fluoroquinolonas</b>		
Ciprofloxacino	Nausea, dolor muscular y articular	2 (1,6)
<b>Antibacteriano glicopéptidico</b>		
Vancomicina	Rash cutáneo, prurito	2 (1,6)
<b>Derivado de imidazol</b>		
Metronidazol	Movimiento involuntario	1 (0,8)
<b>Antihelmínticos</b>		
Praziquantel	Nausea, cefalea, espasmos, diaforesis	6 (4,9)
<b>Antiprotozoarios</b>		
Estibogluconato sódico	Fiebre, prurito	2 (1,6)
<b>Antivirales para uso sistémico</b>		
Lamivudina	Fiebre,	1 (0,8)
Tenofovir	Fiebre, prurito	2 (1,6)
Efavirenz	Prurito	1 (0,8)
Aciclovir	Nausea	1 (0,8)
<b>Antimicobacterianos</b>		
Isoniazida	Espasmos	1 (0,8)
Etambutol	Fiebre	1 (0,8)
<b>Medicamentos psicoterapéuticos</b>		
<b>Psicolépticos</b>		
Risperidona	Movimiento involuntario, hipersalivación	16 (13,0)
Flufenazina	Movimiento involuntario, hipersalivación	6 (4,9)
Clorpromazina	Movimiento involuntario, vómito,	3 (2,4)
Haloperidol	Espasmos	1 (0,8)
<b>Psicoanalépticos</b>		
Sertralina	Movimiento involuntario	1 (0,8)
<b>Medicamentos para el dolor y cuidados paliativos (AINEs)</b>		
Tramadol	Nausea, cefalea, parestesia, mareo, vómito	11 (8,9)
Metamizol	Cefalea, rash cutáneo, vómito	4 (3,3)
Paracetamol	Shock anafiláctico sistémico	1 (0,8)
Codeína fosfato	Bradicardia	1 (0,8)
Diclofenaco	Movimiento involuntario, shock anafiláctico sistémico	2 (1,6)
Ketoprofeno	Nausea, espasmos, vómito	5 (4,1)
Naproxeno	Hemoptisis	1 (0,8)
<b>Antiepilépticos/Anticonvulsivantes</b>		
<b>Antiepilépticos</b>		
Clonazepam	Movimiento involuntario, hipersalivación	8 (6,5)

Carbamazepina	Movimiento involuntario	1 (0,8)
<b>Medicamentos gastrointestinales</b>		
<b>Medicamentos para trastorno relacionados con ácido</b>		
Omeprazol	Cefalea, constipación	5 (4,1)
Ranitidina	Xerostomía	1 (0,8)
<b>Fármacos para los trastornos gastrointestinales funcionales</b>		
Metoclopramida	Diarrea	1 (0,8)
<b>Medicamentos cardiovasculares</b>		
<b>Agentes modificadores de lípidos</b>		
Atorvastatina	Dolor muscular y articular	1 (0,8)
<b>Terapia cardíaca</b>		
Dopamina	Necrosis cutánea	1 (0,8)
Dobutamina	Necrosis cutánea	1 (0,8)
<b>Bloqueadores de canales de calcio</b>		
Nifedipino	Cefalea,	1 (0,8)
Amlodipino	Trombocitopenia	1 (0,8)
<b>Vitaminas y minerales</b>		
<b>Suplementos minerales</b>		
Gluconato de calcio	Cefalea, necrosis cutánea	5 (4,1)
<b>Medicamentos que afectan la sangre</b>		
<b>Antihemorrágico</b>		
Acido tranexámico	Nausea, vómito	2 (1,6)
<b>Antianémicos</b>		
Sulfato ferroso	Diarrea, vómito	2 (1,6)
<b>Antialérgicos y medicamentos utilizados en anafilaxia</b>		
<b>Corticosteroides</b>		
Dexametasona	Espasmos	1 (0,8)
<b>Medicamentos diuréticos</b>		
Furosemida	Hipopotasemia	1 (0,8)
<b>Medicamentos que actúan en las vías respiratorias</b>		
<b>Drogas para enfermedades obstructivas de las vías aéreas</b>		
Beclometasona	Espasmos	1 (0,8)
<b>Antineoplásicos, inmunosupresores e inmunomoduladores</b>		
<b>Agentes antineoplásicos</b>		
Ciclofosfamida	Mareo	1 (0,8)
<b>Inhibidores de la colinesterasa y relajantes</b>		
<b>Relajantes musculares</b>		
Orfenadrina citrato	Mareo	1 (0,8)



**Figura 6.** Criterios de evaluación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos según género de pacientes con notificación espontánea remitidas a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019.

\* Algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Colaboradores

## Resultados inferenciales

**Tabla 6.** Relación de causalidad de las categorías del algoritmo y la manifestación clínica de la RAM en órganos y sistemas de pacientes con notificación espontánea remitidas a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019

Manifestaciones clínicas	Categorías de causalidad de la RAM					Total n (%) 123 %	Cociente de Rho Spearman	p-valor
	Definida (≥8) n(%)	Probable (6-7) n(%)	Posible (4-5) n(%)	Condicional (1-3) n(%)	Improbable (≤0) n(%)			
<b>Manifestaciones clínicas en órganos y sistemas</b>							0,119	0,189
<b>Piel y anexos</b>	5 (4,1)	9 (7,3)	2 (1,6)	2 (1,6)	0 (0,0)	18 (14,6)		
Rash cutáneo	1 (0,8)	3 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,3)		
Necrosis cutánea	2 (1,6)	4 (3,3)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	7 (5,7)		
Prurito	2 (1,6)	2 (1,6)	2 (1,6)	1 (0,8)	0 (0,0)	7 (5,7)		
<b>Sistema de músculo esquelético</b>	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)		
Dolor muscular y articular	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)		
<b>Sistema nervioso central</b>	6 (4,9)	7 (5,7)	4 (3,3)	1 (0,8)	0 (0,0)	18 (14,6)		
Cefaléa	3 (2,4)	2 (1,6)	4 (3,3)	1 (0,8)	0 (0,0)	10 (8,1)		
Fiebre	2 (1,6)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,3)		
Mareo	1 (0,8)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,4)		
Parestesia	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)		
<b>Sistema nervioso periférico</b>	18 (14,6)	12 (9,8)	6 (4,9)	2 (1,6)	0 (0,0)	38 (30,9)		
Movimiento involuntario	13 (10,6)	10 (8,1)	3 (2,4)	1 (0,8)	0 (0,0)	27 (22,0)		
Hipersalivación	4 (3,3)	2 (1,6)	2 (1,6)	1 (0,8)	0 (0,0)	9 (7,3)		
Xerostomía	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)		
Diaforesis	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)		
<b>Sistema gastrointestinal</b>	9 (7,3)	15 (12,2)	10 (8,1)	3 (2,4)	0 (0,0)	37 (30,1)		
Náusea	3 (2,4)	3 (2,4)	3 (2,4)	1 (0,8)	0 (0,0)	10 (8,1)		
Espasmos	2 (1,6)	4 (3,3)	2 (1,6)	1 (0,8)	0 (0,0)	9 (7,3)		
Constipación	0 (0,0)	2 (1,6)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,4)		
Diarrea	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)		
Vómitos	4 (3,3)	4 (3,3)	4 (3,3)	1 (0,8)	0 (0,0)	13 (10,6)		

<b>Alteraciones cardiovasculares</b>	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Bradicardia	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Alteraciones hematológicas</b>	1 (0,8)	3 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,3)
Hipopotasemia	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Trombocitopenia	1 (0,8)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,4)
<b>Sistema respiratorio</b>	0 (0,0)	2 (1,6)	2 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,8)	5 (4,1)
Shock anafiláctico sistémico	0 (0,0)	1 (0,8)	2 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,8)	4 (3,3)
Hemoptisis	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)

\* Algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Colaboradores

**Tabla 7.** Relación de causalidad de las categorías del algoritmo y el fármaco implicado en la RAM, según grupo terapéutico y clasificación Anatómico, Terapéutico y Químico (ATC) en pacientes con notificación espontánea, admitidas en la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero – agosto de 2019.

Fármacos implicados	Categorías de causalidad de la RAM					Total n (%) 123 %	Cociente de Rho Spearman	p-valor
	Definida	Probable	Posible	Condicional	Improbable			
	(>=8) n(%)	(6-7) n(%)	(4-5) n(%)	(1-3) n(%)	(<=0) n(%)			
<b>Fármaco según grupo terapéutico + clasificación ATC</b>							0,179	0,048
<b>Antiinfecciosos</b>	13 (10,6)	11 (8,9)	8 (6,5)	3 (2,4)	1 (0,8)	36 (29,3)		
Clindamicina	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,4)		
Cefalexina	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)		
Ceftriaxona	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,4)		
Cefotaxima	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)		
Claritromicina	0 (0,0)	1 (0,8)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,4)		
Azitromicina	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)		
Penicilina G sódica	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)		
Ampicilina	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)		
Ciprofloxacino	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)		
Vancomicina	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)		
Metronidazol	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)		
Praziquantel	3 (2,4)	0 (0,0)	1 (0,8)	2 (1,6)	0 (0,0)	6 (4,9)		
Estibogluconato sódico	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,6)		
Lamivudina	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)		
Tenofovir	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)		
Efavirenz	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)		
Aciclovir	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)		
Isoniazida	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)		
Etambutol	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)		
<b>Medicamentos psicoterapéuticos</b>	14 (11,4)	8 (6,5)	3 (2,4)	2 (1,6)	0 (0,0)	27 (22,0)		
Risperidona	6 (4,9)	7 (5,7)	3 (2,4)	1 (0,8)	0 (0,0)	17 (13,8)		
Flufenazina	5 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	6 (4,9)		
Clorpromazina	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)		

Haloperidol	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Sertralina	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Medicamentos para el dolor y cuidados paliativos</b>	<b>9 (7,3)</b>	<b>8 (6,5)</b>	<b>7 (5,7)</b>	<b>1 (0,8)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>25 (20,3)</b>
Tramadol	6 (4,9)	6 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (9,8)
Metamizol	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	4 (3,3)
Paracetamol	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Codeína fosfato	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Diclofenaco	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Ketoprofeno	1 (0,8)	0 (0,0)	3 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,3)
Naproxeno	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Antiepilépticos/Anticonvulsivantes</b>	<b>3 (2,4)</b>	<b>4 (3,3)</b>	<b>2 (1,6)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>9 (7,3)</b>
Clonazepam	3 (2,4)	3 (2,4)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (6,5)
Carbamazepina	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Medicamentos gastrointestinales</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>4 (3,3)</b>	<b>3 (2,4)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>7 (5,7)</b>
Omeprazol	0 (0,0)	3 (2,4)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,1)
Ranitidina	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Metoclopramida	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Medicamentos cardiovasculares</b>	<b>1 (0,8)</b>	<b>2 (1,6)</b>	<b>1 (0,8)</b>	<b>1 (0,8)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>5 (4,1)</b>
Atorvastatina	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Dopamina	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)
Dobutamina	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)
Nifedipino	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Amlodipino	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Vitaminas y minerales</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>5 (4,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>5 (4,1)</b>
Gluconato de calcio	0 (0,0)	5 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,1)
<b>Medicamentos que afectan la sangre</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>4 (3,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>4 (3,3)</b>
Acido tranexámico	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)
Sulfato ferroso	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)
<b>Antialérgicos y medicamentos utilizados en anafilaxia</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (0,8)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1(0,8)</b>
Dexametasona	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Medicamentos diuréticos</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (0,8)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (0,8)</b>
Furosemida	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)



<b>Medicamentos que actúan en las vías respiratorias</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)
Beclometasona	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Antineoplásicos, inmunosupresores e inmunomoduladores</b>	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Ciclofosfamida	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Inhibidores de la colinesterasa y relajantes</b>	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Orfenadrina citrato	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)

\* Algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Colaboradores

## V. DISCUSIÓN

Las RAMs severas son responsables de muertes y hospitalizaciones en todo el mundo, para revertir el daño provocado en los sobrevivientes el estado debe incrementar considerablemente los costos de los recursos en salud pública y sumando a esto la pérdida de productividad del paciente afecta la canasta familiar. Todos los medicamentos tienen riesgo potencial de producir RAM y es importante monitorizarlos, en particular a los medicamentos innovadores por su reciente ingreso al mercado requiere de vigilancia más intensiva.<sup>2,27,28,37</sup>

Se evaluó la relación de causalidad de las RAMs con la manifestación clínica y los fármacos implicados en 123 fichas de pacientes con notificación espontánea a la DIREMID Ayacucho. La investigación muestra las características sociodemográficas de los pacientes del cual se destaca que el grupo de mujeres 67 (54,5%), adultos 56 (45,5%) y jóvenes 36 (29,3%) fueron los más afectados; cabe destacar que todos los reportes provinieron de entidades públicas (figura 1 y tabla 8 del anexo 10), resultado preocupante que evidencia la nula participación de los establecimientos privados en el reporte de las RAM que contribuye a la infranotificación de los mismos, tal cual lo reporta Botero *et al.*<sup>9</sup> quien además menciona que las principales limitaciones en el reporte de las RAMs son la cultura organizacional, el temor a la sanción o por falta de hábito. Del mismo modo, Pino *et al.*<sup>38</sup> afirma que el desconocimiento de informar las RAM por parte del paciente contribuye al subregistro de las RAM.

Similar a los resultados de este estudio el trabajo de Frías<sup>20</sup> también coincide que el grupo de las mujeres 62% fue el más más afectado por las RAM, mientras que para Martínez *et al.*<sup>23</sup> fue el sexo masculino en un 54,9%; pero en base a diversos

estudios las mujeres tienen mayor tendencia a desarrollar una RAM que podría explicarse a su anatomía, características fisiológicas, índice de masa corporal (IMC), peso, metabolismo hepático y función renal; agregando a lo anterior un mayor consumo de medicamentos y los cambios hormonales en el climaterio.<sup>23,39</sup>

Para Cruz *et al.*<sup>14</sup> la frecuencia más alta de RAM se dio en adulto joven 17 (32,7%) y adulto 16 (31,7%), similar a la investigación de Santos *et al.*<sup>19</sup> quien reportó que el 56,9% ocurrió en los adultos entre 18 y 59 años, en concreto, la presente investigación corrobora a los trabajos precedentes que informaron que los adultos y jóvenes estuvieron más afectados por las RAM. Investigaciones recientes corroboran que los adultos mayores son más proclives a sufrir alguna RAM debido a cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos ligados con el envejecimiento<sup>40</sup>. Sumando a esto las variaciones en la distribución del fármaco debido a los cambios en la composición corporal, disminución del metabolismo hepático y renal además de sufrir en su mayoría enfermedades crónicas, mismos que son tratados con más medicamentos pudiendo interactuar entre ellos y con las enfermedades.<sup>13,41</sup> Los resultados discordantes conseguidos en el presente trabajo, podrían imputarse a que tanto pacientes como el mismo personal de salud pueden confundir las manifestaciones clínicas, que inician tras la administración del medicamento, con los signos y síntomas de las enfermedades asociadas al envejecimiento, es decir que podría estarse generando subregistro de notificaciones de RAM a estas edades.<sup>42</sup>

En la figura 2 y tabla 9 del anexo 11 se muestra que el diagnóstico más frecuente en las notificaciones espontáneas fueron los trastornos mentales y del comportamiento 37 (30,0%) tal como la esquizofrenia paranoide con 33 (26,8%), seguido por afecciones originadas en el periodo perinatal como sepsis neonatal 8 (6,5%) y de las enfermedades infecciosas y parasitaria como neurocisticercosis 6 (4,9%); los resultados de esta investigación se asemejan a lo encontrado por Cubas<sup>25</sup>, quien reportó que el diagnóstico más frecuente fueron esquizofrenia paranoide 135 (63,1%), seguido de adicciones 28 (13,1%), trastornos bipolares y depresivos 2 (10,7%) trabajo realizado en un hospital de Salud Mental. Resultado diferente al de Miranda *et al.*<sup>43</sup> donde afirma que los diagnósticos de mayor repetición fueron apendicitis aguda 25,96% y colelitiasis 31,25%.

