



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

**Identificación de reacciones adversas en
Centros de Salud Centinela correspondientes
a la Jurisdicción Sanitaria No. 1 del Estado de
Morelos.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN FARMACIA

PRESENTA:

Aldo Josué Ramírez Nava

Director de Tesis:

M. en F. Julio César Parra Acosta, Facultad de Farmacia, UAEM.

Asesor Clínico:

Dr. Omecihuatl Estrada Pérez, jefe del Departamento de Regulación
de Servicios de Salud de Atención Primaria a la Salud.

CUERNAVACA, MOR.

NOVIEMBRE 2021





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA
SECRETARIA DE DOCENCIA
JEFATURA DE LA LICENCIATURA

Fecha: 25 de octubre de 2020
Asunto: VOTOS APROBATORIOS
Medio de Notificación: Electrónica
Folio: FF/D/SD/JLF/0138/2020

DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES
U.A.E.M
PRESENTE

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis **“Identificación de reacciones adversas en Centros de Salud Centinela correspondientes a la Jurisdicción Sanitaria No. 1 del Estado de Morelos.”** presentada por el pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia. **C. Aldo Josué Ramírez Nava, (20141009373)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

Jurado

Firma

Dr. Germán Bernal Fernández

MAH. Xóchitl Morales Bustamante

L en F. Ana Laura Mateos Correa

Dra. María Antonieta Gómez Solís

L en F. Karina López Flores



ATENTAMENTE
“POR UNA HUMANIDAD CULTA”

M.P.D. Reyna América Serrano López
Secretaria de Docencia

Cp Archivo
Cp. Bdm

Av. Universidad 1001 Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México.
C.P. 62210 Tel. 777 329 7000 Ext. 3365



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2021-10-25 18:23:51 | Firmante

HkRNJPW68eaU51ZNDWgocmwjQxTa5p4JG1aE5XH1XI86H35O1LDGd4X7bL8fa/SiV3aBj5RLDELcLGUk6J3q6obevZGF8UBIcXDMrMecXIAYJrxZZbIP/Trr86F8o2CSRT3b51u6tCKUVF7lqmHWxhJ3wpSGRb4/+56i5+TDhsV1+MLmHCCvG4zzGXhFgSGq7H1wmnMW7s1JVGnceJczrK8QWjO9tpEEQmoQJWrKbn+UyUdWqVCK32NHjispZ2gwQZmPp44/SWLTbhXWTtkNvFDgC/ygdTfpi5QYtm1WfYBZZEsa8kCn8scNj7eHbLmP3n/mJhF0tcpdybhMUeMw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



734pxPHX5

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/KcJJKW3d3Uzxc4T7wGQKTkEOfil4Z7bD>

**UA
EM**

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

ANA LAURA MATEOS CORREA | Fecha:2021-11-16 14:32:45 | Firmante

ygQO4EQJcZbh+8mi8w5PivF0oNmqq1KyXDGFk0Cb5tiK7gEpQW+7elWKEETvLcYIPIZt2aLfbry17+DufQgx72jmEIH8xlpVSm1O9lOeaYRSMzXZF+E5YPvW361d9f6DpE5ALJZ
RFRuUgkzcKq6RRSDOHgtYtFOZ2Wrxq8yUilfmw0Cn7Jgx4RXbqF4CHSxcpMxxe/Tvalbl8ZifbHzxF0t/nLkrm6rKREkvnNbECo1InJlgbSGKlzaKso3pa6QFTCw7fiNh2G5BKgnmW
QhFmibUl0mejzvbQIMz6O9U+OZHI+e4QfGz29Xw2AF16qezcBN9mTtgZfOrVNgtdPw==

GERMAN BERNAL FERNANDEZ | Fecha:2021-11-16 14:33:26 | Firmante

Eui3bMLZUeCW7YDFmCLerdmQDVu0YTZne5BrQ8qeWvOEFGGyWCjhEa6ENX3hUM84tJjqpKUvWWLIXS7BKBUaVHxw6fnp3YpbU7xvMrSnhWebyJuOL7AWBMUec1DPBS
uCKCsslRTYmrgkLHOaFUK/Qm1D4O4q3Vn+iz1ESP/FxbVYXOR7WJU00xixccPN+obdisvWPy74UuTxk8BNWCKOyH9zaQ7S415azLqJf5gbo/Cz0Tsm956sch5i6wuc0jvo1AviY
NN+QFWGwEwZ6XO4Kt32qJP/cwH9EsFJUkSo9E0eFeW9F3egUV4WrbkmV3Nbt0XYInNEW6JnCMew==

KARINA LOPEZ FLORES | Fecha:2021-11-17 11:20:42 | Firmante

T7qPstbuBQZgmakdNGYMXwlbBijPCKzLrbGK1liSOYOQISsAG+hgYHXZzQJl+gRf8sZ2AsdTIldD4qxFW+hHdHECIG8sFO8FrVl8gJoCqMVRMC5erN7QCbs7o1RDP1gSqrOii5
WYcpi4+ICnlTr7w5oKmW6NHR655Mlh1s0q+05bxWbwED3DYvusVI50NPr1jq66KtoWlI0mEj9ggbcuz7g9Qkv9XXV7L1p3gW7hii9tMo/Ef6OrY97MwtkHaTCbKBS4GFY/1ZnEaz
KnCsq+wQCcpbT7Ra/PohZg6zCGFVvaGLA2Ji9800p01ZcJP3Fiuqo2sMHieX4MB+z0dDsBw==

MARIA ANTONIETA GOMEZ SOLIS | Fecha:2021-11-17 12:41:42 | Firmante

H7Fh05BH9u/+5Sge9YNUJHlr8dhwKY3trIEh5lBtgnxPx3rpiZVP/ffAJSMwxXAntBnhnq5EQ8OvjECoRPW+CXnqT9ZxeGg8YF13AUqFglDk9tRVJceXTkNvczyXRf8OwmW8EGE
Dtdlic0KVUA3lKqFkOdYxwkTvQotD0g4lFhHgdOyYhJd1qVUUorQ5SWayCYh/k1V3sQG2Pw3qKfn8Yn5EXXjr1/NTc6bZVtNP6CSyxumdp07R+NxxEAYfDwaSXNtrf3ssxt0c
pMvhFatoygWqYzAiPY2/qu81As7oymd3ZKhlh4bJP8alYXLSQOZNXUcDC0/aG4ITjZ2A==

XOCHITL MORALES BUSTAMANTE | Fecha:2021-11-18 12:17:13 | Firmante

F9y2SFzDKtqZi8jicQKcOqa6Atp/Xyx7kOkerhyfjxqMvaJ7WrVICoPKXtY4ik613psLmlZGKzumyd1HrVcDjtdAMNRP8lRuK4ccScNE6WyYOPVlcic0w61HHDuhgScQsvaw0i5fT+e
hfWHzkqhrIIPaufO5ESA/GEEXFLyJ/CSSNrVamGos68o5gt1JD0JObL5on3/rXTf8ey20rzsPjLzTPe59NuhLsMjA0Azbnx3laiOdW6DS3oTJQPwkgk+1HSsR0ZAe9fvVCaXgth/cdoW
Y1m8MqztkTS9xq/mqrcrgZiEANCvzEuqvxgrD6SFwEDPxfonK7ACi1KWZx73wg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



FgusQvTK7

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/H28LtlJIHsEObwL7848Z3u7DuvrgyjE5>





AGRADECIMIENTOS

A mis padres

“Ustedes han sido siempre el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, quienes estuvieron siempre a mi lado en los días y noches más difíciles durante mis horas de estudio. Siempre han sido mis mejores guías de vida. Hoy que cumpla una meta más, les dedico a ustedes este logro amados padres, como una meta más conquistada. Gracias por ser quienes son y por creer en mí, los amo”

A mi tutor

“M en F. Julio Cesar Parra Acosta, Sin usted y sus virtudes, su paciencia y constancia este trabajo no lo hubiese logrado tan fácil. Sus consejos fueron siempre útiles cuando no salían de mi pensamiento las ideas para escribir lo que hoy he logrado. Usted formó parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que lo caracterizan. Muchas gracias por sus múltiples palabras de aliento, cuando más las necesite; por estar allí cuando mis horas de trabajo se hacían confusas. Gracias por su apoyo”

A los docentes

“Sus palabras fueron sabias, sus conocimientos rigurosos y precisos, a ustedes mis profesores queridos, les debo mis conocimientos. Donde quiera que vaya, los llevaré conmigo en mí transitar profesional. Su semilla de conocimientos germinó en el alma y el espíritu. Gracias por su paciencia, por compartir sus conocimientos de manera profesional e invaluable, por su dedicación perseverancia y tolerancia.”

A mis Amigos

“Mis amigos Alan, Gaby, Vero, Diana, Rubén, no puedo dejar de recordar cuantas tardes y horas de trabajo nos juntamos a lo largo de nuestra formación. Hoy me toca cerrar un capítulo maravilloso en esta historia de mi vida y no puedo dejar de agradecerles por su apoyo y constancia, al estar en las horas más difíciles, por compartir horas de estudio, pero más que nada por su cariño y por siempre creer en mí. Gracias por estar siempre conmigo.”

Índice

AGRADECIMIENTOS	5
Índice de Abreviaturas.....	9
Índice de Figuras.....	10
Índice de Tablas.....	10
Índice de Graficas	10
1. Introducción	11
2. Marco Teórico.....	12
2.1. Farmacovigilancia	12
2.1.1 Alcance de la farmacovigilancia.....	15
2.1.2 Sistema de farmacovigilancia.	17
2.2. Farmacovigilancia en México	18
2.3. Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM's).....	19
2.3.1. Etiología de las reacciones adversas	21
2.3.2. Clasificación de las reacciones adversas	22
2.3.3. Evaluación de la causalidad de las reacciones	24
2.3.4. Calidad de la información	25
2.3.5. Criterios para determinar la gravedad de un caso:.....	25
2.3.6. Criterios para determinar la severidad de la reacción.	26
2.4. Interacciones Farmacológicas.....	26
2.5. Problemas relacionados a la medicación.....	27
2.6. Resultados negativos asociados a la medicación.....	29
2.7. Polimedicación	30
2.8. Tecnovigilancia	31
2.9. Incidente Adverso	33
3. Antecedentes.....	35
4. Objetivo general.....	38
4.1. Objetivos específicos.....	38
5. Justificación	38
6. Planteamiento del problema	39
7. Hipótesis.....	39
8. Metodología.....	39
8.1. Operacionalización de variables	39

8.2.	Diseño del estudio.....	40
8.3.	Sede del estudio	41
8.4.	Tamaño de muestra	41
8.5.	Criterios de selección.....	41
8.6.	Aspectos éticos	42
8.7.	Análisis estadístico.....	42
8.8.	Promoción sobre farmacovigilancia.	42
8.9.	Difusión de la Farmacovigilancia en las sedes de estudio	43
8.10.	Formato de reporte de RAM	43
8.11.	Identificación de sospechas de reacciones adversas.	43
8.12.	Evaluación del expediente clínico.....	43
8.13.	Llenado de reportes de sospechas de reacciones adversas	44
8.14.	Análisis de datos y base de datos.....	44
8.15.	Notificación de reportes a COPRISEM.	44
8.16.	Clasificación de las potenciales reacciones adversas a medicamentos (PRAM).	44
8.17.	Identificación y clasificación de las potenciales interacciones farmacológicas (PIF). 45	
8.18.	Identificación y clasificación de los problemas relacionados con medicamentos (PRM). 46	
9.	Resultados.....	46
9.1.	Casos reportados y expedientes revisados.	46
	Figura 6. Expedientes revisados dentro de las unidades de estudio.	47
9.2.	Datos generales y características de los pacientes.	47
	Tabla 1. Datos generales y características de los pacientes.	48
	Tabla 2.- número de diagnósticos por paciente.	48
9.3.	Clasificación y cantidad de medicamentos prescritos.	49
	Tabla 3.- Número de medicamentos prescritos a los pacientes.	49
	Tabla 4. Medicamentos con mayor frecuencia de prescripción	49
	Grafica 1.- Medicamentos y grupos farmacológicos.	50
	Grafica 2.- Medicamentos potencialmente sospechosos.....	51
9.4.	Clasificación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos	52
	Tabla 5.- Clasificación de las Sospechas de reacciones adversas a medicamentos.	52

Tabla 6. Posibles síntomas como sospecha de reacción adversa y su clasificación de acuerdo con su severidad.....	53
9.5. Potenciales Interacciones Farmacológicas.	53
Tabla 7.- potenciales interacciones farmacológicas.	55
9.6. Problemas relacionados con el uso de medicamentos.	55
Tabla 8. Posibles Problemas Relacionados con el uso de Medicamentos.	56
10.- Discusión.	56
10.1. Datos generales y clínicos de la población de estudios.	56
10.2. Cantidad y clasificación de medicamentos prescritos.	57
10.3 Medicamentos potencialmente sospechosos.....	59
10.4 Clasificación de las potenciales reacciones adversas.	60
10.5 Potenciales Interacciones Farmacológicas.	61
10.6 Problemas relacionados con el uso de medicamentos	62
11.- Conclusiones.....	62
10. Anexos	63
ANEXO 1.- CARTA DE APROBACION ANTE EL COMITÉ DE ETICA DEL HOSPITAL GENERA DR. JOSE G. PARRES.....	63
ANEXO 2.- CARTA DE APROBACION ANTE EL COMITÉ DE ETICA DE LA SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION.	63
ANEXO 3.- CARTEL INFORMATIVO, SOBRE FARMACOVIGILANCIA.....	63
ANEXO 4.- TRIPTICO INFORMATIVO	63
ANEXO 5.- FORMATO RAPIDO DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS.....	63
ANEXO 6.- FORMATO DE REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS y PIM.....	63
ANEXO 7.- NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	63
ANEXO 8.- FORMATO DE NOTIFICACIÓN DE POTENCIALES INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.....	63
ANEXO 9.- ALGORITMO DE NARANJO, PARA LA VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD DE REACCIONES ADVSERSAS	63
11. Referencias	77

Índice de Abreviaturas

CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios
OMS	Organización Mundial de la Salud
RAM's	Reacciones Adversas a Medicamentos
CENAVIF	Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica
PS	Profesionales de la Salud
ICSR	Casos Individuales de Seguridad
CEMAR	Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos
SRAM	Sospecha de Reacción Adversa a los Medicamentos
EA	Evento Adverso
ESAVI	Evento Supuestamente Atribuible a la Vacunación e inmunización
PRM	Problema Relacionado con los Medicamentos
RNM	Resultado Negativo al uso de Medicamentos
COPRISEM	Comisión Para la Protección Contra riesgos Sanitarios del Estado de Morelos
PIM	Posible Interacción con Medicamentos
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
HAS	Hipertensión Arterial Sistémica
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
ARA-II	Antagonista de los Receptores de Angiotensina II
AINE	Antiinflamatorio No Esteroideo

Índice de Figuras

Figura 1.	Alcance de la Farmacovigilancia	Pág. 14
Figura 2.	Productos Cubiertos por la Farmacovigilancia	Pág. 16
Figura 3.	Representación Esquemática del Sistema de Farmacovigilancia	Pág. 17
Figura 4.	Listado de Problemas Relacionados con la Medicación según el tercer consenso de Granada	Pág. 28
Figura 5.	Listado de resultados negativos asociados a la medicación (RNM) de acuerdo con el tercer consenso de granada.	Pág. 29
Figura 6. E	Expedientes Revisados dentro de las Unidades de Estudio	Pág. 46

Índice de Tablas

Tabla 1.	Datos Generales y Características de los Pacientes.	Pág. 47
Tabla 2.	Numero de Diagnósticos por Pacientes.	Pág. 47
Tabla 3.	Numero de Medicamentos Prescritos a los Pacientes	Pág. 48
Tabla 4.	Medicamentos con Mayor Frecuencia de Prescripción	Pág. 48
Tabla 5.	Clasificación de las Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos	Pág. 51
Tabla 6.	Posibles Síntomas como Sospechas de Reacciones Adversas y su Clasificación de Acuerdo con su Severidad	Pág. 51,52
Tabla 7.	Potenciales Interacciones Farmacológicas	Pág. 53,54
Tabla 8.	Posibles Problemas Relacionados con el uso de Medicamentos	Pág. 54,55