En la figura 3 y tabla 10 del anexo 12 se muestran las manifestaciones clínicas de la RAM según órganos y sistemas; destacando el sistema nervioso periférico 38 (30,9%) principalmente con movimientos involuntarios 27 (22,0%) e hipersalivación 9 (7,3%); seguido del sistema gastrointestinal 37 (30,1%) con vómito 13 (10,6%) y el sistema nervioso central 18 (14,6%) con cefalea 10 (8,1%); semejante a lo reportado por Rosli *et al.*<sup>11</sup> que coincide en informar que el sistema nervioso central y periférico 11,2% fueron los más afectados por las RAM; del mismo modo Cabanillas<sup>16</sup> refiere al sistema gastrointestinal 28,0% y sistema nervioso central 14,2% como los órganos de mayor afectación. Martínez *et al.*<sup>23</sup> también informó a los trastornos gastrointestinales 19,1% seguido de los trastornos de sangre y del sistema linfático 15,6%.

En la figura 4 y tabla 11 del anexo 13 se muestran a los fármacos implicados en las RAMs, los cuales se reportan por grupo terapéutico y su clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC); identificando principalmente a los antiinfecciosos 36 (29,3%), seguido por los medicamentos psicoterapéuticos 27 (22,0%) y los AINEs 25 (20,3) como los grupos terapéuticos de mayor implicancia en las RAMs señalando directamente al praziquantel 6 (4,9%), la risperidona 17 (13,8%), y el tramadol 12 (9,8%) como los fármacos responsables de provocar las reacciones adversas indeseadas de mayor reporte en las notificaciones espontáneas, estos resultados coinciden con la tesis de Dávila *et al.*<sup>1</sup> donde informa que los medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico 21,43% estuvieron involucrados en las RAMs; mientras que Cubas<sup>25</sup> también reportó a los medicamentos antipsicóticos 86% y Correo *et al.*<sup>7</sup> a los medicamentos relacionados con el sistema nervioso del 28,9% como la carbamazepina 6,7%.

En la figura 5 se destaca las características de las RAMs ocasionadas por medicamentos en su mayoría a normodosis 106 (86,2%), por vía oral 58 (47,2%) y endovenosa 53 (43,1%). Considerando que las RAMs pueden ocurrir por diversos factores principalmente debido a cambios en las dosis éstas deben vigilarse exhaustivamente para evitar interacciones farmacológicas ya sea por sinergismo o antagonismo.<sup>21</sup> Del mismo modo las vías de administración contribuyen a la frecuencia de RAMs como se evidenció en la presente investigación y en el estudio de Rangel *et al.*<sup>12</sup> quien informó que el mayor porcentaje de utilización de medicamentos responsables de las RAMs fue para la

vía oral 49,44%, seguido de la vía endovenosa 24,72%; semejante al estudio de Esteban<sup>15</sup> donde menciona que la principal vía de administración fue la oral 58,52% y la intravenosa 31,85%. La vía intravenosa es la más peligrosa debido a que los medicamentos se absorben y distribuyen inmediatamente sus por lo que ante un evento de RAM son más difíciles de tratar, además podrían ocasionar extravasación, sepsis, embolias gaseosas o flebitis, a diferencia de la vía oral donde la absorción es más lenta.<sup>14,18</sup>

Así mismo, del total de notificaciones espontáneas resultaron ser en su mayoría de severidad moderada 65 (52,8%) y leve 56 (45,5%), según categoría de causalidad las RAMs resultaron ser probable 49 (39,8%) y definida 41 (33,3) (figura 5); estos resultados son semejantes a lo encontrado por Quispe<sup>24</sup> quien muestra que fueron de severidad moderada (66,7%) y leve (33,3%) muy contrario para Esteban *et al.*<sup>15</sup> donde el mayor porcentaje de casos fueron para las RAMs de tipo grave (81,2%). La severidad de la RAM representa una afectación en la salud y la vida del paciente ya que de resultar grave podría necesitar rehabilitación lo que generaría gastos no solo para el estado sino también para su familia.<sup>14</sup>

Respecto a las categorías de causalidad Ramírez<sup>17</sup> halló en su investigación una elevada frecuencia de probable 59% y definida 35,9% algo similar para Santa Cruz<sup>18</sup> donde menciona como probable 70,0%, posible 26,4% y definida 2,9%. Entre las otras coincidencias tenemos a Dávila *et al.*<sup>1</sup> y Kyonen *et al.*<sup>10</sup>, cuyo resultado de la evaluación fue probable en un 55,36% y 9,2% respectivamente. En adición Quispe<sup>24</sup> posible 61,1% y probable 38,9%. Sin embargo, Botero<sup>9</sup> y Kyonen<sup>10</sup> mencionan que los criterios para la evaluación podrían variar según los responsables en realizar la evaluación pudiendo generar sesgos en los resultados. En cuanto al desenlace de la RAM, el 117 (95,1%) de los pacientes tuvieron una recuperación favorable, frente a un 5 (4,1%) de casos de los que se desconocen; los términos usados en otras investigaciones para definir desenlace no concuerdan al nuestro ya que en su mayoría las clasifican como graves, no graves; otros la señalan como serio y no serio; para nuestro caso el desenlace se categoriza como recuperado, desconocido y no recuperado, en ese sentido para Cruz *et al.*<sup>14</sup> el desenlace muestra que el 6% es para los casos graves y el 94% no graves.

En la tabla 5 se muestra a los fármacos implicados y las reacciones adversas a medicamentos más frecuentes en las notificaciones espontáneas, siendo así se tuvo a los movimientos involuntarios e hipersalivación como las RAMs de mayor reporte provocados en 30 pacientes, implicando en su mayoría a los medicamentos psicodélicos como la: risperidona 16 (13,0%) y la flufenazina 6 (4,9%), mientras que para los antiepilépticos estuvieron el clonazepam 8 (6,5%). Otro fármaco responsable del mayor número de notificaciones fueron los AINEs dentro de ello el tramadol 11 (8,9%) provocando en los pacientes efectos indeseados como náusea, cefalea, parestesia, mareo y vómito en 11 pacientes. Este resultado se diferencia de Ramírez<sup>17</sup> ya que las RAM de mayor reporte fueron para prurito, rash, dispepsia y eritema nodoso. Por otra parte, Miranda *et al.*<sup>21</sup> mencionan que las reacciones de mayor incidencia incluyeron mareos 58,75% y náuseas 38,75%.

En la figura 6 y tabla 12 del anexo 14 se muestra a los criterios de evaluación de causalidad de las reacciones adversas medicamentosas, bajo ese contexto tenemos: secuencia temporal, compatible 122 (99,2%), lo indica que hubo relación cronológica entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción; conocimiento previo, la RAM fue bien conocida 109 (88,6%) lo que indica que la RAM ya está descrito en las diferentes bibliografías; efecto de retirada del medicamento, la RAM mejoró en un 52 (42,3%); para el criterio de reexposición al medicamento, no hubo reexposición 63 (51,2%); en tanto que para existencia de causas alternativas, la explicación alternativa fue igual o menos verosímil 40 (32,5%) lo que quiere decir que existió una posible relación causal de la reacción con la patología del paciente presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre la reacción y el medicamento; factores contribuyentes, no hubo factores contribuyentes 64 (52,0%) mismo para exploraciones complementarias 113 (91,9%) lo que indica que no hubo exámenes de valores séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc. Resultados compatibles al trabajo de Quispe<sup>24</sup> cuya investigación detalla: secuencia temporal, compatibles 18 (100%); conocimiento previo, RAM bien conocidas 14 (77,8%); efecto de retiro del medicamento, la RAM mejoró 6 (33,3%); según reexposición al medicamento, Negativa: no aparece la RAM 10 (55,55%); existencia de causas alternativas explicación alternativa igual o menos verosímil

14 (77,8%); factores contribuyentes, si hay factores que contribuyen en la RAM 12 (66,7%); exploraciones complementarias, no hay o se desconocen 10 (55,6%).

En la tabla 6 y anexo 15 muestran la relación de causalidad de las categorías del algoritmo y la manifestación clínica de la RAM en órganos y sistemas en la prueba de correlación Rho de Spearman el  $p$  - valor calculado fue de 0,189 valor superior a 0,05 ( $0,05 < 0,189$ ) por lo que se rechaza la hipótesis alterna y acepta la hipótesis nula, referido a que no existe relación de causalidad de las reacciones adversa a medicamentos con las manifestaciones clínicas en pacientes con notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho durante el periodo en estudio.

En tabla 7 y anexo 15 se puede visualizar la relación de causalidad entre las categorías del algoritmo y el fármaco implicado en la RAM por grupo terapéutico y Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC) donde el  $p$  - valor calculado fue de 0,048 valor menor a 0,05 ( $0,048 < 0,05$ ), por lo que se rechaza la hipótesis nula y acepta la hipótesis alterna, referido a que existe relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con los fármacos implicados en pacientes con notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho. El coeficiente Rho de Spearman es de 0,179 lo que indica que la relación entre las variables es directa y su grado muy bajo.

## VI. CONCLUSIONES

1. Se determinó la relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con las manifestaciones clínicas y los fármacos implicados en pacientes con notificación espontánea admitidas en la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho. La correlación Rho de Spearman halló que existe relación positiva directa y su grado de relación baja
2. Las principales manifestaciones clínicas de las RAMs se presentaron en mujeres y en mayor frecuencia en adultos, entre los diagnósticos se resaltan los trastornos mentales como la esquizofrenia paranoide, sepsis neonatal y neurocisticercosis, el sistema nervioso periférico seguido del sistema gastrointestinal son los órganos y sistemas de mayor afectación, los signos y síntomas más comunes fueron movimiento involuntario, hipersalivación, vómito cefalea y náusea. No se encontró relación de causalidad con el coeficiente de correlación de Spearman.
3. De los fármacos implicados en las RAMs se destacan a los antiinfecciosos, psicoterapéuticos y los AINEs como los grupos terapéuticos de mayor reporte, en cuanto a los fármacos el praziquantel, la risperidona y el tramadol fueron los más señalados a normo dosis, la vía más utilizada fue la vía oral. En su mayoría las RAM fueron de severidad moderada, de categoría probable y definida con desenlace recuperado y la correlación de Spearman halló que existe relación positiva directa muy baja entre las reacciones adversas a medicamentos y los fármacos implicados en pacientes con notificación espontánea admitidas en la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho.



## **VII. RECOMENDACIONES**

### **A la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga**

- A la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, formar e incentivar en los estudiantes el espíritu en investigación científica, para cuando egresados sean generadores de cambios y promotores de soluciones ante cualquier necesidad en beneficio de la sociedad.

### **A la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas**

- Difundir la farmacovigilancia activa promoviendo charlas informativas, capacitaciones permanentes a los profesionales involucrados del área salud, lo que permitirá detectar a tiempo la presencia de eventos adversos en su campo laboral y su consecuente reporte para centralizar la información.
- Hasta la fecha las notificaciones espontáneas suelen ser manuales lo que dificulta el monitoreo permanente, por consecuente se recomienda implementar un canal virtual que esté vinculado directamente al área de farmacovigilancia, lo que facilitaría tomar acciones inmediatas, para su análisis, evaluación y posterior reporte al centro Internacional de Uppsala
- Optimizar la labor del Químico Farmacéutico en los establecimientos de salud pública, implementando un espacio exclusivo de farmacovigilancia clínica para hacer seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes hospitalizados, lo que permitiría detectar oportunamente eventos adversos, prevenir y/o evitar prolongar del tiempo de hospitalización de estos pacientes.

- Promover y difundir charlas informativas sobre farmacovigilancia y uso racional de medicamentos en los usuarios de los establecimientos de salud privados con el fin de formar en los pacientes el hábito de reportar ante la presencia de alguna reacción adversa.

#### **A la facultad de Ciencias de la Salud**

- Incorporar en su malla curricular el curso de farmacovigilancia y tecnovigilancia a fin de proporcionar información completa y actualizada para formar profesionales conocedores desde su formación para posterior aplicación en el ejercicio de su profesión.
- Promover investigaciones de tipo correlacional de causalidad con carácter objetivo lo que permitiría incrementar políticas de salud pública, a fin de contribuir con la sociedad con información relevante para la toma de decisiones.

#### **A la escuela de Farmacia y Bioquímica**

- Promover y coordinar acciones de farmacovigilancia, en las que se involucren nuestras autoridades, docentes y estudiantes para concientizar a la población sobre el uso racional de los medicamentos y las consecuencias de la automedicación, mediante charlas informativas y permanentes con enfoque visual ante la sociedad.
- Una de las dificultades en esta investigación se debió a que se trabajó con varios grupos terapéuticos por lo que se recomienda para futuros trabajos, abarcar grupos terapéuticos más concretos de mayor notificación, para que los resultados sean más determinantes.
- Profundizar estudios de reacciones adversas provocadas por los medicamentos psicoterapéuticos ya que como resultado de esta investigación se halló a la risperidona como responsable de provocar efectos indeseados como movimiento involuntario, RAM poco o nada conocida hasta el momento.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dávila C, Estrada R. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en la división de medicina del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú «Luis N. Sáenz» [Internet] [Tesis pregrado]. [Lima - Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2014 [citado 1 de junio de 2023]. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/3622>
2. Serna A. Evolución de la farmacovigilancia: análisis de los resultados sobre el conocimiento de farmacovigilancia entre profesionales sanitarios y pacientes [Internet] [Tesis doctoral]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2020 [citado 4 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://docta.ucm.es/rest/api/core/bitstreams/a7e8c2fb-92f5-4d97-b207-4127999e0add/content>
3. Ribeiro A, Fontes F, Nuno J, Fernández S, Brito D. Intervenciones educativas para incrementar la farmacovigilancia en una unidad de salud de familia. Acta Med Perú [Internet]. 20 de septiembre de 2022 [citado 4 de octubre de 2023];39(3):318-20. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8675392>
4. Gil P, Menco A, Manrique R. La farmacovigilancia: Aspectos generales y metodológicos [Internet] [Tesis de Maestría]. [Medellín]: Universidad de Medellín; 2008 [citado 4 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://repository.ces.edu.co/bitstream/handle/10946/1774/La\\_farmacovigilancia\\_aspectos\\_generales\\_metodologicos.pdf;jsessionid=1B8FD3F1BA4D9A0F7892BA449A87D08B?sequence=2](https://repository.ces.edu.co/bitstream/handle/10946/1774/La_farmacovigilancia_aspectos_generales_metodologicos.pdf;jsessionid=1B8FD3F1BA4D9A0F7892BA449A87D08B?sequence=2)
5. Arroyo D y Castro HF. Caracterización de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) observadas en una institución asistencial de III nivel de complejidad. Cienc innov salud [Internet]. 1 de julio de 2015 [citado 23 de mayo de 2023];3(2):11-6. Disponible en: <https://revistas.unisimon.edu.co/index.php/innovacionsalud/article/view/90/2766>
6. Herrera R, Alesso CL. Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos [Internet]. 1.ª ed. Herrera Comoglio R, Alesso L, editores. Córdoba: 2012; 2012 [citado 4 de octubre de 2023]. 48-56 p. Disponible en: <https://who-umc.org/>

7. Mejía N, Álvarez A, Solís Z, Matos E, Zegarra E, Del Águila S. Reacciones Adversas a Medicamentos reportadas como resultado de la implementación de Atención Farmacéutica en la Farmacia Institucional DIGEMID -Ministerio de Salud de Perú. *Pharm Care Esp* [Internet]. 2016 [citado 4 de octubre de 2023];18(2):67-74. Disponible en: <https://www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/311/244>
8. Rodríguez Y, Ale Diego, Saromo V, Lazarte A, Gálvez E, Pecho G, et al. Conocimientos, actitudes y prácticas de farmacovigilancia en el contexto de la Covid-19 en profesionales de la salud del seguro del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2022 [citado 4 de octubre de 2023];39(1):91-7. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342022000100091&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342022000100091&script=sci_abstract)
9. Botero J, Restrepo A. Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos reportadas al programa de Farmacovigilancia de un hospital de alta complejidad y factores asociados con su evitabilidad. *Medicina UPB* [Internet]. 2013 [citado 27 de septiembre de 2023];32(2):129-37. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1590/159032387003.pdf>
10. Kyonen, Isabel, Lagos, Vargas. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). 2003 - 2009. *Rev Med* [Internet]. 2015 [citado 29 de mayo de 2023]; 143:880-6. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v143n7/art09.pdf>
11. Rosli R, Chiau Ming L, Abd Aziz N, Mansor Manan M. A Retrospective Analysis of Spontaneous Adverse Drug Reactions Reports Relating to Paediatric Patients. *Reserarch article PLoS ONE* [Internet]. 2016 [citado 29 de mayo de 2023];11(6):1-18. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0155385>
12. Rangel C, Rojas S, López M, Caviedes G. Prevalencia y factores asociados a la presencia de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes tratados por medicina interna en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. *Rev Méd Risaralda* [Internet]. 2016 [citado 27 de septiembre de 2023];22(2):87-90. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v22n2/v22n2a05.pdf>