Índice de Graficas

Grafica 1.	Medicamentos y Grupos Farmacológicos	Pág. 49
Grafica 2.	Medicamentos Potencialmente Sospechosos	Pág. 50

1. Introducción

La Farmacovigilancia es una ciencia o actividad que se enfoca a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos o cualquier otro suceso que tenga relación con el uso de ellos, para esto es necesario que se lleve a cabo de forma conjunta con todos los profesionales de la salud, y llevarlo de la mano con pacientes e instituciones gubernamentales que tengan relación con la aplicación de la Farmacovigilancia.^{1, 2, 3,4}

Desde otra perspectiva la Farmacovigilancia en conjunto con lo anterior, se puede definir como, una actividad que se encuentra altamente relacionada con la salud pública, la cual tiene como principal objetivo el reconocer, indagar y evaluar cada uno de los riesgos que supone el uso de los diferentes medicamentos que se encuentran en el mercado. Por este motivo se puede considerar que la Farmacovigilancia esta encauzada a la toma de decisiones que permite tasar la relación costo-efectividad y costo-utilidad de los fármacos.^{1,2,3}

Como parte de toda estrategia farmacéutica se persiguen fundamentalmente tres objetivos: por parte de la industria se enfoca en garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos e impulsar la innovación y la mejora de medicamentos innovadores y el aumento de su oferta, por parte del gobierno como principal estrategia se enfoca en cerciorarse de que la población tenga el acceso a estos insumos.^{3,5,6}

Es en el marco de esta política como debe entenderse la función que realiza la farmacovigilancia, la que establece una herramienta que permite estar al tanto del perfil de seguridad y uso de los medicamentos, a través de la generación de información que retroalimenta a los consumidores, a los profesionales de la salud, a la Industria Farmacéutica, así como facilitar la función de control sanitario que realizan las autoridades.^{5, 6}

Dentro de los órganos reguladores que se dedican a las actividades enfocadas con la farmacovigilancia se encuentra el programa nacional de farmacovigilancia quien trabaja de manera conjunta con el centro nacional de farmacovigilancia (CNFV), organismo dependiente de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), que se enfoca en organizar y unificar las actividades de farmacovigilancia en el país y que participa dentro del programa internacional de farmacovigilancia dentro de la OMS.^{1, 2,3}

Por otro lado, y en conjunto con la Farmacovigilancia se encuentran las actividades de Tecnovigilancia que tienen como objetivo la identificación y evaluación de incidentes adversos causados por dispositivos médicos en uso, así como la identificación de factores de riesgo asociados a estos. Las instituciones tienen la responsabilidad de garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los Dispositivos Médicos usados en los servicios de salud y por los pacientes. También es una responsabilidad social, moral y

ética de todas las personas involucradas en la fabricación, comercialización, distribución, prescripción, manipulación y uso de los dispositivos médicos informar al CNFV.^{7,8}

2. Marco Teórico

2.1. Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia se ha aplicado a lo largo del tiempo esto debido a la percepción de una posible asociación causal entre los medicamentos y las reacciones adversas que se pueden suscitar durante o posterior a la administración o uso de un medicamento. Existen diversos acontecimientos a lo largo de la historia tal es el caso de lo sucedido en el año 1848 debido al súbito y repentino aumento en la muerte de pacientes tras el uso de cloroformo utilizado como anestésico. Más adelante de la misma manera en el año 1937, se usó un elixir de sulfonamidas, ocasionando la muerte de 107 pacientes, en su mayoría niños, sin embargo, no fue hasta el año 1961 cuando se inició la comercialización de un fármaco llamado “talidomida”, el cual fue usado como calmante para las náuseas durante los primeros meses de embarazo, este medicamento ocasiono que miles de bebés en todo el mundo nacieran con severas malformaciones de carácter irreversible, tales como la focomelia y la Amelia.^{3, 9, 10, 11}

El evento de la talidomida fue el principal motivo por el que se evidenció la necesidad de la farmacovigilancia. Es por ello que, en 1968, la Organización Mundial de Salud (OMS) decidió crear el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos, en cuya fase piloto participaron nueve países: Australia, Alemania, Canadá, Estados Unidos de América, Irlanda, Nueva Zelanda, Países Bajos, Reino Unido y Suecia.^{3,9,10,11,12}

De acuerdo a la OMS, la farmacovigilancia se define como “*la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos*”.^{3,11,13,14,12} De acuerdo con la bibliografía existe un gran número de definiciones y nuevas modificaciones del concepto de Farmacovigilancia, como en el que se menciona que la farmacovigilancia es “*La ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes*”.^{11,14}

En la actualidad gracias al avance en la medicina, la farmacia, y la mayoría de las áreas que se dedican principalmente al cuidado de la salud, así como al gran avance en las ciencias de la tecnología, se produjeron mejoras que han beneficiado tanto la salud, como la esperanza de vida de las personas. Por otro lado, cabe mencionar que la prescripción de medicamentos es el método terapéutico utilizado más frecuentemente, por lo tanto se podría decir que la farmacoterapia es fundamental y en ocasiones la única vía de tratamiento de la mayoría de las patologías en las personas.^{3,9,10}

En relación a lo anterior, principalmente por el gran uso de diversas y diferentes farmacoterapias es necesario realizar un estudio y tener en cuenta la relación que hay entre el riesgo-beneficio del uso y manejo de un medicamento, actualmente la seguridad de los medicamentos es un punto crucial a nivel mundial que se ha hecho prioritario, como un punto de gran valor que deben de tener en cuenta las diversas empresas para evaluar los problemas que derivan de la disposición de los medicamentos en el mercado. Por tal motivo es indiscutible y de gran importancia generar la cultura de reportar las diversas RAM'S que se pueden presentar gracias a la prescripción y administración de los diferentes medicamentos, al múltiple personal que se encuentran relacionadas en esta área, que principalmente es la de la salud englobando especialmente a médicos, ya sean adscritos o en formación, al personal de enfermería, a los farmacéuticos, etc.^{3,12,13,}

15

Sin embargo no solo es responsabilidad del personal de salud el generarse una cultura de reportar las RAM's, sino que también es importante encaminar a los pacientes, sus familiares, las personas que los cuidan, entre otros, a llegar a ese punto, esto se puede lograr en conjunto con los profesionales de la salud, teniendo una interacción constante de acuerdo al seguimiento fármaco-terapéutico que lleve cada uno de los pacientes y así tener una comunicación asertiva entre paciente-profesional de salud, para tener una visión de los potenciales problemas que se pueden presentar durante el periodo en el que se va a estar administrando su tratamiento.^{3, 11}

Para esto se puede llevar un control y así poder prevenir o reducir los efectos adversos en los pacientes y así mejorar su salud y su calidad de vida, para poder cumplir con este objetivo es ineludible contar con un sistema que se encargue precisamente de esto; evaluar, detectar, y controlar la seguridad que promete el uso de los medicamentos, lo que en la práctica supone contar con un sistema bien organizado de farmacovigilancia, esto es un componente clave para que los sistemas reglamentarios dentro de la industria farmacéutica, la práctica clínica y los programas dentro de la salud publica resulten eficaces.^{11, 3, 12, 15}

La historia de la farmacovigilancia a nivel internacional, dio inicio hace más de tres décadas, esto cuando la vigésima asamblea mundial de la salud acordó un método de resolución para así dar inicio a un proyecto de viabilidad de un sistema internacional a raíz de las diferentes tragedias suscitadas durante este periodo de tiempo, de las cuales se puede destacar la tragedia ocurrida con la Talidomida.^{16,}

Como hecho importante en el año 1982 se crea el Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica en Venezuela. Gracias al ministerio de sanidad y asistencia social a través del instituto nacional de higiene. Este siendo adscrito a la gerencia sectorial de registro y control, oficializándolo en el año 1987.¹⁶

Posteriormente de la misma manera en Venezuela se creó el Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF), el cual se encarga de responder ante situaciones que se presentan con relación al uso y manejo de medicamentos, llevando a cabo

acciones conducentes a la valoración de la causalidad de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) indagando el establecer la frecuencia y la tipificación de los diversos factores de riesgo coligados a la aparición de las mismas. Para esto el CENAVIF, busca el recomendar medidas adecuadas en materia de seguridad en cuanto al uso y manejo de los medicamentos, con la finalidad de reducir la aparición de los mismos, atestiguando que los medicamentos que se encuentran en el mercado tengan una buena relación riesgo/beneficio.¹⁶

Pero no solo eso, además se encarga de procesar información concerniente a los desvíos de calidad y medicamentos ilícitos, de estos se puede destacar los medicamentos falsificados, adulterados, sin registro sanitario, etc. este tipo de medicamentos son evaluados y sus resultados permiten tomar decisiones sanitarias dirigidas a las industrias que se dedican a la fabricación de los mismos, a los profesionales de la salud y a los consumidores, esto enfocados en la publicación de alertas sanitarias. También esta institución se encarga de arrojar aportes científicos para la utilización racional de los medicamentos y permite a las autoridades, entre otras cosas, implementar medidas tales como restricciones de uso hasta el retiro del medicamento.¹⁶

Para esto el ministerio de salud y deportes a través de la unidad de medicamentos y tecnología en salud tomaron acciones en el control de efectos adversos de medicamentos, indagando información sobre la causalidad, la frecuencia y la identificación de los diferentes factores de riesgo asociados a la aparición de los mismos en el individuo.¹⁶

La vigilancia de los medicamentos ha sufrido de diversos cambios, tanto en el medio internacional, como nacional. En la mayoría de los países, un producto farmacéutico es aprobado para su comercialización, sólo después de que se haya aportado la suficiente evidencia de su calidad, seguridad y eficacia, por parte del laboratorio productor. Sin embargo, de la experiencia de postcomercialización, se pueden determinar las RAM's, que no han sido mostradas durante los ensayos clínicos verificados antes de la comercialización del producto.¹⁶

El Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos se define como una Red integrada por los Centros Nacionales, las oficinas centrales de la OMS ubicadas en Ginebra, Suiza y el Centro Colaborador para el Monitoreo Internacional de Medicamentos, denominado el Centro de Monitoreo de Uppsala, en Uppsala, Suecia. Así, la OMS dicta las políticas y el Centro Colaborador se encarga de la operatividad del programa. Actualmente el programa funciona en 120 países, incluyendo México, quien participa desde 1999.^{3,10,17,19}

En México las instituciones deben apegarse a la normativa vigente, siendo la NOM-220-SSA1-2016, la norma que establece los lineamientos para la Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Que define esta misma como Farmacovigilancia "a las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos

supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas”.^{2, 18}

2.1.1 Alcance de la farmacovigilancia.

El alcance de la farmacovigilancia ha ido en incremento notoriamente en los últimos años y ahora se considera que incluye las siguientes denominaciones (Figura 1).¹⁹

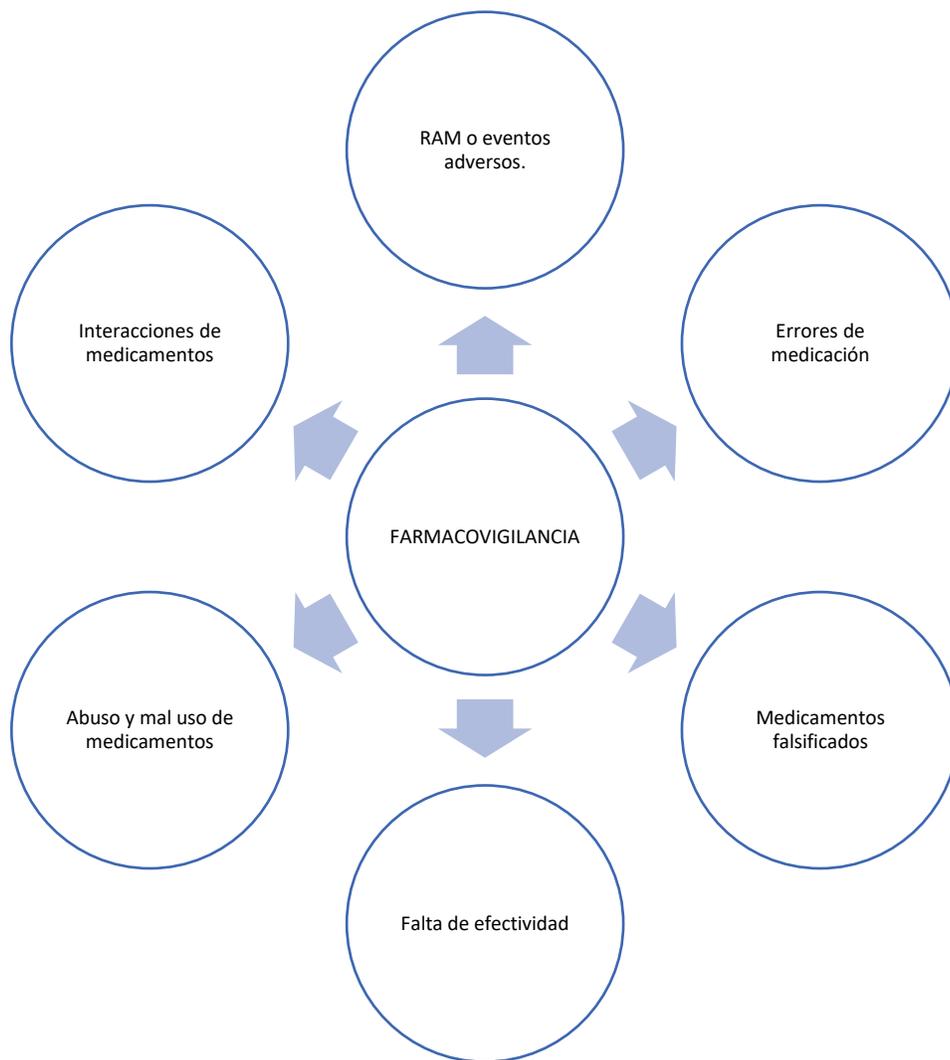


Figura 1.- Alcance de la farmacovigilancia.

2.1.1.1 RAM o eventos adversos.

Una RAM se puede considerar como una respuesta no deseada a un medicamento a dosis terapéutica, en la cual la relación causal con este es al menos, razonablemente atribuible. Por otro lado un evento adverso se puede considerar como un suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto durante la etapa de investigación clínica de un medicamento, que no necesariamente tiene relación causal con el mismo.²

2.1.1.2 Errores de medicación.

Un error de medicación se puede entender como cualquier acontecimiento prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar al uso inapropiado de medicamentos y vacunas, cuando estos están bajo control de algún profesional de salud o del mismo paciente. Estos incidentes se pueden encontrar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo: fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización.²

2.1.1.3 Medicamentos falsificados o de calidad inferior o subestándar.

De acuerdo a la OMS un medicamento falsificado es un producto etiquetado indebidamente de manera deliberada y fraudulenta en lo que respecta a su identidad y/o fuente, este tipo de medicamentos se pueden tratar de productos elaborados con los ingredientes incorrectos o correctos, pudiendo incluso llegar a sustituirse por sustancias tóxicas, con principios activos en cantidad insuficiente o sin ellos.²⁰

2.1.1.4 Falta de efectividad de los medicamentos.

Se le entiende a la ausencia, disminución o cambios del efecto terapéutico que aparecen de manera inesperada con el uso para la indicación autorizada de medicamentos y vacunas.²

2.1.1.5 Uso indebido y/o abuso de medicamentos.

Se entiende como uso indebido o abuso de medicamentos, al uso excesivo intencional ya sea persistente o esporádico de un medicamento, en condiciones distintas a las señaladas, la cual puede ser acompañada de efectos nocivos físicos o psicológicos.²

2.1.1.6 Interacción entre medicamentos.

Este tipo de evento ocurre, cuando la actividad o el efecto de un fármaco se ven alterados por la presencia o por la acción de otro. En todas las interacciones hay por lo menos un fármaco objeto, cuya acción es modificada por la de otro.²¹