13. Medina J, Ruiz del Águila C. Evaluación de la relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos sobre la notificación espontaneas de establecimientos de salud a DIREMID Loreto, enero - diciembre 2014 [Internet] [Tesis pregrado]. [Nina Rumi - Perú]: Universidad Nacional de la Amazonia Peruana; 2016 [citado 30 de mayo de 2023]. Disponible en: [file:///C:/Users/hp/Documents/Jennifer\\_Tesis\\_Titulo\\_2016.pdf](file:///C:/Users/hp/Documents/Jennifer_Tesis_Titulo_2016.pdf)
14. Cruz E, Castillo M, Molina P, Pascual L, Molina G, Soto A, et al. Caracterización de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en un hospital de Xalapa, Veracruz. Rev Mexicana de Ciencias Farmacéuticas [Internet]. 2017 [citado 18 de septiembre de 2023];48(4):71-7. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57956617008>
15. Esteban J, Navarro C, Gonzáles F, Lanuza J, Montesa C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. Rev Esp Salud Pública [Internet]. 22 de diciembre de 2017 [citado 4 de junio de 2023]; 91:1-17. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/resp/v91/1135-5727-resp-91-e201712050.pdf>
16. Cabanillas Y. Polifarmacia y reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el Hospital Militar Central. Periodo 2015 - 2016. [Internet] [Tesis pregrado]. [Lima - Perú]: Universidad Inca Garcilaso de la Vega; 2017 [citado 4 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2258/TESIS%20YE SSENIA%20LUZ%20CABANILLAS%20MEJ%c3%8dA.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
17. Ramírez T. Notificaciones de reacciones adversas a medicamentos del Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2018 - 2019 [Internet] [Tesis de Maestría]. [Lima - Perú]: Universidad Norbert Wiener; 2018 [citado 19 de septiembre de 2023]. Disponible en: [https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/3741/T061\\_28311147\\_S.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/3741/T061_28311147_S.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
18. Santa Cruz Olivos J, Galarza Quintana A. Incidencias de reacciones adversas a medicamentos en pacientes atendidos en la clínica internacional sede Lima. 2014-2016 [Internet] [Tesis]. [Lima - Perú]: Universidad Norbert Wiener; 2018

- [citado 19 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/2410/TESIS%20Santa%20Juan%20-%20Galarza%20Alex.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
19. Santos L, Jiménez G, Alfonso I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. Rev Cub Salud Publica [Internet]. 2018 [citado 30 de mayo de 2023];44(1):71-85. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
  20. Frías B. Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos reportadas en una institución pública de Lima, periodo julio 2016 - junio 2019 [Internet] [Tesis de Maestría]. [Lima - Perú]: Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga; 2019 [citado 1 de junio de 2023]. Disponible en: [https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/11396/Frias\\_tb.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/11396/Frias_tb.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  21. Miranda A, Tualombo F, Yanchatuña V, Aguagallo C. Identificación de reacciones adversas a los medicamentos en un Hospital de segundo nivel de Ecuador. Revista Cubana de Farmacia [Internet]. 2021;53(4). Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/490/385>
  22. Deza H, Saldaña M. Incidencia de reacciones adversas medicamentosas en el Departamento de Medicina en el Centro Médico Naval «Cirujano Mayor Santiago Távara» [Internet] [Tesis pregrado]. [Lima Perú]: Universidad Nacional San Marcos; 2021 [citado 1 de junio de 2023]. Disponible en: [https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/16950/Deza\\_qh.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/16950/Deza_qh.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  23. Martínez R, Pérez S. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados en una clínica privada, Lima, durante el periodo 2020 - 2021. Lima 2022 [Internet] [Tesis pregrado]. [Lima - Perú]: Universidad Privada Norbert Wiener; 2022 [citado 2 de junio de 2023]. Disponible en: [https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/7587/T061\\_76539374\\_77903246\\_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/7587/T061_76539374_77903246_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  24. Quispe R. Evaluación de las reacciones adversas en pacientes geriátricos con polifarmacia en el servicio de medicina del Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa, Lima, julio a diciembre -2017 [Internet] [Tesis de Maestría]. [Lima

- Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2022 [citado 1 de junio de 2023]. Disponible en: [https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/19047/Quispe\\_mr.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/19047/Quispe_mr.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
25. Cubas Segura GM. «Reacciones adversas medicamentosas en pacientes psiquiátricos hospitalizados en el Instituto de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi» [Internet] [Tesis de Maestría]. [Lima - Perú]: Universidad Norbert Wiener; 2022 [citado 19 de septiembre de 2023]. Disponible en: [https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/9192/T061\\_08535216\\_S.pdf?sequence=11&isAllowed=y](https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/9192/T061_08535216_S.pdf?sequence=11&isAllowed=y)
26. Pérez A, Sorto J. Propuesta de procedimientos de capacitación para la promoción de la notificación espontánea de sospecha de reacciones adversas a los medicamentos para el Centro Nacional de Farmacovigilancia de El Salvador [Internet] [Tesis pregrado]. [San Salvador - Centro América]: Universidad de El Salvador; 2018 [citado 31 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/16328/1/16103728.pdf>
27. World Health Organization, Collaborating Centre for International Drug Monitoring. The importance of pharmacovigilance: Safety monitoring of medicinal products. [Internet]. Suecia. Uppsala Monitoring Centre; 2002 [citado 31 de mayo de 2023]. 48 p. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42493/a75646.pdf>
28. Hernández M, Juárez H. Farmacovigilancia en pediatría. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2010 [citado 31 de mayo de 2023];31(5):227-32. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423640325007>
29. Ludeña C. Incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia en pacientes con cáncer gastrointestinal hospitalizados en el servicio de oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, entre octubre 2013 y marzo del 2014 [Internet] [Tesis pregrado]. [Lima - Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016 [citado 1 de junio de 2023]. Disponible en: [https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/5022/Lude%c3%b1a\\_llc.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/5022/Lude%c3%b1a_llc.pdf?sequence=3&isAllowed=y)

30. Organización Mundial de la Salud. OMS. La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Rev Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2004 [citado 1 de junio de 2023];1-6. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68862>
31. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. [citado 4 de junio de 2023]. Disponible en: [https://www.fda.gov/search?s+=EFECTO+ADVERSO&sort\\_bef\\_combine=rel\\_DESC](https://www.fda.gov/search?s+=EFECTO+ADVERSO&sort_bef_combine=rel_DESC)
32. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas [Internet]. [citado 4 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/boletines/2023/boletin-diciembre-2022/>
33. Pachas J. Características de las reacciones adversas a medicamentos de pacientes del Hospital Hipólito Unanue - Lima, enero a diciembre 2018 [Internet] [Tesis de Maestría]. [Lima - Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2019 [citado 1 de junio de 2023]. Disponible en: [https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/11403/Pachas\\_cr.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/11403/Pachas_cr.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
34. Condori Y, Hernández D. «Calidad de las notificaciones de sospecha de RAMs reportadas por empresas farmacéuticas al centro nacional de farmacovigilancia y tecnovigilancia de la DIGEMID. Abril 2016 a marzo 2017» [Internet] [Tesis pregrado]. [Lima - Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018 [citado 30 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/8102/Condori\\_qy.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/8102/Condori_qy.pdf?sequence=3&isAllowed=y)
35. Dirección General de Medicamentos I y D. «Identificación y notificación de SRAM, ESAVI u otro problema relacionado con el uso de productos farmacéuticos». [Internet]. Lima - Perú; 2022 [citado 9 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/PortalWeb/Informativo/Farmacovigilancia/Informacion/Documento\\_Orientacion\\_SospechasRAM-V2.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/PortalWeb/Informativo/Farmacovigilancia/Informacion/Documento_Orientacion_SospechasRAM-V2.pdf)
36. Hernández Sampieri R, Mendoza Torres CP. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta [Internet]. 2018 [citado 7 de noviembre de



- 2023]. 323-324 p. Disponible en: [https://virtual.cuautitlan.unam.mx/rudics/wp-content/uploads/2019/02/RUDICSv9n18p92\\_95.pdf](https://virtual.cuautitlan.unam.mx/rudics/wp-content/uploads/2019/02/RUDICSv9n18p92_95.pdf)
37. Álvarez P. Decisiones en reacciones adversas a medicamentos, intoxicaciones y respuestas inesperadas de productos naturales como problemas de salud pública. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2007 [citado 4 de octubre de 2023];24(4). Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v24n4/a11v24n4.pdf>
38. Pino D, Amariles P. Propuesta de formato de reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos por pacientes ambulatorios en Colombia. Revista de la Universidad Industrial de Santander Salud [Internet]. 1 de julio de 2016 [citado 27 de septiembre de 2023];48(3):365-73. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3438/343855889005/html/>
39. Santos L, García A, Sánchez D, Laguardia D. Reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia en Matanzas, Cuba 2014 - 2018. revista cubana [Internet]. 2020 [citado 30 de mayo de 2023]; 20:49-56. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/4578/457868616006/457868616006.pdf>
40. Goodman & Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica 13ª Edición. Decimotercera. Goodman & Gilman, editor. Vol. 13. México: 2013; 2013. 56-60 p.
41. González M, Machado F, Casanova M, Machado F. Polifarmacia en adultos mayores del policlínico Hermanos Cruz. Septiembre-Diciembre [Internet]. 2019;15(3):329-37. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu>
42. Rúa M, De La Caridad L, De La Caridad S, Pupo Y. Reacciones adversas a los analgésicos no opioides notificadas en Las Tunas, 2017 hasta primer semestre de 2019. Revista electrónica Dr Zoilo E Marinello Vidarreta [Internet]. 2020 [citado 18 de septiembre de 2023];45(6). Disponible en: <http://revzoiломarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2490>
43. Miranda A, Amangandi F, Cunalata V, Toaquiza C. Identificación de reacciones adversas a los medicamentos en un Hospital de segundo nivel de Ecuador. Rev Cubana de Farmacia [Internet]. 2020 [citado 18 de septiembre de 2023];53(4):2-14. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/351105840\\_Identificacion\\_de\\_reacciones\\_adversas\\_a\\_los\\_medicamentos\\_en\\_un\\_Hospital\\_de\\_segundo\\_nivel\\_de\\_Ecuador](https://www.researchgate.net/publication/351105840_Identificacion_de_reacciones_adversas_a_los_medicamentos_en_un_Hospital_de_segundo_nivel_de_Ecuador)

## **IX. ANEXOS**

### Anexo 1. Operacionalización de variables

Variable 1	Definición Conceptual	Definición Operacional	Dimensión	Indicador	Codificador o valores finales	Tipo de Variable	Escala
Relación de causalidad	Es el análisis, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa <sup>27</sup> , el cual es realizado mediante el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Col, que es el más empleado para la decisión y evaluación de los efectos adversos a los medicamentos, se basa en asignar un puntaje cuyo total es un indicativo del grado de causalidad <sup>10</sup> .	Dato obtenido de las fichas de notificación espontánea al analizar con el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna.	Criterios de evaluación de causalidad de la RAM	Secuencia temporal (Cronología)	1= Compatible (+2) 2= Compatible pero no coherente (+1) 3= No hay información (0) 4= Incompatible (-1) 5= RAM aparecida por retirada del medicamento (+2)	Cuantitativo	Escala
				Conocimiento previo (Bibliografía)	1= RAM bien conocida (+2) 2= RAM conocida ocasionalmente (+1) 3= RAM desconocida (0) 4= Sin relación con el medicamento (-1)	Cuantitativo	Escala
				Efecto de retirada de medicamento	1= RAM mejora (+2) 4= RAM no mejora (-2) 3= Medicamento no retirado RAM mejora (+1) 4= Medicamento no retirado RAM no mejora (-2) 5= No hay información (0) 6= Muerte o efecto irreversible (0) 7= Medicamento no retirado tolerancia al efecto (+1) 8= Medicamento no retirado RAM mejora C/tratamiento (+1)	Cuantitativo	Escala
				Reexposición al medicamento	1= Positiva: reaparece RAM (+3) 2= Negativa: no aparece RAM (-1) 3= No hay reexposición/información (0) 4= RAM mortal e irreversible (0) 5= RAM previa similar (+1)	Cuantitativo	Escala
				Existencia de acusas alternativas al medicamento	1= Si: explicación alternativa más verosímil (-3) 2= Explicación alternativa igual o menos verosímil (-1) 3= No hay información -1() 4= No: explicación alternativa descartada (informa suficiente) (+1)	Cuantitativo	Escala
				Factores contribuyentes	1= Si hay factores contribuyentes: favorecen relación de causalidad (+1) 2= Si no hay factores contribuyentes (0)	Cuantitativo	Escala
				Exploraciones complementarias	1= Si hay exploraciones complementarias (+1) 2= No hay exploraciones complementarias (0)	Cuantitativo	Escala
			Categorías del algoritmo de causalidad de la RAM	Categorías	1=Definitiva (> = 8) 2=Probable (6 - 7) 3=Posible (4 - 5) 4= Condicional/no clasificada (1 - 3) 5= Improbable (< = 0)	Cualitativo	Ordinal

Variable 2	Definición Conceptual	Definición Operacional	Dimensión	Indicadores	Codificador o valores finales	Tipo de Variable	de	Escala
Reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico, o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas <sup>28</sup> .	Dato obtenido de las fichas de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (Hoja amarilla).	Manifestaciones clínicas de las RAM	RAM según órganos y sistemas	1= Sistema nervioso central y periférico 2= Sistema gastrointestinal 3= Piel y anexos 4= Sistema nervioso central 5= Sistema respiratorio. 6= Alteraciones hematológicas. 7= Sistema de musculo esquelético 8= Alteraciones cardiovasculares. 9= Alteraciones visuales 10= Oído, función auditiva y vestibular. 11= Sistema hepático y biliar. 12= Alteraciones endocrinológicas. 13= Sistema reproductor. 14= Sistema urinario	Cualitativo		Nominal
				RAM según gravedad	1=Leve 2=Moderado 3=Grave	Cualitativo		Ordinal
				Desenlace de las RAM	1= Recuperado 2= Recuperado con secuela 3= No recuperado 4= Mortal	Cualitativo		nominal
			Medicamentos implicados en las RAM	Clasificación según ATC de los medicamentos	1= Antiinfecciosos 2= Medicamentos psicoterapéuticos 3= Medicamentos para el dolor y cuidados paliativos 4= Antiepilépticos/Anticonvulsivantes 5= Medicamentos gastrointestinales 6= Agentes modificadores de lípidos 7= Vitaminas y minerales 8= Medicamentos que afectan la sangre 9= Antialérgicos y medicamentos utilizados en anafilaxia 10= Medicamentos diuréticos 11= Medicamentos que actúan en las vías respiratorias 12= Antineoplásicos, inmunosupresores e inmunomoduladores 13= Inhibidores de la colinesterasa y relajantes	Cualitativo		Nominal
			RAM según dosis del medicamento	1=Infra dosis 2=Normo dosis 3=Supra dosis	Cualitativo		Ordinal	
			RAM según vía de administración del medicamento	1= Oral 2= Endovenosa 3= Intramuscular 4= Subcutánea 5= Intradérmica 6= Nasal	Cualitativo		nominal	

					7= Sublingual		
		Características sociodemográficas	Origen de la notificación	1= Establecimiento público 2= Establecimiento privado		Cualitativo	Nominal
			Grupo etario	1= Niños (0 - 11) 2= Adolescente (12 - 17 años) 3= Jóvenes (18 - 29 años) 4= Adulto (30 - 59 años) 5= Adulto mayor (60 a más)		Cuantitativo	Escala
			Género	1= Femenino 2= Masculino		Cualitativo	Nominal

## Anexo 2. Validación del instrumento – Método V de Aiken



**UNIVERSIDAD NACIONAL SAN CRISTOBAL DE HUAMANGA  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO**



ITEM	1.SUFICIENCIA		2.PERTINENCIA		3.CLARIDAD		4. VIGENCIA		5.OBJETIVIDAD		6.CONSISTENCIA		7.CONGRUENCIA		Señalar las observaciones a cada dimensión, si los hubiera.
	Las características conceptuales de las variables son adecuadas		Es adecuado para el tipo de investigación ya que mide los objetivos de la investigación		El lenguaje empleado en el texto es adecuado y específico para lograr objetivos		Responde a las exigencias actuales		Describe los elementos visibles		Organiza apropiadamente las variables, dimensiones e indicadores.		Las variables, dimensiones e indicadores están adecuadamente organizados		
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
<b>I. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS</b> Establecimiento de origen Grupo etario Sexo Diagnóstico de los pacientes según clasificación internacional de enfermedades (CIE - 10)	X		X		X		X		X		X			X	
<b>II. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA RAM EN ORGANOS Y SISTEMAS</b> Sistema nervioso periférico Sistema gastrointestinal Piel y anexos Sistema nervioso central Sistema respiratorio Alteraciones hematológicas Sistema músculo esquelético Sistema cardiovascular	X		X		X		X		X		X			X	
<b>III. FARMACOS IMPLICADOS EN LA RAM SEGÚN SU CLASIFICACION ATC</b> Antibióticos Medicamentos psicoterapéuticos Medicamentos para el dolor y cuidados paliativos Antiepilépticos/Anticonvulsivantes Medicamentos gastrointestinales Agentes modificadores de lípidos Vitaminas y minerales Medicamentos que afectan la sangre Antialérgicos y medicamentos utilizados en anafilaxia Medicamentos diuréticos Medicamentos que actúan en las vías respiratorias Antineoplásicos, inmunosupresores e inmunomoduladores Inhibidores de la colinesterasa y relajantes	X		X		X		X		X		X			X	
<b>IV. CARACTERÍSTICAS DE LAS RAM</b> RAM según dosis del medicamento administrado RAM según vía de administración RAM según gravedad RAM según categorías de algoritmo de causalidad Desenlace de las RAM	X		X			X	X		X		X			X	
<b>V. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DEL ALGORITMO DE CAUSALIDAD</b> Secuencia temporal Conocimiento previo Efecto de retirada del medicamento Reexposición al medicamento Existencias de causas alternativas Factores contribuyentes Exploraciones complementarias	X		X		X		X		X		X			X	

\*Nombre del instrumento: Formato de recolección de datos

Apellidos y nombres del experto: NUÑEZ GALINDO ALEJANDRO    Título profesional: QUÍMICO FARMACÉUTICO    Cargo e institución donde labora: ANALISTA DE CONTROL DE CALIDAD - INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Registro colegio profesional: 23979

Grado académico: MAGISTER

Mención: GESTION DE LOS SERVICIOS DE LA SALUD

Aplicabilidad, Si (X), No (...) Firma del experto:

  
 Mg. Alejandro Nuñez Galindo  
 QUÍMICO FARMACÉUTICO  
 C.C.F.P. 23979



**UNIVERSIDAD NACIONAL SAN CRISTOBAL DE HUAMANGA  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO**



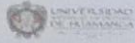
ITEM	1.SUFICIENCIA		2.PERTINENCIA		3.CLARIDAD		4. VIGENCIA		5.OBJETIVIDAD		6.CONSISTENCIA		7.CONGRUENCIA		Señalar las observaciones a cada dimensión, si los hubiera.
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
<b>I.CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS</b> Establecimiento de origen Grupo etario Sexo Diagnóstico de los pacientes según clasificación internacional de enfermedades (CIE - 10)	X		X		X			X	X		X		X		
<b>II.MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA RAM EN ORGANOS Y SISTEMAS</b> Sistema nervioso periférico Sistema gastrointestinal Piel y anexos Sistema nervioso central Sistema respiratorio Alteraciones hematológicas Sistema músculo esquelético Sistema cardiovascular		X	X		X		X		X		X			X	
<b>III. FARMACOS IMPLICADOS EN LA RAM SEGÚN SU CLASIFICACION ATC</b> Antibióticos Medicamentos psicoterapéuticos Medicamentos para el dolor y cuidados paliativos Antiepilépticos/Anticonvulsivantes Medicamentos gastrointestinales Agentes modificadores de lípidos Vitaminas y minerales Medicamentos que afectan la sangre Antialérgicos y medicamentos utilizados en anafilaxia Medicamentos diuréticos Medicamentos que actúan en las vías respiratorias Antineoplásicos, inmunosupresores e inmunomoduladores Inhibidores de la colinesterasa y relajantes	X		X			X	X		X		X			X	
<b>IV. CARACTERÍSTICAS DE LAS RAM</b> RAM según dosis del medicamento administrado RAM según vía de administración RAM según gravedad RAM según categorías de algoritmo de causalidad Desenlace de las RAM	X		X	X	X		X		X		X		X		
<b>V. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DEL ALGORITMO DE CAUSALIDAD</b> Secuencia temporal Conocimiento previo Efecto de retirada del medicamento Reexposición al medicamento Existencias de causas alternativas Factores contribuyentes Exploraciones complementarias	X		X		X		X		X		X		X		

\*Nombre del instrumento: Formato de recolección de datos

Apellidos y nombres del experto: PAULINO YUPARI C. NUÑO Título profesional: Químico Farmacéutico Cargo e institución donde labora: JEFE DE ALMACEN DE MEDICAMENTOS HES

Registro colegio profesional: 16309 Grado académico: MAGISTER Mención: EXPERIENCIA EN SERVICIOS Aplicabilidad, Si (X), No (...) Firma del experto: C. Nicolás Palomano Yupari  
QUÍMICO FARMACÉUTICO  
CQFP 16309





**UNIVERSIDAD NACIONAL SAN CRISTOBAL DE HUAMANGA  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO**

ITEM	1. SUFICIENCIA		2. PERTINENCIA		3. CLARIDAD		4. VIGENCIA		5. OBJETIVIDAD		6. CONSISTENCIA		7. CONGRUENCIA		Señalar las observaciones a cada dimensión, si los hubiera.
	Las características conceptuales de las variables son adecuadas	Es adecuado para el tipo de investigación ya que mide los objetivos de la investigación	El lenguaje empleado en el texto es adecuado y específico para lograr objetivos	Responde a las exigencias actuales	Describe los elementos visibles	Organiza apropiadamente las variables, dimensiones e indicadores	Las variables, dimensiones e indicadores están adecuadamente organizados	Señalar las observaciones a cada dimensión, si los hubiera.							
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
<b>I. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS</b> Establecimiento de origen Grupo etario Sexo Diagnóstico de los pacientes según clasificación internacional de enfermedades (CIE - 10)	X		X			X	X		X		X		X		
<b>II. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA RAM EN ORGANOS Y SISTEMAS</b> Sistema nervioso periférico Sistema gastrointestinal Piel y anexos Sistema nervioso central Sistema respiratorio Alteraciones hematológicas Sistema músculo esquelético Sistema cardiovascular	X		X		X		X		X		X		X		
<b>III. FARMACOS IMPLICADOS EN LA RAM SEGUN SU CLASIFICACION ATC</b> Antibióticos Medicamentos psicoterapéuticos Medicamentos para el dolor y cuidados paliativos Antiepilépticos/Anticonvulsivantes Medicamentos gastrointestinales Agentes modificadores de lípidos Vitaminas y minerales Medicamentos que afectan la sangre Antialérgicos y medicamentos utilizados en anafilaxia Medicamentos diuréticos Medicamentos que actúan en las vías respiratorias Antineoplásicos, inmunosupresores e inmunomoduladores Inhibidores de la colinesterasa y relajantes	X		X		X		X		X		X		X		
<b>IV. CARACTERÍSTICAS DE LAS RAM</b> RAM según dosis del medicamento administrado RAM según vía de administración RAM según gravedad RAM según categorías de algoritmo de causalidad Desenlace de las RAM	X		X		X		X		X		X		X		
<b>V. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DEL ALGORITMO DE CAUSALIDAD</b> Secuencia temporal Conocimiento previo Efecto de retirada del medicamento Reexposición al medicamento Exclusiones de causas alternativas Factores contribuyentes Exploraciones complementarias	X		X		X		X		X		X		X		

\*Nombre del instrumento: Formato de recolección de datos

Apellidos y nombres del experto: Carocho Pardego, Luis Guina Título profesional: D.F. Cargo e institución donde labora: Director Técnico Farmacia Hospitalaria  
 Registro colegio profesional: 17743 Grado académico: Magister Mención: Salud de los Servicios de Salud Aplicabilidad, Si (X), No (...) Firma del experto: [Firma]  
 CLF N° 000001 (CONSEJO REGULADOR DE LA PROFESIÓN DE FARMACIA)



### Anexo 3. Cálculo de validación de instrumento - Método V de Aiken

0=No  
1=Si

**1.Suficiencia**

NºÍtem	Jueces						V AIKEN
	J1	J2	J3	s	n°	c	
I	1	1	1	3	3	2	1,00
II	1	0	1	2	3	2	0,67
II	1	1	1	3	3	2	1,00
IV	1	1	1	3	3	2	1,00
V	1	1	1	3	3	2	1,00
Total	1	0	1	2	3	2	0,67

**5.Objetividad**

NºÍtem	Jueces						V AIKEN
	J1	J2	J3	s	n°	c	
I	1	1	1	3	3	2	1,00
II	1	1	1	3	3	2	1,00
II	1	1	1	3	3	2	1,00
IV	1	1	1	3	3	2	1,00
V	1	1	1	3	3	2	1,00
Total	1	0	1	2	3	2	0,67

**2.Pertinencia**

NºÍtem	Jueces						V AIKEN
	J1	J2	J3	s	n°	c	
I	1	1	1	3	3	2	1,00
II	1	1	1	3	3	2	1,00
II	1	1	1	3	3	2	1,00
IV	1	0	1	2	3	2	0,67
V	1	1	1	3	3	2	1,00
Total	1	1	1	3	3	2	1,00

0=No  
1=Si

**6.Consistencia**

NºÍtem	Jueces						V AIKEN
	J1	J2	J3	s	n°	c	
I	1	1	1	3	3	2	1,00
II	1	1	1	3	3	2	1,00
II	1	1	1	3	3	2	1,00
IV	1	1	1	3	3	2	1,00
V	1	1	1	3	3	2	1,00
Total	1	1	1	3	3	2	1,00

**3.Claridad**

NºÍtem	Jueces						V AIKEN
	J1	J2	J3	s	n°	c	
I	1	1	0	2	3	2	0,67
II	1	1	1	3	3	2	1,00
II	1	0	1	2	3	2	0,67
IV	0	1	1	2	3	2	0,67
V	1	1	1	3	3	2	1,00
Total	1	1	1	3	3	2	1,00

0=No  
1=Si

**7.Congruencia**

NºÍtem	Jueces						V AIKEN
	J1	J2	J3	s	n°	c	
I	0	1	1	2	3	2	0,67
II	1	0	1	2	3	2	0,67
II	1	1	1	3	3	2	1,00
IV	1	1	1	3	3	2	1,00
V	1	1	1	3	3	2	1,00
Total	1	1	1	3	3	2	1,00

**4. Vigencia**

NºÍtem	Jueces						V AIKEN
	J1	J2	J3	s	n°	c	
I	1	0	1	2	3	2	0,67
II	1	1	1	3	3	2	1,00
II	1	1	1	3	3	2	1,00
IV	1	1	1	3	3	2	1,00
V	1	1	1	3	3	2	1,00
Total	1	1	1	3	3	2	1,00

Suma de ítems	1. Suficiencia	2. Pertinencia	3. Claridad	4. Vigencia	5. Objetividad	6. Consistencia	7. Congruencia	Total
Ítem 1: Características sociodemográficas	1,00	1,00	0,67	0,67	1,00	1,00	0,67	<b>0,75</b>
Ítem 2: manifestaciones clínicas de la RAM en órganos y sistemas	0,67	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67	<b>0,79</b>
Ítem 3: fármacos implicados en la RAM según su clasificación ATC	1,00	1,00	0,67	1,00	1,00	1,00	1,00	<b>0,83</b>
Ítem 4: características de las RAM	1,00	0,67	0,67	1,00	1,00	1,00	1,00	<b>0,79</b>
Ítem 5: criterios de evaluación del algoritmo de causalidad	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<b>0,88</b>
	0,67	1,00	1,00	1,00	0,67	1,00	1,00	<b>0,79</b>
<b>TOTAL</b>	<b>0,89</b>	<b>0,94</b>	<b>0,83</b>	<b>0,94</b>	<b>0,94</b>	<b>1,00</b>	<b>0,89</b>	<b>0,88</b>

**Fórmula de coeficiente de validez V de Aiken:**

$$v = \frac{s}{(n(c-1))} = \frac{0,805}{0,917} = 0,88$$

Donde:

V= Coeficiente de validación V de Aiken

S= la sumatoria de si

si = valor ajustado por el juez i

n= número de jueces = 3 jueces

c= número de valores de la escala de valoración.

V de Aiken Intervalos	Interpretación
0,00 – 0,49	Validez nula
0,50 – 0,59	Validez muy baja
0,60 – 0,69	Validez baja
0,70 – 0,79	Validez aceptable
<b>0,80 – 0,89</b>	<b>Validez buena</b>
0,90 – 1,00	Validez muy buena

### Anexo 4. Confiabilidad del instrumento - Método Kuder Richardson

Indicadores	Secuencia temporal				Conocimiento previo				Efecto de retirada del medicamento							Reexposición al medicamento							Factores contribuyentes				
	Codificaciones	Compatible (+2)	Compatible pero no coherente (+1)	No hay información (0)	Incompatible (-1)	RAM aparecida por retirada del medicamento (+2)	RAM bien conocida (+2)	RAM conocida ocasionalmente (+1)	RAM desconocida (0)	Sin relación con el medicamento (-1)	RAM mejora (+2)	RAM no mejora (-2)	Medicamento no retirado RAM no mejora (+1)	Medicamento no retirado RAM mejora (-2)	No hay información (0)	Muerte o efecto irreversible (0)	Medicamento no retirado tolerancia al efecto (+1)	Medicamento no retirado RAM mejora c/tratamiento (+1)	Positiva: reaparece RAM (+3)	Negativa: no reaparece RAM (-1)	No hay reexposición/información (0)	RAM mortal e irreversible (0)	RAM previa similar (+1)	Explicación alternativa igual o menos verosímil (-1)	No hay información (0)	No: explicación alternativa descartada (informa, suficiente)	Si hay factores contribuyentes (+1)
N°	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
1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
3	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
4	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
5	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
6	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
7	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
8	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
9	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
10	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
11	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
12	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
13	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
14	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
15	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
P	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,27	0,00	0,00	0,00	0,27	0,00	0,00	0,47	0,67	0,00	0,33	0,00	0,00	0,47	0,27	0,00	0,67	0,33
1-P	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,73	1,00	1,00	1,00	0,73	1,00	1,00	0,53	0,33	1,00	0,67	1,00	1,00	0,53	0,73	1,00	0,33	0,67
P*Q	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,25	0,22	0,00	0,22	0,00	0,00	0,25	0,20	0,00	0,22	0,22