Es de suma importancia el tener en mente el gran alcance de la farmacovigilancia y el amplio campo de productos que se encuentran en consideración durante el desarrollo y uso de cualquier conjunto de indicadores que funcionan como herramientas para la monitorización y evaluación. Algunos de los productos que se pueden llegar a considerar y que van más allá únicamente del uso de medicamentos, son medicamentos convencionales, los cuales incluyen medicamentos fabricados a base de plantas medicinales, otros productos tradicionales y complementarios, productos biológicos, vacunas, hemoderivados, o productos obtenidos de la sangre, y posiblemente dispositivos médicos (Figura 2).¹⁹

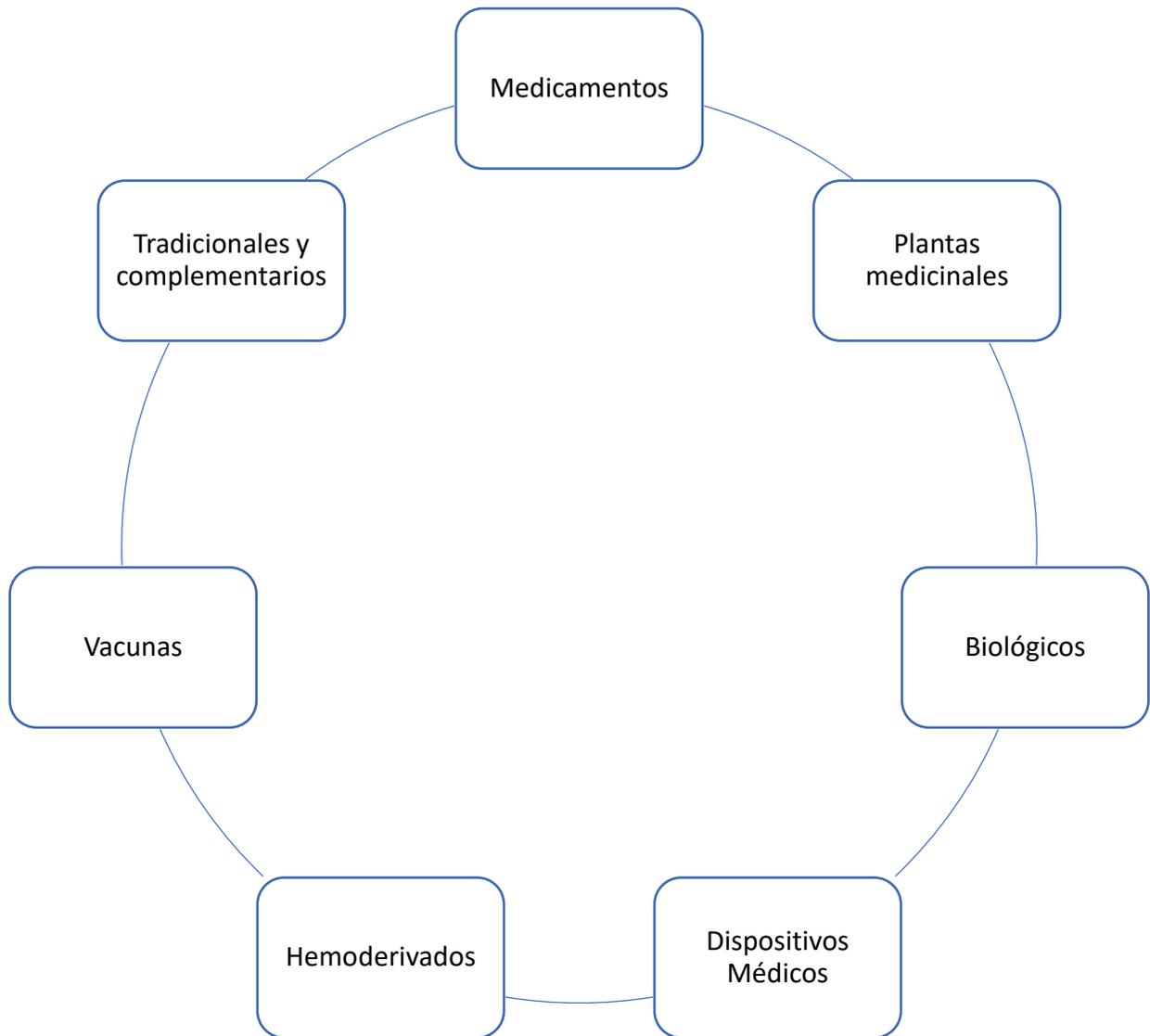


Figura 2.- productos cubiertos por la farmacovigilancia.

2.1.2 Sistema de farmacovigilancia.

Para el desarrollo de un conjunto de indicadores de monitorización o evaluación de un sistema es necesario entender sus sistematizaciones. El sistema de notificación espontánea constituye la base de la farmacovigilancia mundial. Implica la recopilación metódica, el cotejo y el análisis de las notificaciones y reportes de sospechas de RAM's que permiten la detección de señales, su comunicación y la gestión de riesgos. La figura 3 es un diagrama esquemático de las interacciones del sistema de farmacovigilancia a nivel local, regional, nacional y supranacional.¹⁹

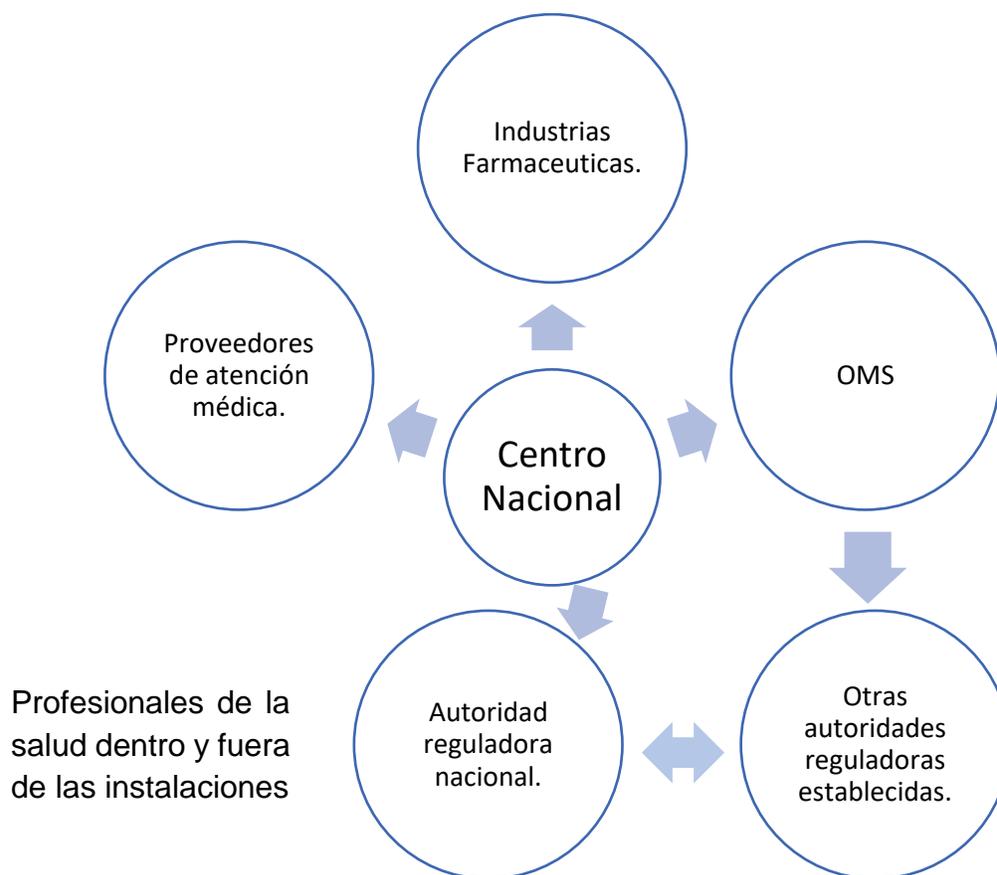


Figura 3.- Representación esquemática del sistema de farmacovigilancia.