Indicadores	Exploraciones complementarias		Categorías de causalidad						Piel y anexos			Sist. Músculo esquelético	Sistema nervioso central			Sistema nervioso periférico						Sistema gastrointestinal					Alt. Cardiovasculares
	Nº	Codificaciones	Si hay exploraciones complementarias (+1)	No hay exploraciones complementarias (0)	Definida (>=8)	Probable (6-7)	Posible (4-5)	Condicional (1-3)	Improbable (<=0)	Rash cutáneo	Necrosis cutánea	Prurito	Dolor muscular y articular	Cefalea	Fiebre	Mareo	Movimiento Involuntario	Hipersalivación	Xerostomía	Diaforesis	Parestesia	Náusea	Espasmos	Constipación	Diarrea	Vómito	Bradicardia
1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P	0,13	0,87	0,20	0,67	0,13	0,00	0,00	0,00	0,07	0,07	0,00	0,00	0,00	0,07	0,53	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1-P	0,87	0,13	0,80	0,33	0,87	1,00	1,00	1,00	0,93	0,93	1,00	1,00	1,00	0,93	0,47	0,87	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
P*Q	0,12	0,12	0,16	0,22	0,12	0,00	0,00	0,00	0,06	0,06	0,00	0,00	0,00	0,06	0,25	0,12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Indicadores	antifécciosos																			Medicamentos psicoterapéuticos				
	Codificaciones	Clindamicina	Cefalexina	Ceftriaxona	Cefotaxima	Clarithromicina	Azitromicina	Penicilina G sódica	Ampicilina	Ciprofloxacino	Vancomicina	Metronidazol	Praziquantel	Estibogluconato sódico	Lamivudina	Tenofovir	Efavirenz	Aciclovir	Isoniacida	Etambutol	Risperidona	Flufenazina	Clorpromazina	Haloperidol
N°	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
P	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,27	0,07	0,07	0,00	0,00
1-P	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,93	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,73	0,93	0,93	1,00	1,00
P*Q	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,06	0,06	0,00	0,00

Indicadores	Medicamentos para el dolor y cuidados paliativos							Antiepilépticos/ Anticonvulsivantes		Medicamentos gastrointestinales			Medicamentos cardiovasculares					Vitaminas y minerales	Med. Que afectan la sangre		Med. Antialérgicos	Medicamentos diuréticos	Med. Actúan vías resp.
	Tramadol	Metamizol	Paracetamol	Codeína fosfato	Diclofenaco	Ketoprofeno	Naproxeno	Clonazepam	Carbazepina	Omeprazol	Ranitidina	Metoclopramida	Atorvastatina	Dopamina	Dobutamina	Nifedipino	Amlodipino	Gluconato de calcio	Ácido tranexámico	Sulfato ferroso	Dexametasona	Furosemida	Beclometasona
N°	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P	0,07	0,00	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,20	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,07	0,00
1-P	0,93	1,00	1,00	1,00	0,93	1,00	1,00	0,80	0,93	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,93	1,00	1,00	1,00	0,93	1,00
P*Q	0,06	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,16	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00

Indicadores	Antineoplásicos	Inh. Colinesterasa y relajantes	Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias						Tumores (neoplasias) malignos (C00 - D48)	Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad	Enf. Endocrinas, nutricionales y metabólicas	Trast. mentales y del comportamiento				Enfermedades del sistema nervioso	Enfermedades del sistema circulatorio				
Codificaciones	Ciclofosfamida	Orfenadrina citrato	TBC extrapulmonar (CIE10: A15.2)	Sífilis congénita (CIE10: A50)	Herpes zoster (CIE10: B02)	Neurocisticercosis (CIE10: B69.0)	Leishmaniasis (CIE10: B55)	Tumor maligno de la tráquea (CIE10: C33)	Tumoración intraabdominal (CIE10: C16)	Panцитopenia (CIE10: D61.0)	Anemia moderada (CIE10: D64.9)	Hipertiroidismo (CIE10: E03)	Diabetes mellitus tipo II (CIE10: E11)	Trastorno del nivel de conciencia (CIE10: F06)	Intoxicación por sustancia desconocida (CIE10: F18.0)	Esquizofrenia Paranoide (CIE10:F20.0)	Depresión moderada (CIE10: F32.1)	Meningitis bacteriana (CIE10: G00.9)	Hidrocefálea (CIE10: G91)	Falla cardiaca descompensada (I48)	Hemorroide (CIE10: I84.0)
N°	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
P	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,60	0,07	0,00	0,00	0,07	0,00
1-P	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,93	1,00	1,00	1,00	1,00	0,40	0,93	1,00	1,00	0,93	1,00
P*Q	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,24	0,06	0,00	0,00	0,06	0,00

N°	Codificaciones																								Indicadores			
	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148		149		
	Enfermedades del sistema respiratorio					Enfermedades del sistema digestivo								Enf. Piel y tej. Subcutáneo			Enf. Sist. Urinario		Embarazo, parto y puerperio				Afecciones originadas en el periodo perinatal		traumatismos, envenenamiento y otras consecuencias de causas externas			Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud
	Neumonía adquirida en la comunidad (CIE10:J15.0)	Amigdalitis aguda (CIE10: J03.9)	Bronquitis (CIE 10: J20.8)	Insuficiencia respiratoria aguda (CIE10: J96.0)	Quiste hidatídico pulmonar (CIE10: J98.4)	Apendicitis aguda congestiva (CIE10: K35.9)	Diarrea crónica (CIE 10: K52.9)	Peritonitis generalizada (CIE 10: K65.0)	Cirrosis hepática por alcohol (CIE10: K70.4)	Colecistitis aguda (CIE10: K81.0)	Hemorragia gastrointestinal (CIE10: K92.2)	Absceso de pared abdominal (CIE10: L02.2)	Absceso de la región axilar derecho (CIE10: L02.8)	Lupus eritematoso (CIE 10: L93)	Infección del tracto urinario (ITU) (CIE10: N30)	Hiperplasia prostática benigna (CIE10: N40)	Shock hipovolémico por embarazo ectópico (CIE10: O82)	Post Cesareada (CIE10: O82)	Post embarazo multigesta cesárea (CIE10: O84.2)	Infección de herida quirúrgica (CIE10: O86.0)	Sepsis neonatal (CIE10: P36.9)	Trauma torácico cerrado (CIE10: S20)	Policontuso (CIE 10: S32.0)	Anafilaxia (CIE 10: T78.0)	Virus de inmunodeficiencia Humana VIH (CIE10: Z24.X)	Vt		
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11,00		
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	11,00		
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11,00		
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11,00		
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11,00		
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11,00		
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11,00		
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11,00		
9	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11,00		
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11,00		
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11,00		
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10,00		
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10,00		
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10,00		
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10,00		
P	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,21		
1-P	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,93	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,93	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,93	1,00				
P*Q	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	4,84			

## Anexo 5. Cálculo del coeficiente la confiabilidad- Método Kuder Richardson

Fórmula:

$$Kr_{20} = \left( \frac{k}{k-1} \right) \left( \frac{\sum p \cdot q}{S^2 t} \right)$$

Donde:

$Kr_{20}$ = Coeficiente de confiabilidad Kuder Richardson

K= Número de ítems

p= Proporción respuestas correctas

q= Proporción de respuestas incorrectas

$S^2 t$  = Varianza de los porcentajes de la prueba

Este coeficiente puede obtener valores que van de 0 a 1, cuanto mayor sea el valor mayor será la validez de contenido del cuestionario

Remplazando en la fórmula:

$$Kr_{20} = \left( \frac{k}{k-1} \right) \left( \frac{\sum p \cdot q}{\sigma^2} \right)$$

$$Kr_{20} = \left( \frac{149}{149-1} \right) \left( \frac{\sum 0.21}{4,84^2} \right)$$

$$Kr_{20} = 0.96$$

<b>Kr-20 Intervalos</b>	<b>Interpretación</b>
<b>0,9 - 1</b>	<b>Excelente</b>
0,8 – 0,9	Buena
0,7 – 0,8	Aceptable
0,6 – 0,7	Débil
0,5 – 0,6	Pobre
<0,5	Inaceptable



## Anexo 6. Ficha de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### I. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

##### 1.1 ESTABLECIMIENTO DE ORIGEN

- Establecimiento público  
 Establecimiento privado

##### 1.2 GRUPO ETARIO

- Niños (0 – 11 años)                       Adolescente (12 – 17 años)  
 Jóvenes (18 – 29 años)                 Adultos (30 – 59 años)  
 Adulto mayor (60 y más)

##### 1.3 SEXO

- Femenino                                       Masculino

##### 1.4 DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE (CIE-10):.....

#### II. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA RAM EN ÓRGANOS Y SISTEMAS

- Sistema nervioso periférico             Sistema gastrointestinal  
 Piel y anexos                                 Sistema nervioso central  
 Sistema respiratorio                       Alteraciones hematológicas  
 Sistema musculoesquelético         Sistema cardiovascular

Otros (especificar) .....

#### III. FARMACO IMPLICADO EN LA RAM SEGÚN SU CLASIFICACIÓN ATC

- Antiinfecciosos                               Medicamentos psicoterapéuticos  
 Antiepilépticos/Anticonvulsivantes     Medicamentos gastrointestinales  
 Agentes modificadores de lípidos         Vitaminas y minerales  
 Medicamentos que afectan la sangre     Antialérgicos y medicamentos utilizados en anafilaxia  
 Medicamentos diuréticos                       Medicamentos que actúan en las vías respiratorias  
 Inhibidores de la colinesterasa y relajantes  Medicamentos para el dolor y cuidados paliativos  
 Antineoplásicos, inmunosupresores e inmunomoduladores

Otros (especificar): .....

#### IV. CARACTERÍSTICAS DE LAS RAM

##### 4.1. RAM según dosis del medicamento

- Infra dosis     Normo dosis     Supra dosis

##### 4.2. RAM según vía de administración

- Oral     Endovenosa                                       Intra muscular  
 Subcutánea                                     Intradérmica                                     Nasal  
 Sublingual                                       Otros (especifica).....

##### 4.3. RAM según gravedad

- Leve     Moderado                                       Grave

##### 4.4. RAM según categorías del algoritmo de causalidad (Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Col.)

- Definida ( $\geq 8$ )                                       Probable (6 – 7)  
 Posible (4- 5)                                       Condicional (1 – 3)  
 Improbable ( $\leq 0$ )

##### 4.5. Desenlace de las RAM

- Recuperado                                       Desconocido                                       No recuperado

#### V. Criterios de evaluación del algoritmo de causalidad.

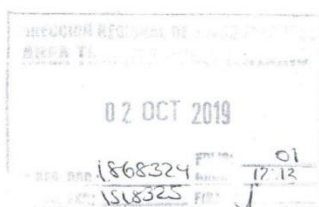
	Número	Puntaje
a) Secuencia temporal		
b) Conocimiento previo		
c) Efecto de retiro del fármaco		
d) Efecto de reexposición al medicamento sospechoso		
e) Existencia de causas alternativas		
f) Factores contribuyentes que favorezcan la relación de causalidad		
g) Exploraciones complementarias		
<b>Puntaje total</b>		

## Anexo 7. Solicitud de permiso para la toma de datos

SOLICITO: Brinde facilidades para concluir con trabajo de investigación.

SEÑOR DIRECTOR DE LA DIRECCION REGIONAL DE SALUD AYACUCHO.

C.D. ELVIN SAMUEL DIAZ TELLO



Yo, Dina **ESPINOZA SANTIAGO** identificada con DNI N° 46810297, domiciliada en el AA. HH San Felipe Mz F Lt 22 del Distrito de Ayacucho de esta ciudad; egresada de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, realicé prácticas pre profesionales en la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas ante usted con debido respeto me presento y expongo:

Que, siendo necesario para culminar mi formación profesional el presentar un proyecto de investigación, en caso mío titulado: **Relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos sobre notificación espontanea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero – agosto de 2019** es que solicito a Ud. me brinde las facilidades para acceder a la información del área de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la DIREMID para la ejecución de mi proyecto de tesis. Agradezco por anticipado su buena voluntad.

### POR LO EXPUESTO

Pido a usted ameritar mi solicitud por ser de justa razón.

Ayacucho, 02 de octubre del 2019

.....  
**ESPINOZA SANTIAGO, Dina**  
D.N.I: 46810297  
Cel: 927956007

## Anexo 8. Formato de notificación espontánea de sospecha de RAMs

SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

**FORMATO**  
SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS U OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS POR LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

**CONFIDENCIAL**

**A. DATOS DEL PACIENTE**

Nombres o iniciales(\*): Komani Gamboa Pardo  
 Edad (\*): 26 Sexo (\*)  F  M Peso(Kg): Historia Clínica y/o DNI: 480717  
 Establecimiento(\*): H.R.A.  
 Diagnóstico Principal o CIE10: Síndrome doloroso Gestante 6 semanas I Tu 1082.9

**B. REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS**

Marcar con "X" si la notificación corresponde a:  
 Reacción adversa  Error de medicación  Problema de calidad  Otro(Especifique)

Describir la reacción adversa (\*):  
Paciente mujer de 26 años con diagnóstico de síndrome doloroso Gestante de 6 semanas + I Tu. Recibe la indicación del médico como Tratamiento: ampicilina 1g / 6h se procede a realizar la prueba de sensibilidad donde presenta un halo en la zona de aplicación resultando ser alergia al medicamento se suspende el tratamiento.

Fecha de inicio de RAM (\*): 17/08/18  
 Fecha final de RAM: 17/08/18  
 Gravedad de la RAM(Marcar con X)  
 Leve  Moderada  Grave  
 Solo para RAM grave (Marcar con X)  
 Muerte. Fecha: / /  
 Puso en grave riesgo la vida del paciente  
 Produjo o prolongó su hospitalización  
 Produjo discapacidad/incapacidad  
 Produjo anomalía congénita  
 Desenlace(Marcar con X)  
 Recuperado  Recuperado con secuela  
 No recuperado  Mortal  Desconocido

Resultados relevantes de exámenes de laboratorio (incluir fechas):  
 Otros datos importantes de la historia clínica, incluyendo condiciones médicas preexistentes, patologías concomitantes (ejemplo: Alergias, embarazo, consumo de alcohol, tabaco, disfunción renal/hepática, etc.):

**C. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) SOSPECHOSO(S)** (En el caso de productos biológicos, es necesario registrar el nombre comercial, laboratorio fabricante, número de registro sanitario y número de lote)

Nombre comercial y genérico(*)	Laboratorio	Lote	Dosis/ Frecuencia(*)	Vía de Adm. (*)	Fecha inicio(*)	Fecha final(*)	Motivo de prescripción o CIE 10
<u>Ampicilina 1g Polvo para solución</u>	<u>Pharmagon - SAC</u>	<u>171034</u>	<u>1g / 6h</u>	<u>EV</u>	<u>17/08/18</u>	<u>17/08/18</u>	<u>ITU</u>

Suspensión(Marcar con X)		Si	No	No aplica	Reexposición(Marcar con X)			Si	No	No aplica
(1) ¿Desapareció la reacción adversa al suspender el medicamento u otro producto farmacéutico?		<input checked="" type="checkbox"/>			(1) ¿Reapareció la reacción adversa al administrar nuevamente el medicamento u otro producto farmacéutico?					<input checked="" type="checkbox"/>
(2) ¿Desapareció la reacción adversa al disminuir la dosis?				<input checked="" type="checkbox"/>	(2) ¿El paciente ha presentado anteriormente la reacción adversa al medicamento u otro producto farmacéutico?					<input checked="" type="checkbox"/>

El paciente recibió tratamiento para la reacción adversa  Si  No Especifique:

En caso de sospecha de problemas de calidad indicar: N° Registro Sanitario: EE-02838 Fecha de vencimiento: 01/04/2021

**D. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) CONCOMITANTE(S) UTILIZADOS EN LOS 3 ÚLTIMOS MESES** (excluir medicamento(s) u otro(s) producto(s) farmacéutico(s) para tratar la reacción adversa)

Nombre comercial y genérico	Dosis/ frecuencia	Vía de Adm.	Fecha inicio	Fecha final	Motivo de prescripción


**E. DATOS DEL NOTIFICADOR**

Nombres y apellidos(\*): Manuelito Dora Ley  
 Teléfono o Correo electrónico(\*): 94701182  
 Profesión(\*): Dich. Farmacia y Bioquímica Fecha de notificación: 17/08/18 N° Notificación: 55

Los campos (\*) son obligatorios

Correo electrónico: [farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe](mailto:farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe)

N° REG DOC: 1163477  
 N° REG EXP: 934489  
 FECHA: 26/10/18



Fuente: Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas.



## Anexo 9. Formato e instructivo del algoritmo de causalidad de una RAM

	Número		Puntaje
(a) SECUENCIA TEMPORAL (Cronología)	1	Compatible	+2
	2	Compatible pero no coherente	+1
	3	No hay información	0
	4	Incompatible	-1
	5	RAM aparecida por retirada del medicamento	+2
(b) CONOCIMIENTO PREVIO (Bibliografía)	1	RAM bien conocida	+2
	2	RAM conocida ocasionalmente	+1
	3	RAM desconocida	0
	4	Sin relación con el medicamento	-1
(c) EFECTO RETIRADA DE MEDICAMENTO	1	RAM mejora	+2
	2	RAM no mejora	-2
	3	Medicamento no retirado RAM no mejora	+1
	4	Medicamento no retirado RAM mejora	-2
	5	No hay información	0
	6	Muerte o efecto irreversible	0
	7	Medicamento no retirado tolerancia al efecto	+1
	8	Medicamento no retirado RAM mejora c/tratamiento	+1
(d) REEXPOSICION AL MEDICAMENTO	1	Positiva: reaparece RAM	+3
	2	Negativa: no reaparece RAM	-1
	3	No hay reexposición/información	0
	4	RAM mortal e irreversible	0
	5	RAM previa similar	+1
(e) EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS AL MEDICAMENTO	1	Si: explicación alternativa más verosímil	-3
	2	Explicación alternativa igual ó menos verosímil	-1
	3	No hay información	0
	4	No: explicación alternativa descartada (informa. suficiente)	+1
(f) FACTORES CONTRIBUYENTES	1	Si hay factores contribuyentes: favorecen relación de causalidad	+1
	2	Si no hay factores contribuyentes	0
(g) EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	1	Si hay exploraciones complementarias	+1
	2	No hay exploraciones complementarias	0

Fuente: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

## Instructivo para el algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

### A. Criterios de evaluación

#### a) Secuencia Temporal

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica asignando la siguiente puntuación según los casos.

Número	Descripción	Puntaje
1	Administración del medicamento antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa. <b>COMPATIBLE</b>	(+2)
2	Administración del medicamento anterior a la aparición del acontecimiento, pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y /o el proceso fisiopatológico. Ej: aplasia medular que aparezca 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis. <b>COMPATIBLE PERO NO COHERENTE.</b>	(+1)
3	No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal. <b>NO HAY INFORMACIÓN.</b>	(0)
4	Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o proceso fisiopatológico. EJ: una neoplasia o una cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento. <b>INCOMPATIBLE.</b>	(-1)
5	La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (Síndrome de abstinencia, discinesias tardías, etc). En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad <retirada> y <reexposición> se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: la retirada se entenderá como readministración del medicamento y la reexposición como retirada tras la readministración. <b>RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO.</b>	(+2)

#### b) Conocimiento previo

Número	Descripción	Puntaje
1	Relación causal conocida a partir de la referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. A título orientativo, sería conocida una reacción que fuera reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: Martindale, Meyler's SED y SEDAS posteriores, Ficha Técnica y prospecto dirigido al médico, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar. <b>RAM BIEN CONOCIDA.</b>	(+2)
2	Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento. <b>RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES.</b>	(+1)
3	Relación medicamento-reacción no conocida. <b>RAM DESCONOCIDA</b>	(0)
4	Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento-reacción. <b>EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACION.</b>	(-1)

c) Efecto de retirada de medicamento

N°	Descripción	Puntaje
1	Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso. <b>POSITIVA: APARECE LA RAM.</b>	(+3)
2	Negativa, cuando no reaparece el efecto indeseable. <b>NEGATIVA: NO APARECE LA RAM.</b>	(-1)
3	No ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto. <b>NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACIÓN INSUFICIENTE.</b>	(0)
4	El efecto indeseable presenta características irreversibles, incluirá los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes. <b>RAM MORTAL O IRREVERSIBLE.</b>	(0)
5	Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado. <b>REACCIÓN PREVIA SIMILAR.</b>	(+1)

d) Reexposición al medicamento

N°	Descripción	Puntaje
1	El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento, independientemente del tratamiento del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única. <b>LA RAM MEJORA</b>	(+2)
2	La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles (ver puntuación 6). <b>LA RAM NO MEJORA</b>	(-2)
3	El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora. <b>NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA.</b>	(+1)
4	No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver puntuación 7. <b>NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM MEJORA.</b>	(-2)
5	En la tarjeta de notificación no hay información respecto al retiro del medicamento. <b>NO HAY INFORMACIÓN.</b>	(0)
6	El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirán las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los medicamentos durante la gestación. <b>RAM MORTAL O IRREVERSIBLE.</b>	(0)
7	A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia. <b>EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA.</b>	(+1)
8	A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma. <b>EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO.</b>	(+1)

e) Existencia de causas alternativas

N°	Descripción	Puntaje
1	La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado. <b>EXPLICACIÓN ALTERNATIVA MAS VEROSÍMIL.</b>	(-3)
2	La posible relación causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y medicamento. <b>EXPLICACIÓN ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSÍMIL.</b>	(-1)
3	No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar. <b>NO HAY INFORMACION PARA ESTABLECER UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA.</b>	(0)
4	Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa. <b>HAY INFORMACIÓN SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLIACION ALTERNATIVA.</b>	(+1)

f) Factores contribuyentes

Número	Descripción	Puntaje
1	Sí hay factores contribuyentes	(+1)
2	No hay, o se desconoce	(0)

**g) Exploraciones complementarias**

Número	Descripción	Puntaje
1	Si hay exploraciones complementarias	(+1)
2	No hay, o se desconoce	(0)

**h) Categorías del algoritmo de causalidad**

No Clasificada	Falta Datos
Improbable	< = 0
Condicional	1 - 3
Posible	4 - 5
Probable	6 - 7
Definida	> = 8

**i) Gravedad del algoritmo de causalidad**

1. Leve: reacción que se presenta con signos y síntomas fácilmente tolerados. No necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del producto farmacéutico. Se considera una reacción no seria.
2. Moderado: reacción que interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del producto farmacéutico causante de la reacción adversa. Se considera una reacción no seria.
3. Grave: cualquier ocurrencia médica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un producto farmacéutico, que ocasione uno o más de los siguientes supuestos:
  - a) Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente
  - b) Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria
  - c) Es causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa
  - d) Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido
  - e) Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

**B. Formato modificado de la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIREMID Ayacucho.**

I. RESULTADO DE LA EVALUACION (Ver algoritmo e instructivo)		
A. Criterios de evaluación de causalidad	Núm.	Puntaje
a) Secuencia temporal		
b) Conocimiento previo		
c) Efecto de retiro del fármaco		
d) Efecto de reexposición al medicamento sospechoso		
e) Existencia de causas alternativas		
f) Factores contribuyentes que favorezcan la relación de causalidad		
g) Exploraciones complementarias		
PUNTAJE TOTAL		

B. Categorías del algoritmo de causalidad	
No clasificada	Falta información
Improbable	< = 0
Condicional	1 - 3
Posible	4 - 5
Probable	6 - 7
Definida	> = 8

C. Gravedad	
( )	Leve
( )	Moderado
( )	Grave

II. EVALUADOR RESPONSABLE	
<b>Q.F. Evaluador Responsable:</b> .....	
<b>Dirección:</b> ..... <b>Telf.</b> ..... <b>email</b> .....	
<b>Observaciones:</b>	

## Anexo 10

**Tabla 8.** Características sociodemográficas de pacientes con notificación espontánea referidos a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019

Características sociodemográficas	Distribución por género			p- valor
	Femenino	Masculino	Total	
	n (%)	n (%)	n (%)	
	67 (54,5)	56 (45,5)	123 (100%)	
<b>Edad (años)</b>				0,560
Niños (0 - 11)	8 (6,5)	8 (6,5)	16 (13,0)	
Adolescentes (12 - 17)	1 (0,8)	2 (1,6)	3 (2,4)	
Jóvenes (18 - 29)	17 (13,8)	19 (15,4)	36 (29,3)	
Adulto (30 - 59)	35 (28,5)	21 (17,1)	56 (45,5)	
Adulto mayor (60 y más)	6 (4,9)	6 (4,9)	12 (9,8)	
<b>Origen de la notificación</b>				
Establecimiento publico	67 (54,5)	56 (45,5)	123 (100,0)	
Establecimiento privado	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	



## Anexo 11

**Tabla 9.** Diagnósticos según Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE - 10) de pacientes con notificación espontánea referidos a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019

Diagnósticos	Distribución por género			p- valor	
	Femenino n (%)	Masculino n (%)	Total n (%)		
	67 (54,5)	56 (45,5)	123 (100%)		
<b>Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00-B99)</b>			15 (12,2)		
A15.2	Tuberculosis (TBC) extrapulmonar	0 (0,0)	5 (4,1)	5 (4,1)	0,013
A50	Sífilis congénita	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
B02	Herpes zoster	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
B69.0	Neurocisticercosis	3 (2,4)	3 (2,4)	6 (4,9)	0,822
B55	Leishmaniasis	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,6)	0,898
<b>Tumores (neoplasias) malignos (C00 – D48)</b>			2 (1,6)		
C33	Tumor maligno de la tráquea	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
C16	Tumoración intraabdominal	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
<b>Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos, y ciertos trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad (D50 – D89)</b>			5 (4,0)		
D61.0	Pancitopenia	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,6)	0,192
D64.9	Anemia moderada	1 (0,8)	2 (1,6)	3 (2,4)	0,457
<b>Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (E00- E90)</b>			2 (1,6)		
E03	Hipertiroidismo	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
E11	Diabetes mellitus tipo II	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
<b>Trastornos mentales y del comportamiento (F00 – F99)</b>			37 (30,0)		
F06	Trastorno de nivel de conciencia	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
F18.0	Intoxicación por sustancia desconocida	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
F20.0	Esquizofrenia paranoide	19 (15,4)	14 (11,4)	33 (26,8)	0,675
F32.1	Depresión moderada	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,6)	0,898
<b>Enfermedades del sistema nervioso (G00 – G99)</b>			3 (2,4)		
G00.9	Meningitis bacteriana	0 (0,0)	2 (1,6)	2 (1,6)	0,119
G91	Hidrocefálea	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
<b>Enfermedades del sistema circulatorio (I00 – I99)</b>			2 (1,6)		
I48	Falla cardíaca descompensada	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
I84.0	Hemorroide	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
<b>Enfermedades del sistema respiratorio (J00 – J99)</b>			12 (9,7)		
J15.0	Neumonía adquirida en la comunidad	0 (0,0)	3 (2,4)	3 (2,4)	0,055
J03.9	Amigdalitis aguda	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
J20.8	Bronquitis	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,6)	0,192
J96.0	Insuficiencia respiratoria aguda (IRA)	1 (0,8)	3 (2,4)	4 (3,3)	0,229
J98.4	Otros trastornos del pulmón	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,6)	0,898
<b>Enfermedades del sistema digestivo (K00 – K93)</b>			14 (11,3)		
K35.9	Apendicitis aguda congestiva	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (2,4)	0,668
K52.9	Diarrea crónica	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
K65.0	Peritonitis generalizada	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
K70.4	Cirrosis hepática por alcohol	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
K81.0	Colecistitis aguda	4 (3,3)	0 (0,0)	4 (3,3)	0,063
K92.2	Hemorragia gastrointestinal	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,6)	0,898

K27	Úlcera péptica	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,6)	0,192
<b>Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo (L00 – L99)</b>				3 (2,4)	
L02.2	Absceso de pared abdominal	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
L02.8	Absceso de la región axilar derecha	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
L93	Lúpus eritematoso	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
<b>Enfermedades del sistema genitourinario (N00 – N99)</b>				4 (3,2)	
N30	Infección del tracto urinario (ITU)	3 (2,4)	0 (0,0)	3 (2,4)	0,109
N40	Hiperplasia prostática benigna	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
<b>Embarazo, parto y puerperio (O00 – O99)</b>				9 (7,2)	
O08.9	Shock hipovolémico por embarazo ectópico	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
O82	Post cesareada	3 (2,4)	0 (0,0)	3 (2,4)	0,109
O84.2	Post embarazo multigesta cesareada	3 (2,4)	0 (0,0)	3 (2,4)	0,109
O86.0	Infección de herida quirúrgica	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,6)	0,192
<b>Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal (P00 – P96)</b>				8 (6,5)	
P36.9	Sepsis neonatal	5 (4,1)	3 (2,4)	8 (6,5)	0,637
<b>Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causas externas (S00 – T98)</b>				4 (3,2)	
S20	Trauma torácico cerrado	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
S32.0	Policontuso	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,6)	0,898
T78.0	Anafilaxia	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
<b>Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud (Z00 – Z99)</b>				3 (2,4)	
Z24.X	Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)	0 (0,0)	3 (2,4)	3 (2,4)	0,055

## Anexo 12

**Tabla 10.** Manifestaciones clínicas según órganos y sistemas de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de pacientes con notificación espontánea referidos a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019

Manifestaciones clínicas	Distribución por género		Total n (%)	$\rho$ - valor
	Femenino	Masculino		
	n (%)	n (%)		
	67 (54,5)	56 (45,5)	123 (100%)	
<b>Sistema nervioso periférico</b>	20 (16,3)	18 (14,6)	38 (30,9)	0,784
Movimiento involuntario	15 (12,2)	12 (9,8)	27 (22,0)	0,898
Hipersalivación	5 (4,1)	4 (3,3)	9 (7,3)	0,746
Xerostomía	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
Diaforesis	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
<b>Sistema gastrointestinal</b>	23 (18,7)	14 (11,4)	37 (30,1)	0,440
Vómito	7 (5,7)	6 (4,9)	13 (10,6)	0,962
Náusea	8 (6,5)	2 (1,6)	10 (8,1)	0,091
Espasmos	6 (4,9)	3 (2,4)	9 (7,3)	0,445
Constipación	1 (0,8)	2 (1,6)	3 (2,4)	0,457
Diarrea	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,6)	0,898
<b>Piel y anexos</b>	7 (5,7)	11 (8,9)	18 (14,6)	0,151
Necrosis cutánea	4 (3,3)	3 (2,4)	7 (5,7)	0,884
Prurito	2 (1,6)	5 (4,1)	7 (5,7)	0,157
Rash cutáneo	1 (0,8)	3 (2,4)	4 (3,3)	0,229
<b>Sistema nervioso central</b>	11 (8,9)	7 (5,7)	18 (14,6)	0,540
Cefalea	6 (4,9)	4 (3,3)	10 (8,1)	0,754
Fiebre	1 (0,8)	3 (2,4)	4 (3,3)	0,229
Mareo	3 (2,4)	0 (0,0)	3 (2,4)	0,109
Parestesia	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
<b>Sistema respiratorio</b>	4 (3,3)	1 (0,8)	5 (4,1)	0,242
Shock anafiláctico sistémico	4 (3,3)	0 (0,0)	4 (3,3)	0,063
Hemoptisis	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
<b>Alteraciones hematológicas</b>	1 (0,8)	3 (2,4)	4 (3,3)	0,229
Trombocitopenia	0 (0,0)	3 (2,4)	3 (2,4)	0,055
Hipopotasemia	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
<b>Sistema músculo esquelético</b>	0 (0,0)	2 (1,6)	2 (1,6)	0,119
Dolor muscular y articular	0 (0,0)	2 (1,6)	2 (1,6)	0,119
<b>Sistema cardiovascular</b>	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
Bradycardia	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359

### Anexo 13

**Tabla 11.** Fármacos por grupo terapéutico y su clasificación Anatómico, Terapéutico y Química (ATC), implicados en las reacciones adversas a medicamentos de pacientes con notificación espontánea remitida a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero – agosto de 2019.