A nivel local, los proveedores de atención médica (PS) y los pacientes envían notificaciones de sospechas de RAM a los centros regionales o nacionales apropiados, para su recopilación, el análisis y la evaluación. Las industrias fabricantes hacen lo mismo. Esta información se procesa y envía a la base de datos VigiBase, de la OMS con las notificaciones de casos individuales de seguridad (ICSR, por sus siglas en inglés). Los centros nacionales de farmacovigilancia reciben una retroalimentación significativa, ya que el Centro Colaborador de la OMS para la Farmacovigilancia Internacional de Uppsala, Suecia (UMC), les comunica rápidamente los hallazgos para que tomen las medidas adecuadas. La sofisticación de las operaciones varía desde las instalaciones rudimentarias en los países de ingresos medios y bajos, hasta la tecnología más avanzada en los países ricos en recursos.¹⁹

2.2. Farmacovigilancia en México

La farmacovigilancia en México, dio inicio formalmente en el año 1997, basándose en las reformas expuestas por la ley general de salud, posterior a esto México se integró al programa nacional de farmacovigilancia, siendo así que para el año 1999, México sería considerado como miembro oficial del programa nacional de Farmacovigilancia.^{10,18,22}

La farmacovigilancia en México se encuentra estrictamente avalada y protegida principalmente por la constitución política de los estados unidos, en el artículo 4° donde

menciona que toda persona tiene derecho a la protección de la salud y que la ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud de acuerdo a lo que dispone la fracción XVI del artículo 73 de esta constitución.²³ Otras instituciones como el centro nacional de farmacovigilancia (CNFV), el cual forma parte de la comisión de evidencias y manejo de riesgos (CEMAR) dentro de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), así como documentos por los cuales es avalada la Farmacovigilancia en México, dentro de los cuales se encuentran la ley general de salud, principalmente por los artículos 51,58 BIS, 107, 122 Y 222 BIS. El reglamento de insumos para la salud y la Nom-220-SSA1-2016- Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.^{10,18,22}

El 7 de enero de 2013 se realizó la actualización más reciente de la NOM-220, cuando en el DOF se publicó la *Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la farmacovigilancia*, con la que se buscó dar conformidad con la selección del Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos se trató dar fortalecimiento a la notificación espontánea, como un método sistemático para la detección de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM).^{2,10,18,22}

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública la cual se efectúa desde que se realizan las pruebas de investigación clínica hasta cuando los medicamentos son consumidos o administrados en hogares u hospitales, llevándose de la mano para así garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos, esto es uno de los principales objetivos dentro de las políticas farmacéuticas.^{10,24}

Con la actualización de la NOM 220 de farmacovigilancia, lo que da origen es a un sistema nacional de farmacovigilancia fortalecido y renovado, que tiene cuatro objetivos fundamentales: facilitar la prórroga de registros de medicamentos, armonizar al país con las mejores prácticas internacionales, cumplir con los compromisos adquiridos con organizaciones internacionales como la OMS, y vigilar los medicamentos y vacunas en forma posterior al registro.^{2, 10,22}

2.3. Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM's)

Las reacciones adversas constituyen un problema grave, cuya incidencia ha ido incrementando conforme va pasando el tiempo, y cada vez más personas se van exponiendo a ellas. Es bien conocido que todos los medicamentos además de tener un efecto benéfico para el paciente, también puede producir un efecto toxico.^{25,26,27,28}

Algunos de estos efectos no deseados pueden detectarse en la etapa de los ensayos clínicos previos a su comercialización. Dentro de los ensayos clínicos existe mínima o insuficiente información para la detección de reacciones adversas a los medicamentos, puesto que los estudios realizados antes de que sean comercializados se hacen con un tamaño de muestra muy pequeño y en un corto periodo de tiempo. Por lo tanto, algunos de los efectos poco frecuentes o que se presentan a un largo periodo de tiempo solo pueden ser observados o estudiados posterior a la comercialización de los medicamentos.^{25, 29}

Como se mencionó anteriormente las reacciones adversas se pueden definir como un efecto toxico, sin embargo, este término ha sido más empleado para definir a los efectos de sobredosis, ya sea de forma accidental o intencionada. Así mismo a la presencia de altas concentraciones de fármaco en sangre, o de efectos exacerbados que se presentan durante la administración de un medicamento.^{30, 31}

La seguridad de los medicamentos es un requisito fundamental para el cuidado y el bienestar de los pacientes. De acuerdo con la OMS las reacciones adversas se pueden definir como; *“Una respuesta a un medicamento nociva y no intencionada que suceden cuando se administran en dosis utilizadas normalmente en seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiología”*. Esta expresión, se refiere a una reacción cuya naturaleza o gravedad no corresponde con lo indicado en el prospecto o autorizado durante su comercialización en el que se produce el efecto o la reacción con respecto a las características del medicamento.^{31,32,33}

En la actualidad el concepto de reacción adversa se ha ido modificando conforme va pasando el tiempo, con respecto a esto, la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, una reacción adversa se puede definir como; *“Una respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible.”*^{2,14} Otro término que se le puede dar a una reacción adversa es como efecto secundario, sin embargo, es un término impreciso empleado comúnmente para referirse a los efectos no deseados de los fármacos producidos dentro del rango terapéutico. Para ser más exactos un efecto secundario es cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produce cuando éste se administra en dosis utilizadas normalmente en seres humanos y que está relacionado con las propiedades farmacológicas del producto. Estos efectos pueden ser beneficiosos o perjudiciales.^{32,33} Por tal motivo como todos y cada uno de los medicamentos pueden provocar una reacción adversa siempre que se prescribe un medicamento es de gran necesidad realizar un análisis riesgos-beneficio y así evaluar la probabilidad de obtener el mayor número de beneficios frente al riesgo de que se presente una reacción adversa.³⁰ Por tanto, las RAM son efectos no deseados ni intencionados de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos, que se producen durante su uso adecuado. Difieren de la dosificación excesiva accidental o intencionada o de la mala administración de un fármaco.^{34,35,36,37}

La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas a los medicamentos varían dependiendo las características del paciente ya sea por su edad, sexo, grupo étnico, patologías concomitantes, factores genéticos o geográficos. Por otro lado, se pueden presentar factores relacionados con el fármaco ya sea por el tipo de fármaco, por la vía de administración, la duración del tratamiento, su dosificación, y su biodisponibilidad. La incidencia va aumentando con la edad, por lo regular se presentan en mayor cantidad en edad avanzada y en pacientes con polifarmacia. Las reacciones adversas a los medicamentos son más graves en los adultos mayores, aunque es posible que la edad

no sea por sí misma la causa principal. No se tiene el conocimiento adecuado de la influencia de los errores de prescripción, así como del cumplimiento del tratamiento en la incidencia de estas reacciones.^{28,30, 31, 35}

Como ya se mencionó anteriormente, se sabe que los pacientes suelen responder de diferente manera a una determinada pauta de tratamiento. Por lo tanto, además de las propiedades farmacéuticas del fármaco, existen características del paciente que predisponen las reacciones adversas a los medicamentos.³⁴

Las personas de edad muy avanzada y los muy jóvenes son más susceptibles a desarrollar reacciones adversas. Los fármacos que con frecuencia causan problemas en las personas de edad avanzada son los hipnóticos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroides, antihipertensivos, psicotrópicos y digoxina.^{34,35}

Todos los niños, y sobre todo los neonatos, difieren de los adultos en su respuesta a los fármacos. Algunos medicamentos presentan un mayor riesgo de causar problemas en neonatos como la morfina, pero que son generalmente tolerados en niños. Otros medicamentos como el ácido valproico se asocian a un mayor riesgo de reacciones adversas en niños de cualquier edad. Sin embargo, otros medicamentos, como el cloranfenicol que se encuentra asociado a la aparición del síndrome del niño gris, y el ácido acetilsalicílico se ve asociado con el síndrome de Reye.^{34,38,39}

Por otro lado, si además de la enfermedad que se está tratando, el paciente sufre de enfermedades concomitantes, como una alteración renal, hepática o cardíaca, existe una mayor susceptibilidad de presentar una reacción o efecto adverso a un medicamento. Es de suma importancia recordar también que, así como los factores anteriores, la estructura genética de cada paciente puede predisponer a las reacciones.^{34,40,41,42}

2.3.1. Etiología de las reacciones adversas

De acuerdo con la etiología la mayoría de las reacciones adversas a fármacos están relacionadas con la dosificación; otras son de carácter alérgico o idiosincráticas. Las relacionadas con la dosificación suelen ser predecibles; por el contrario, las que no lo están son difíciles de predecir.^{30,31,36}

En cuanto a las reacciones adversas a Medicamentos relacionadas con la dosificación son principalmente preocupantes cuando el fármaco tiene un índice terapéutico estrecho. Las reacciones adversas se pueden deber principalmente a una baja o nula depuración del fármaco en pacientes que presentan patologías como insuficiencia renal o hepática o a interacciones fármaco-fármaco. Por otro lado, las reacciones adversas a medicamentos de origen alérgico no están relacionadas con la dosificación y requieren que haya existido una exposición previa. Las alergias aparecen cuando un fármaco actúa como antígeno o como alérgeno. Esto se presenta posterior de que el paciente haya generado sensibilidad a la exposición posterior del fármaco provocando una reacción alérgica que puede ser de diferentes tipos. De acuerdo con los datos recabados, en el historial clínico, además de las pruebas cutáneas

adecuadas, se pueden predecir a veces las reacciones adversas de origen alérgico. Las reacciones adversas a fármacos idiosincráticas son reacciones inesperadas que no están relacionadas con la dosis ni son de origen alérgico. Aparecen en una pequeña proporción de los pacientes a los que se administra el fármaco. La idiosincrasia es una expresión indistinta que se ha definido como una respuesta anormal a un fármaco y que tiene origen genético, sin embargo, no todas las reacciones idiosincráticas tienen una causa farmacogenética. Este concepto puede ser indefinido conforme vayan apareciendo nuevos mecanismos de las reacciones adversas a los medicamentos.^{30,35,36}

2.3.2. Clasificación de las reacciones adversas

Reacciones predecibles:

Con base a la bibliografía, se observa que este tipo de reacciones representan al menos el 80% de los efectos adversos, en cuanto a sus características se puede decir que estas reacciones son dosis dependientes y se encuentran relacionadas con acciones farmacológicas del medicamento como sobredosis, efectos colaterales, efectos secundario e interacción con otros fármacos.^{30,28,35,36}

Reacciones impredecibles:

Estas reacciones no están del todo relacionadas con las características farmacológicas del medicamento, sin embargo se puede encontrar una relación causal o se encuentran mayormente ligadas a factores dependientes del paciente, por eso se puede decir que ocurren en pacientes con mayor sensibilidad inmunológica o en personas susceptibles por diferencias genéticas.^{30,28,35,36}

Las reacciones impredecibles se pueden dividir en:

- Reacción por Intolerancia. Disminución del umbral de acción farmacológico del medicamento.
- Reacción por idiosincrasia. Esta genéticamente determinada y consiste en una reacción anormal al fármaco, por presentar una deficiencia enzimática o anomalías en el metabolismo del medicamento.
- Reacción de hipersensibilidad. Respuesta anormal frente un medicamento producido por un mecanismo inmunológico. Es necesaria una fase previa de sensibilización.
- Reacción pseudoalérgica o anafilactoide. Clínicamente indistinguible de las reacciones alérgicas, pero producido por mecanismos no inmunológicos, por liberación inespecífica de histamina y otros mediadores. No precisa una sensibilización previa. Se han descrito, entre otros, con opiáceos, contrastes radiológicos.

Las reacciones adversas se clasifican según Rawlins y Thompson en reacciones tipo A, tipo B y tipo C. ^{27,35,36}

Reacciones tipo A:

- Son exageraciones del efecto terapéutico, como la hipoglucemia por hipoglucemiantes orales.
- Se presentan por acción farmacológica que da lugar a un efecto terapéutico en una célula diana diferente del sitio de acción, como la carcinogénesis por estrógenos.
- Pueden suceder debido a que tienen una naturaleza no selectiva de algunos medicamentos, como sucede con los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, que producen irritación del tracto gastrointestinal debido a la inhibición de la biosíntesis de la prostaglandina E1.
- Por el espectro de su acción farmacológica, como los antidepresivos que producen efectos anticolinérgicos. Estos medicamentos se caracterizan por:
 - Generalmente son dependientes de la dosis.
 - Son predecibles en base a las acciones farmacológicas del medicamento.
 - Presentan tasas elevadas de morbilidad y bajas tasas de mortalidad.

Precedentemente estas reacciones se conocían con los términos: hipersusceptibilidad que responde a efectos exagerados, efectos secundarios los cuales se presentan como una consecuencia del efecto primario, efecto colateral referente a su presencia de acuerdo con su espectro de actividad y acumulación esto como resultado de una baja eliminación del fármaco. Cabe mencionar que estos términos continúan siendo usados y no son conceptos incorrectos. ^{27,35,36}

Reacciones tipo B

Son efectos adversos aberrantes que se presentan a las dosis terapéuticas usualmente empleadas en el hombre, estas se caracterizan por: ^{27,35,36}

- No ser predecibles a partir de las acciones farmacológicas del medicamento.
- Generalmente no son dependientes de la dosis.
- Tienen una morbilidad baja y una elevada tasa de mortalidad. Este tipo de reacciones adversas a menudo son conocidas como reacciones de idiosincrasia o de hipersensibilidad.

Reacciones tipo C

Estas reacciones son a menudo efectos tardíos y generalmente no muestran una relación de temporalidad y su detección se lleva a cabo en sistemas de monitoreo que incluyen tamaños muestrales grandes con seguimiento de la población durante tiempo prolongado. ^{27,35,36}

De acuerdo con las causas implicadas en el origen de las reacciones adversas a los medicamentos de tipo A y B, éstas pueden ser:

1. Farmacéuticas. En este caso guardan relación con la formulación farmacéutica, ya sea por el potencial antigénico de alguno de los componentes del excipiente o del vehículo, o bien, consecuente con el incremento en la biodisponibilidad, lo que implica que la concentración del medicamento que alcanza el sitio de acción sea mayor.^{27,35,36}
2. Farmacocinéticas. Son alteraciones en los procesos de absorción, las cuales también se manifiestan como aumento en la biodisponibilidad (concentración en la circulación sistémica) cuando la absorción se ve alterada por causas diferentes del tipo de formulación farmacéutica, la distribución, el metabolismo o la eliminación de los medicamentos.^{27,35,36}
3. Farmacodinámicas. Obedecen a factores genéticos, debido a padecimientos que alteran la respuesta a los medicamentos de los órganos blanco.^{27,35,36}

Otra forma en la que se pueden clasificar las reacciones adversas es de acuerdo a la:

- Causalidad de la reacción
- Calidad de la información
- Gravedad de la reacción y,
- Severidad de la reacción

2.3.3. Evaluación de la causalidad de las reacciones

- Lo que se requiere es determinar la probabilidad de que un medicamento haya producido un acontecimiento adverso.
- Se dice que es una causalidad cierta cuando; un acontecimiento clínico produce una relación temporal creíble con respecto a la administración del fármaco y no puede ser explicado por una enfermedad concomitante o por la administración de otros medicamentos o sustancias químicas. Se debe demostrar que hay una respuesta clínica viable posterior a la supresión de la administración del medicamento y, si es posible, también debe demostrarse que la respuesta clínica inicial reaparece cuando se vuelve a administrar el medicamento.^{32,43,44}
- Se dice que la causalidad es probable o muy probable; cuando se presenta un suceso clínico que guarda una correlación temporal razonable con la administración del medicamento y es improbable que se deba a una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos o sustancias químicas. Se debe demostrar una respuesta clínica creíble a la supresión de la administración del medicamento, pero no a su readministración.^{32,43,44}
- La causalidad es posible; cuando el evento clínico presenta una relación temporal razonable con la administración del medicamento, pero podría ser explicado por una enfermedad concurrente o por el efecto de otros fármacos o sustancias

químicas. Puede no haber información clara sobre el efecto de la supresión de la administración del medicamento.^{32,43,44}

2.3.4. Calidad de la información

De acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, el grado mínimo de calidad de la información en la notificación de las reacciones adversas, es el Grado 0 y para esto se debe dar seguimiento obligatorio a la notificación presentada hasta tener la información completa de la notificación para así poder seguir con los grados de calidad subsecuentes mencionados en la presente norma. A continuación se presentan los siguientes puntos o criterios de la información con la que se debe contar para así poder tener una noción del grado de información con el que cuenta la notificación de sospecha de reacción adversa.^{2,45}

Grado 0. Se incluyen:

- a) un paciente/consumidor identificable;
- b) al menos una SRAM, RAM, EA, ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas;
- c) medicamento o vacuna sospechoso y
- d) datos del notificador.