Fármacos por grupo terapéutico y su clasificación ATC				Distribución por género		Total n (%) 123 (100%)	$\rho$ - valor
				Femenino n (%) 67 (54,5)	Masculino n (%) 56 (45,5)		
<b>Antiinfecciosos</b>				17 (13,8)	19 (15,4)	36 (29,3)	0,299
P01	P01CB Compuestos de antimonio	P01CB02	Estibogluconato sódico	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,6)	0,898
<b>Antiprotozoarios</b>							
P02	P02BA Derivados de la quinolina y sustancias afines	P02BA01	Praziquantel	3 (2,4)	3 (2,4)	6 (4,9)	0,822
<b>Antihelmínticos</b>							
<b>J01 Antibacterianos de uso sistémico</b>							
	J01FF Lincosamidas	J01FF01	Clindamicina	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (2,4)	0,668
	J01DB Cefalosporina de primera generación	J01DB01	Cefalexina	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
	J01DD Cefalosporinas de tercera generación	J01DD04	Ceftriaxona	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (2,4)	0,668
		J01DD01	Cefotaxima	0 (0,0)	2 (1,6)	2 (1,6)	0,119
	J01FA Macrólidos	J01FA09	Claritromicina	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (2,4)	0,668
		J01FA10	Azitromicina	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
	J01CE Penicilinas sensibles a betalactamasas	J01CE08	Penicilina G sódica	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
	J01CA Penicilina de espectro ampliado	J01CA01	Ampicilina	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,6)	0,192
	J01MA Fluoroquinolonas	J01MA02	Ciprofloxacino	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,6)	0,898
	J01XA Antibacterianos glicopéptidos	J01XA01	Vancomicina	0 (0,0)	2 (1,6)	2 (1,6)	0,119
	J01XD Derivados de imidazol	J01XD01	Metronidazol	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
<b>J05 Antivirales para uso sistémico</b>							
	J05AR Antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH, combinaciones	J05AR11	Lamivudina	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
			Tenofovir	0 (0,0)	2 (1,6)	2 (1,6)	0,119
			Efavirenz	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
	J05AB Nucleósidos y nucleótidos excl. inhibidores de la transcriptasa inversa	J05AB01	Aciclovir	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
<b>J04 Antimicobacterianos</b>							
	J04AM Combinaciones de fármacos para el tratamiento de la tuberculosis	J04AM03	Isoniazida	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
			Etambutol	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
<b>Medicamentos psicoterapéuticos</b>				16 (13,0)	11 (8,9)	27 (22,0)	0,572
	N05AX Otros antipsicóticos	N05AX08	Risperidona	10 (8,1)	7 (5,7)	17 (13,8)	0,698
	N05AB Fenotiazinas con estructura piperazina	N05AB02	Flufenazina	4 (3,3)	2 (1,6)	6 (4,9)	0,539

N05 Psicolépticos	N05AA Fenotiazinas con cadena lateral alifática	N05AA01	Clorpromazina	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,6)	0,898
	N05AD Derivados de butirofenona	N05AD01	Haloperidol	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
N06 Psicoanalépticos	N06AB Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	N06AB06	Sertralina	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
<b>Medicamento para el dolor y cuidados paliativos</b>				16 (13,0)	9 (7,3)	25 (20,3)	0,284
	N02AX Otros opioides	N02AX02	Tramadol	9 (7,3)	3 (2,4)	12 (9,8)	0,133
N03 Analgésicos	N02BB Pirazonas	N02BB02	Metamizol	1 (0,8)	3 (2,4)	4 (3,3)	0,229
	N02BE Anilidas	N02BE01	Paracetamol	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
	N02AA Alcaloides naturales del opio	N02AA79	Codeína fosfato	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
M01A Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	M01AB Derivados del ácido acético y sustancias afines	M01AB05	Diclofenaco	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
	M01AE Derivados del ácido propiónico	M01ae03	Ketoprofeno	3 (2,4)	2 (1,6)	5 (4,1)	0,800
		M01AE02	Naproxeno	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
<b>Antiepilépticos/Anticonvulsivantes</b>				4 (3,3)	5 (4,1)	9 (7,3)	0,530
N03 Antiepilépticos	N03AE Derivados de benzodiazepina	N03AE01	Clonazepam	3 (2,4)	5 (4,1)	8 (6,5)	0,319
	N03AF Derivados de carboxamida	N03AF01	Carbamazepina	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
<b>Medicamentos gastrointestinales</b>				3 (2,4)	4 (3,3)	7 (5,7)	0,525
A02 Medicamentos para trastorno relacionados con ácido	A02BC Inhibidores de la bomba de protones	A02BC01	Omeprazol	2 (1,6)	3 (2,4)	5 (4,1)	0,507
	A02BA Antagonistas del receptor H2	A02BA02	Ranitidina	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
A03 Fármacos para los trastornos gastrointestinales funcionales	A03FA Propulsivos	A03FA01	Metoclopramida	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
<b>Medicamentos cardiovasculares</b>				3 (2,4)	2 (1,6)	5 (4,1)	0,800
C10 Agente modificadores de lípidos	C10AA Inhibidores de la HMG CoA reductasa	C10AA05	Atorvastatina	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
C01 Terapia cardiaca	C01CA Agentes adrenérgicos y dopaminérgicos	C01CA07	Dobutamina	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
		C01CA04	Dopamina	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
C08 Bloqueadores de canales de calcio	C08CA Derivados de la dihidropiridina	C08CA05	Nifedipino	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
		C08CA01	Amlodipino	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
<b>Vitaminas y minerales</b>				3 (2,4)	2 (1,6)	5 (4,1)	0,800
A12 Suplementos minerales	A12AA Calcio	A12AA03	Gluconato de calcio	3 (2,4)	2 (1,6)	5 (4,1)	0,800
<b>Medicamentos que afectan la sangre</b>				2 (1,6)	2 (1,6)	4 (3,3)	0,855
B02 Antihemorrágicos	B02AA Aminoácidos	B02AA02	Acido tranexámico	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,6)	0,898

B03 Preparados antianémicos	B03AA Hierro bivalente, preparaciones orales	B03AA07	Sulfato ferroso	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,6)	0,898
<b>Antialérgicos y medicamentos utilizados en anafilaxia</b>				0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
H02 Corticosteroides para uso sistémico	H02AB Glucocorticoides	H02AB02	Dexametasona	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
<b>Medicamentos diuréticos</b>				1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
C03 Diuréticos	C03CA Sulfonamidas	C03CA01	Furosemida	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
<b>Medicamentos que actúan en las vías respiratorias</b>				0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
R03 Drogas para enfermedades obstructivas de las vías aéreas	R03BA Glucocorticoides	R03BA01	Beclometasona	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
<b>Antineoplásicos, inmunosupresores e inmunomoduladores</b>				1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
L01 Agentes antineoplásicos	L01AA Análogos de la mostaza nitrogenada	L01AA01	Ciclofosfamida	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
<b>Inhibidores de la colinesterasa y relajantes</b>				1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
M03 Relajantes musculares	M03BC Éteres, químicamente cercanas a los antihistamínicos	M03BC01	Orfenadrina citrato	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359

## Anexo 14.

**Tabla 12.** Criterios de evaluación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos según género de pacientes con notificación espontánea remitidas a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019.

Criterios de evaluación*	Distribución por género		Total n (%)	$\rho$ - valor
	Femenino	Masculino		
	n (%)	n (%)		
	67 (54,5)	56 (45,5)	123 (100%)	
<b>Secuencia temporal (cronológica)</b>				
Compatible	67 (54,7)	55 (44,7)	122 (99,2)	0,272
Compatible pero no coherente	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
No hay información	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,272
Incompatible	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
RAM aparecida por retirada del medicamento	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Conocimiento previo</b>				
RAM bien conocida	63 (51,2)	46 (37,4)	109 (88,6)	0,039
RAM conocida ocasionalmente	3 (2,5)	4 (3,3)	7 (5,7)	0,539
RAM desconocida	1 (0,8)	6 (4,9)	7 (5,7)	0,028
Existe información en contra de la relación	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Efecto de retirada del medicamento</b>				
La RAM mejora	24 (19,5)	28 (22,8)	52 (42,3)	0,113
La RAM no mejora	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
No se retira el medicamento la RAM no mejora	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,359
No se retira el medicamento y RAM mejora	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
No hay información	10 (8,1)	10 (8,1)	20 (16,3)	0,661
RAM mortal o irreversible	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Medicamento no retirado tolerancia al efecto	0 (0,0)	2 (1,6)	2 (1,6)	0,119
Medicamento no retirado RAM mejora por tratamiento	32 (26,0)	16 (13,0)	48 (39,0)	0,030
<b>Reexposición al medicamento</b>				
Positiva: reaparece la RAM	30 (24,4)	26 (21,1)	56 (45,5)	0,855
Negativa: no aparece la RAM	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
No hay reexposición/información insuficiente	35 (28,5)	28 (22,8)	63 (51,2)	0,805
RAM mortal o irreversible	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
RAM previa similar	2 (1,6)	2 (1,6)	4 (3,3)	0,855
<b>Existencias de causas alternativas al medicamento</b>				
Explicación alternativa más verosímil	11 (8,9)	8 (6,5)	19 (15,4)	0,745
Explicación alternativa igual o menos verosímil	22 (17,9)	18 (14,6)	40 (32,5)	0,935
No hay información para establecer una explicación alternativa	18 (14,6)	19 (15,4)	37 (30,1)	0,395
Hay explicación suficiente para descartar una explicación alternativa	16 (13,0)	11 (8,9)	27 (22,0)	0,572
<b>Factores contribuyentes</b>				
Si hay factores contribuyentes	30 (24,4)	29 (23,6)	59 (48,0)	0,438
No hay factores contribuyentes	37 (30,1)	27 (22,0)	64 (52,0)	0,438
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Si hay exploraciones complementarias	5 (4,1)	5 (4,1)	10 (8,1)	0,767
No hay exploraciones complementarias	62 (50,4)	51 (41,5)	113 (91,9)	0,767

\* Algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Colaboradore

## Anexo 15. Contrastación de hipótesis

### Prueba de hipótesis general

**H<sub>0</sub>:** No existe relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes con notificación espontánea a la DIREMID, Ayacucho.

**H<sub>a</sub>:** Existe relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes con notificación espontánea a la DIREMID, Ayacucho.

**Tabla 13.** Resultados inferenciales de correlación Rho de Spearman entre las reacciones adversas a medicamentos con las manifestaciones clínicas y fármacos implicados.

		Correlaciones		
			Manifestaciones clínicas en órganos y sistemas	Fármaco implicado por grupo terapéutico y clasificación ATC
<b>Rho de Spearman</b>	Manifestaciones clínicas en órganos y sistemas	Coeficiente de correlación	1,000	0,268
		Sig. (bilateral)	.	0,003
		N	123	123
	Fármaco implicado por grupo terapéutico y clasificación ATC	Coeficiente de correlación	0,268	1,000
	Sig. (bilateral)	0,003	.	.
	N	123	123	123

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Interpretación:** en la prueba de hipótesis el  $p$  - valor calculado es 0,003 que es menor al 0,01 ( $0,003 < 0,01$ ) por lo que se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna, referido a que existe relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes con notificación espontánea a la DIREMID, Ayacucho. El coeficiente Rho de Spearman es de 0,268 lo que indica que la relación entre variables es directa y su grado de relación baja.



### Prueba de Hipótesis específica 1

**H<sub>0</sub>:** No existe relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con las manifestaciones clínicas en pacientes con notificación espontánea a la DIREMID, Ayacucho

**H<sub>a</sub>:** Existe relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con las manifestaciones clínicas en pacientes con notificación espontánea a la DIREMID, Ayacucho

**Tabla 14.** Resultados inferenciales de correlación Rho de Spearman entre las reacciones adversas a medicamentos con las manifestaciones clínicas según categorías del algoritmo.

		<b>Correlaciones</b>		
			Causalidad según categorías del algoritmo	Manifestaciones clínicas en órganos y sistemas
<b>Rho de Spearman</b>	Causalidad según categorías del algoritmo	Coeficiente de correlación	1,000	0,119
		Sig. (bilateral)	.	0,189
		N	123	123
	Manifestaciones clínicas en órganos y sistemas	Coeficiente de correlación	0,119	1,000
	Sig. (bilateral)	0,189	.	
	N	123	123	

**Interpretación:** en la prueba de hipótesis el  $p$  - valor calculado es 0,189 valor superior a 0,05 ( $0,05 < 0,189$ ) por lo que se rechaza la hipótesis alterna y acepta la hipótesis nula, referido a que no existe relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con las manifestaciones clínicas en pacientes con notificación espontánea a la DIREMID, Ayacucho.

## Prueba de Hipótesis específica 2

**H<sub>0</sub>:** No existe relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con los fármacos implicados en pacientes con notificación espontánea a la DIREMID

**H<sub>a</sub>:** Existe relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con los fármacos implicados en pacientes con notificación espontánea a la DIREMID

**Tabla 15.** Resultados inferenciales de correlación Rho de Spearman entre las reacciones adversas a medicamentos y los fármacos implicados según categorías del algoritmo.

		<b>Correlaciones</b>		
			Causalidad según categorías del algoritmo	Medicamento implicado por grupo terapéutico y clasificación ATC
<b>Rho de Spearman</b>	Causalidad según categorías del algoritmo	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	1,000 .	0,179* 0,048
	Medicamento implicado por grupo terapéutico y clasificación ATC	N	123	123
		Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	0,179* 0,048	1,000 .
		N	123	123

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

**Interpretación:** la prueba de hipótesis el  $p$  - valor calculado de 0,048 valor menor a 0,05 ( $0,048 < 0,05$ ), por lo que se rechaza la hipótesis nula y acepta la hipótesis alterna, referido a que existe relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con los fármacos implicados en pacientes con notificación espontánea a la DIREMID Ayacucho. El coeficiente Rho de Spearman es de 0,179 lo que indica que la relación entre las variables es directa y su grado muy bajo.

## Anexo 16. Matriz de consistencia

**Título:** “Relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos sobre notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019.

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	MARCO TEÓRICO	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p><b>General:</b> ¿Existirá relación de causalidad de reacciones adversas sobre notificación espontánea en la DIREMID Ayacucho?</p> <p><b>Específico:</b> 1. ¿Existirá relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con las manifestaciones en clínicas con notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho?</p> <p>2. ¿Existirá relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con los fármacos implicados en pacientes con notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas?</p>	<p><b>Objetivo general</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar la relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes con notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho, enero - agosto del 2019.</li> </ul> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar la relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con las manifestaciones clínicas en pacientes con notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho, enero - agosto de 2019.</li> <li>Determinar la relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con los fármacos implicados en pacientes con notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho, enero - agosto de 2019.</li> </ul>	<p><b>General:</b> H<sub>a</sub>: Existe relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos en pacientes con notificación espontánea a la DIREMID Ayacucho.</p> <p>H<sub>0</sub>: No existe relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos en pacientes con notificación espontánea a la DIREMID Ayacucho.</p> <p><b>Específicos 1:</b> H<sub>a</sub>: existe relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con las manifestaciones clínicas en pacientes con notificación espontánea a la DIREMID.</p> <p>H<sub>0</sub>: No existe relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con las manifestaciones clínicas en pacientes con notificación espontánea a la DIREMID.</p> <p><b>Específicos 2:</b> H<sub>a</sub>: existe relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con los fármacos implicados en pacientes con notificación espontánea a la DIREMID.</p> <p>H<sub>0</sub>: No existe relación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos con los fármacos implicados en pacientes con notificación espontánea a la DIREMID</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Farmacovigilancia</li> <li>Sistema de notificación espontánea</li> <li>Reacción adversa a medicamentos</li> <li>Factores de riesgo para presentar RAM</li> <li>Relación de causalidad de la RAM</li> </ul>	<p><b>Variable 1</b> Relación de causalidad</p> <p><b>Dimensión:</b> Criterios de evaluación de causalidad</p> <p><b>Indicadores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Secuencia temporal</li> <li>Conocimiento previo</li> <li>Efecto retirado de medicamento</li> <li>Reexposición al medicamento</li> <li>Existencia de acusas alternativas al medicamento</li> <li>Factores contribuyentes</li> <li>Exploraciones complementarias</li> </ul> <p><b>Dimensión:</b> categorías del algoritmo de causalidad de la RAM</p> <p><b>Indicadores:</b> Categorías del algoritmo de causalidad</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Definitiva (&gt; = 8)</li> <li>Probable (6 - 7)</li> <li>Posible (4 - 5)</li> <li>Condicional/no clasificada (1 - 3)</li> <li>Improbable</li> </ul> <p><b>Variable 2</b> Reacciones adversas a medicamentos (RAM)</p> <p><b>Dimensión:</b> manifestaciones clínicas de las RAM</p> <p><b>Indicadores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RAM según órganos y sistemas</li> <li>RAM según gravedad</li> <li>Desenlace de las RAM</li> </ul> <p><b>Dimensión:</b> medicamentos implicados en las RAM</p> <p><b>Indicadores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Clasificación según ATC de los medicamentos</li> <li>RAM según dosis del medicamento</li> <li>RAM según vía de administración del medicamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Tipo, nivel y diseño de investigación</b> <b>Tipo de investigación</b> Básica <b>Nivel de investigación</b> Cuantitativo no experimental, correlacional, transversal y retrospectivo. <b>Diseño de investigación</b> Estudio de evaluación: G → C de reacciones adversas a medicamentos sobre la notificación espontánea.</li> <li><b>Población, muestra y unidad de análisis</b> <b>Población</b> Constituido por todas las fichas de notificaciones espontáneas que fueron emitidas por establecimientos públicos y privados a la Dirección Regional de Medicamentos Insumos y Drogas (DIREMID) Ayacucho en el periodo de enero - agosto del 2019 teniendo como tamaño de población 180 fichas espontáneas. <b>Muestra</b> 123 fichas de notificaciones espontáneas admitidas en la DIREMID durante el periodo de enero - agosto de 2019, calculado mediante muestreo probabilístico, muestreo aleatorio simple (MAS) <b>Unidad de análisis</b> Una ficha de notificación espontánea.</li> <li><b>Técnica, instrumento y procedimiento de recolección de datos</b> <b>Técnica</b> Se utilizó la técnica de análisis documental para la recolección de información secundaria. <b>Instrumento</b> El instrumento utilizado fue la ficha de recolección de datos (Anexo 6). <b>Procedimiento de recolección de datos</b> Se detallan en el contenido del presente informe</li> <li><b>Procesamiento, análisis e interpretación de datos</b>  Toda la información fue analizada por el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 26.0, Microsoft Office y Excel 2016, evaluándose la correlación de las variables a través del coeficiente Rho de Spearman (para datos cualitativos ordinales y cuantitativos) y Chi<sup>2</sup> (para dos variables cualitativas) con un nivel de confianza del 95% y un margen de error aceptable del 5%, los resultados se expresaron como promedio de la correlación existente entre la variable 1 y 2.</li> </ul>

## ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

### RESOLUCIÓN DECANAL N°1019-2023-UNSCH-FCSA-D

**BACHILLER:** DINA ESPINOZA SANTIAGO

En la ciudad de Ayacucho, siendo las once de la mañana del día veintiuno del mes de diciembre del año dos mil veintitrés, se reunieron en el auditorium de la Facultad de Ciencias de la Salud los docentes miembros del jurado evaluador, para el acto de sustentación de trabajo de tesis titulado: **“Relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos sobre notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019”**, presentado por la bachiller **DINA ESPINOZA SANTIAGO** para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. El jurado evaluador está conformado por:

Presidente : Prof. José Alejandro Yarlequé Mujica (Decano)

Miembros : Prof. Edwin Carlos Enciso Roca

: Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo

Prof. Edgar Cárdenas Landeo

Asesora : Prof. Nancy Victoria Castilla Torres

Secretaria Docente : Prof. Stephany Massiell Barbaran Vilcatoma

En mérito del Memorando N°1423-2023-UNSCH-FCSA/D, de fecha 21 de diciembre del presente año, se dispone que el profesor Johnny Aldo Tinco Jayo asuma la presidencia del acto de sustentación.

Con el quorum de reglamento se dio inicio la sustentación de tesis, como acto inicial el presidente de la comisión pide a la secretaria docente dar lectura a la RESOLUCIÓN DECANAL N° 1019-2023-UNSCH-FCSA-D, de fecha 18 de diciembre de 2023, también manifiesta que los documentos presentados por la recurrente no tienen ninguna observación, dando algunas indicaciones a la sustentante.

Seguidamente se da inicio a la exposición la Bachiller: **DINA ESPINOZA SANTIAGO**, y una vez concluida, el presidente de la comisión solicita a los miembros del jurado evaluador realizar sus respectivas preguntas, seguidamente se da pase a la asesora de tesis, para que pueda aclarar algunas preguntas, interrogantes, aclaraciones.

El presidente invita a la sustentante abandonar el auditorium para que pueda proceder con la calificación.

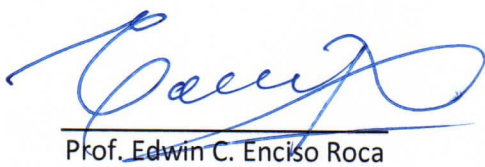
### RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN FINAL

Bachiller: **DINA ESPINOZA SANTIAGO**

JURADOS	Texto	Exposición	Preguntas	P. Final
Prof. Edwin Carlos Enciso Roca	17	17	17	17

Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo	17	17	16	17
Prof. Edgar Cárdenas Landeo	17	17	17	17
<b>PROMEDIO FINAL</b>				<b>17</b>

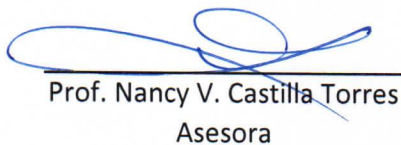
De la evaluación realizada por los miembros del jurado calificador, llegaron al siguiente resultado: Aprobar a la Bachiller **DINA ESPINOZA SANTIAGO**; quien obtuvo la nota final de diecisiete (17) para la cual los miembros del jurado evaluador firman al pie del presente, siendo la 1:15 de la tarde, se da por concluido el presente acto académico.



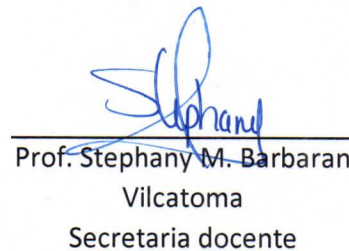
Prof. Edwin C. Enciso Roca  
Jurado



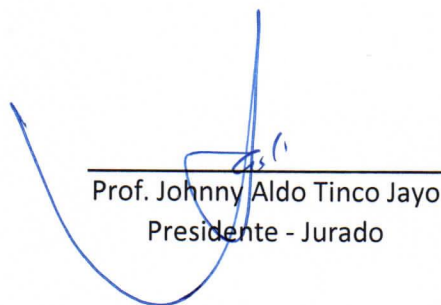
Prof. Edgar Cárdenas Landeo  
Jurado



Prof. Nancy V. Castilla Torres  
Asesora



Prof. Stephany M. Barbaran  
Vilcatoma  
Secretaria docente



Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo  
Presidente - Jurado



**UNSCH****FACULTAD DE  
CIENCIAS DE LA SALUD****ESCUELA PROFESIONAL DE  
FARMACIA Y BIOQUÍMICA****DOCENTES INSTRUCTORES  
DEL SOFTWARE ANTIPLAGIO**

## **CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD PRIMERA INSTANCIA DE TRABAJO DE TESIS - 023 - 2023**

El suscrito docente – instructor responsable de operativizar, verificar, garantizar y controlar la originalidad de los trabajos de tesis de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica designado por Resolución Decanal N° 0453 – 2023 – UNSCH – FCSA/D de fecha 15 de mayo de 2023, deja constancia que el trabajo de tesis titulado “**Relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos sobre notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019**”

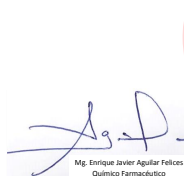
Autor: Bach. **Dina ESPINOZA SANTIAGO**

Asesor: Profesora **Nancy Victoria CASTILLA TORRES**

Ha sido sometido al análisis del sistema antiplagio **TURNITIN** concluyendo que presenta un porcentaje de **28 % de Índice de Similitud**.

Por lo que, de acuerdo con el porcentaje establecido en el Artículo 13 del Reglamento de Originalidad de Trabajos de Investigación de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga es procedente conceder **la Constancia de Originalidad en Primera Instancia**.

Ayacucho, 17 de noviembre de 2023



Mg. Enrique Javier Aguilar Felices  
Químico Farmacéutico

Firmado  
digitalmente por  
Enrique Javier  
Aguilar Felices  
Fecha:  
2023.11.17  
09:34:23 -05'00'

**Mg. Enrique Javier AGUILAR FELICES**  
Docente – Instructor



**UNSCH**

FACULTAD DE  
CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE  
FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD SEGUNDA INSTANCIA:**  
**TESIS DE PREGRADO**

**(C°46-2023-EPFB-UNSCH)**

La que suscribe, directora de escuela y docente instructor en segunda instancia de Tesis de Pregrado, luego de verificar la originalidad de la tesis de la Escuela profesional de Farmacia y bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, en representación de la decana y delegada por Resolución Decanal N° 077-2021-UNSCH-FCSA/D, deja constancia que el trabajo de tesis titulado:

Relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos sobre notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019

**Bach. ESPINOZA SANTIAGO, Dina**

Ha sido sometido al análisis mediante el sistema TURNITIN concluyendo que presenta un porcentaje de **27% de índice de similitud.**

Por lo que, de acuerdo con el porcentaje establecido en el Artículo 13° del Reglamento de Originalidad de Trabajos de investigación de pregrado de la UNSCH. Por tanto, **ES PROCEDENTE** conceder la Constancia de originalidad en segunda instancia.

Ayacucho, 20 de noviembre del 2023



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN  
CRISTÓBAL DE HUAMANGA  
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

*Mg. Maricela López Sierralta*

DIRECTORA  
Docente. Instructor  
Segunda instancia

cc.  
Archivo.

# Relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos sobre notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019

---

**Fecha de entrega:** 19-nov-2023 11:24 p. m. (UTC-0500)  
por Dina Espinoza Santiago

**Identificador de la entrega:** 2233691285

**Nombre del archivo:** TESIS\_DINA\_ESPINOZA\_sf.pdf (2.88M)

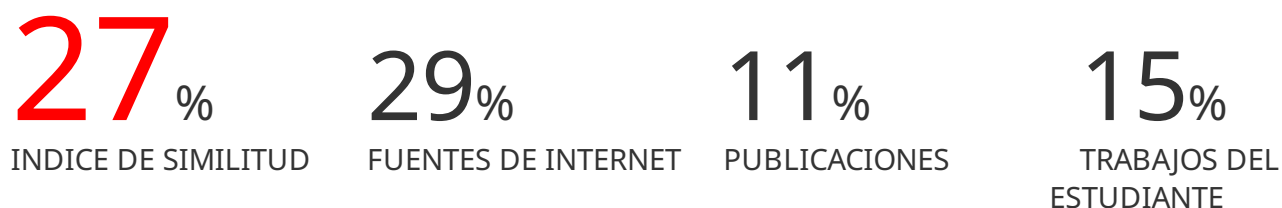
**Total de palabras:** 30053

**Total de caracteres:** 143954



# Relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos sobre notificación espontánea a la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas, Ayacucho enero - agosto de 2019

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://repositorio.uwiener.edu.pe">repositorio.uwiener.edu.pe</a> Fuente de Internet	4%
2	<a href="http://cybertesis.unmsm.edu.pe">cybertesis.unmsm.edu.pe</a> Fuente de Internet	3%
3	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	2%
4	<a href="http://www.diresajunin.gob.pe">www.diresajunin.gob.pe</a> Fuente de Internet	2%
5	<a href="http://repositorio.unapiquitos.edu.pe">repositorio.unapiquitos.edu.pe</a> Fuente de Internet	2%
6	<a href="http://repositorio.uoosevelt.edu.pe">repositorio.uoosevelt.edu.pe</a> Fuente de Internet	2%
7	<a href="http://repositorio.unjbg.edu.pe">repositorio.unjbg.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
8	<a href="http://repositorio.uigv.edu.pe">repositorio.uigv.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%

9	<a href="http://docplayer.es">docplayer.es</a> Fuente de Internet	1 %
10	<a href="http://tesis.ucsm.edu.pe">tesis.ucsm.edu.pe</a> Fuente de Internet	1 %
11	<a href="http://ri.ues.edu.sv">ri.ues.edu.sv</a> Fuente de Internet	<1 %
12	<a href="http://www.grafiati.com">www.grafiati.com</a> Fuente de Internet	<1 %
13	Submitted to Universidad Catolica De Cuenca Trabajo del estudiante	<1 %
14	<a href="http://repositorio.unsch.edu.pe">repositorio.unsch.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
15	<a href="http://revistas.upb.edu.co">revistas.upb.edu.co</a> Fuente de Internet	<1 %
16	<a href="http://www.scielo.cl">www.scielo.cl</a> Fuente de Internet	<1 %
17	<a href="http://repositorio.unac.edu.pe">repositorio.unac.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
18	<a href="http://www.revmedmilitar.sld.cu">www.revmedmilitar.sld.cu</a> Fuente de Internet	<1 %
19	<a href="http://www.revsaludpublica.sld.cu">www.revsaludpublica.sld.cu</a> Fuente de Internet	<1 %
20	<a href="http://revzoilomarinaldo.sld.cu">revzoilomarinaldo.sld.cu</a> Fuente de Internet	<1 %

21	Submitted to Universidad Femenina del Sagrado Corazón Trabajo del estudiante	<1 %
22	huap.redsalud.gob.cl Fuente de Internet	<1 %
23	www.uv.mx Fuente de Internet	<1 %
24	dspace.unitru.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
25	www.uladech.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
26	mriuc.bc.uc.edu.ve Fuente de Internet	<1 %
27	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
28	dspace.esPOCH.edu.ec Fuente de Internet	<1 %
29	redi.unjbg.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
30	Tiemin Wang, Jie Zhou. "Strategic choices of firms in expanding overseas business", Frontiers of Business Research in China, 2008 Publicación	<1 %
31	www.revfarmacia.sld.cu Fuente de Internet	<1 %

32

[www.umv.gov.co](http://www.umv.gov.co)

Fuente de Internet

<1 %

---

33

[www.ine.cl](http://www.ine.cl)

Fuente de Internet

<1 %

---

34

[www.minsa.gob.pe](http://www.minsa.gob.pe)

Fuente de Internet

<1 %

---

35

[www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)

Fuente de Internet

<1 %

---

36

[saludtrabajoydiversion.blogspot.com](http://saludtrabajoydiversion.blogspot.com)

Fuente de Internet

<1 %

---

37

Submitted to BENEMERITA UNIVERSIDAD  
AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA

Trabajo del estudiante

<1 %

---

38

[candycrushcheats302.blogspot.com](http://candycrushcheats302.blogspot.com)

Fuente de Internet

<1 %

---

39

[es.slideshare.net](http://es.slideshare.net)

Fuente de Internet

<1 %

---

40

[repositorio.unsaac.edu.pe](http://repositorio.unsaac.edu.pe)

Fuente de Internet

<1 %

---

41

[www.revgaleno.sld.cu](http://www.revgaleno.sld.cu)

Fuente de Internet

<1 %

---

42

[zaguan.unizar.es](http://zaguan.unizar.es)

Fuente de Internet

<1 %

---

43	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	<1 %
44	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	<1 %
45	portal.mspas.gob.gt Fuente de Internet	<1 %
46	eprints.ucm.es Fuente de Internet	<1 %
47	repository.udca.edu.co Fuente de Internet	<1 %
48	worldwidescience.org Fuente de Internet	<1 %
49	repositorio.ucp.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
50	Submitted to Pontificia Universidad Católica del Perú Trabajo del estudiante	<1 %
51	Submitted to National University College - Online Trabajo del estudiante	<1 %
52	Submitted to Universidad Privada San Juan Bautista Trabajo del estudiante	<1 %

53

Submitted to Universidad Tecnica De Ambato-  
Direccion de Investigacion y Desarrollo , DIDE

Trabajo del estudiante

<1 %

54

dspace.uniandes.edu.ec

Fuente de Internet

<1 %

55

renati.sunedu.gob.pe

Fuente de Internet

<1 %

56

revistas.unisimon.edu.co

Fuente de Internet

<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 30 words

Excluir bibliografía

Activo