Grado 1. Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen:

- a) fechas de inicio de la SRAM, EA, RAM o ESAVI;
- b) fecha de inicio del tratamiento y
- c) fecha de término del tratamiento (día, mes y año).

Grado 2. Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen:

- a) denominación genérica;
- b) denominación distintiva;
- c) posología;
- d) vía de administración;
- e) motivo de prescripción;
- f) consecuencia del evento;
- g) datos importantes de la historia clínica para el caso;
- h) número de lote y
- i) nombre de laboratorio fabricante.

Grado 3. Cuando además de los datos del Grado 2, se incluye el resultado de la readministración del medicamento o vacuna.

2.3.5. Criterios para determinar la gravedad de un caso:

Graves. Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que:^{2,44}

- Causan la muerte del paciente.
- Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan.
- Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa.
- Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- Son considerados medicamente importantes.

No Graves. A las SRAM, RAM, EA o ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no cumplan los criterios de gravedad especificados anteriormente. ^{2,44}

2.3.6. Criterios para determinar la severidad de la reacción.

Sospecha de reacción adversa a los medicamentos (SRAM), reacción adversa a los medicamentos (RAM), evento adverso (EA) o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica en:^{2,44}

- Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.^{2,44}
- Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.^{2,44}
- Severas. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.^{2,44}

2.4. Interacciones Farmacológicas

Las interacciones farmacológicas son alteraciones que se presentan por los efectos de los medicamentos, esto debido al uso reciente o concomitante de otro u otros medicamentos, por otro lado, se pueden presentar interacciones por la administración e ingesta de alimentos simultáneamente con los medicamentos.^{34,42,46,47,48}

Se pueden producir interacciones entre medicamentos que compiten por el mismo receptor o que actúan sobre el mismo sitio blanco. También se pueden producir de manera indirecta cuando una patología de causa farmacológica o un cambio en el equilibrio hidroelectrolítico aumentan la respuesta de otro fármaco. Las interacciones pueden aparecer cuando un fármaco produce la alteración en cuanto a la absorción, distribución o eliminación de otro fármaco, puesto que aumenta o disminuye la cantidad que llega al sitio de acción.^{34,49}

Las interacciones fármaco-fármaco son algunas de las causas más frecuentes de la presencia de los efectos adversos. Cuando se administran dos fármacos a un paciente,

pueden actuar de manera independiente o interactuar entre sí. Una interacción puede aumentar o disminuir los efectos de los medicamentos que se encuentran implicados y puede causar una toxicidad inesperada. A medida que surgen medicamentos nuevos y más potentes, se incrementa el riesgo de una potencial interacción farmacológica grave. Es importante recordar que las interacciones que modifican los efectos de un fármaco pueden estar implicados fármacos no prescritos, agentes químicos no farmacológicos, y drogas sociales como el alcohol, marihuana, tabaco y remedios tradicionales, así como algunos tipos de alimentos. Los cambios fisiológicos en pacientes concretos, causados por estos factores como la edad o el sexo, también influyen en la predisposición a la aparición de una reacción adversa y así originar una potencial interacción farmacológica.^{34,46}

Las interacciones farmacológicas se originan, generalmente por dos mecanismos diferentes, clasificándose en farmacodinámicas y en farmacocinéticas. Las primeras se basan según la influencia que tiene uno o varios medicamentos sobre el efecto de otro u otros medicamentos en los receptores u órganos en los que actúan. Las segundas se atribuyen a que un medicamento actúa sobre la farmacocinética de otro medicamento en el organismo, alterando la absorción, distribución, metabolismo o excreción. En ocasiones pueden coincidir ambos mecanismos, farmacodinámicos y farmacocinéticos.^{46,50,51}

Las farmacodinámicas son relativamente previsibles ya que se relacionan con los efectos de los medicamentos, tanto terapéuticos como secundarios y suelen ser comunes a los componentes de un mismo grupo terapéutico. Se podría decir que es una sobredosificación. Dentro de las interacciones farmacocinéticas el proceso que tiene un papel más importante es el metabolismo. Los potentes inductores o inhibidores enzimáticos son los responsables de que se produzca la interacción, a este grupo de medicamentos se les conoce como "fármacos precipitantes". Los que tienen un estrecho margen terapéutico y/o los que son sustratos altamente sensibles a la metabolización, se les conoce como "fármacos objetos" de interacción. En estos casos, la monitorización terapéutica puede ser la solución para asegurar que la farmacoterapia se encuentra dentro de los márgenes terapéuticos y de seguridad.⁵⁰

Pero no toda la variabilidad en la respuesta farmacológica causa la inhibición y la inducción farmacocinética, en ocasiones las alteraciones genéticas pueden contribuir a que se produzca una interacción farmacológica. También es importante conocer los factores de riesgo que favorecen que una determinada interacción potencial se manifieste clínicamente, con objeto de reducir la probabilidad de aparición y/o gravedad del cuadro clínico.^{50,49}

2.5. Problemas relacionados a la medicación.

La farmacoterapia es una práctica que conlleva una serie de riesgos, debidos tanto a la iatrogenia inherente al medicamento como a la secuencia de procesos y decisiones seguidos durante su proceso de utilización. Esto ha hecho que surja una patología

emergente, los denominados problemas relacionados con los medicamentos (PRM). Un PRM es cualquier aspecto relacionado con el medicamento que interfiere con el resultado óptimo del cuidado del paciente. Por su magnitud y trascendencia, supone un verdadero problema de salud pública. Varias investigaciones han establecido que la morbilidad relacionada con los medicamentos, como causa de ingreso hospitalario, tiene una incidencia que puede variar entre el 0,2 y el 21,7%.^{52,53}

La morbilidad asociada a los medicamentos, de acuerdo con Hepler y Strand, se entiende como la manifestación clínica o biosocial de los problemas no resueltos relacionados con los medicamentos que pueden ser identificados o reconocidos por el paciente, el cuidador o el clínico. Lo anterior se encuentra asociado a una prescripción y distribución inapropiadas (régimen inapropiado, régimen innecesario), una distribución inapropiada que incluye barreras de tipo económico, biofarmacéutico y de dispensación; además de la idiosincrasia del paciente (respuesta idiosincrásica al medicamento, error o accidente), el comportamiento inapropiado del paciente (incumplimiento) y, por último, una monitorización inapropiada justificado en el fallo de la monitorización de los efectos del tratamiento y en resolver o detectar una terapia inadecuada. Es necesario detectar y resolver la morbilidad asociada a los medicamentos que pueden conducir a la mortalidad relacionada con ellos (lo que constituye un fracaso terapéutico definitivo), es decir, un problema relacionado con medicamentos (PRM).⁵⁴

De acuerdo al tercer consenso de granada un problema relacionado con medicamentos (PRM) se puede definir como *“aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación”*⁵⁵

Por otro lado se emplea un listado donde se clasifican en 14 categorías, la cual contiene los principales problemas relacionados con la medicación (PRM) que se han ido identificando a lo largo del tiempo (Figura 4).⁵⁵

Figura 4.- Listado de Problemas Relacionados con la Medicación según el tercer consenso de Granada.

- Administración errónea del medicamento
Wrongly administered drug
- Características personales
Personal characteristics
- Conservación inadecuada
Unsuitable storage
- Contraindicación
Contraindication
- Dosis, pauta y/o duración no adecuada
Inappropriate dose, dosage schedule and/or duration
- Duplicidad
Duplicity
- Errores en la dispensación
Dispensing errors
- Errores en la prescripción,
Prescription errors
- Incumplimiento
Non-compliance
- Interacciones
Interactions
- Otros problemas de salud que afectan al tratamiento
Other health problems that affect the treatment
- Probabilidad de efectos adversos
Probability of adverse effects
- Problema de salud insuficientemente tratado
Health problem insufficiently treated
- Otros
Others

2.6. Resultados negativos asociados a la medicación.

Un resultado negativo asociado a la medicación, de acuerdo al tercer consenso de granada se puede definir como, “*la situación en que el paciente está en riesgo de sufrir un problema de salud asociado al uso de medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM, a los que podemos considerar como factores de riesgo de este RNM.*”⁵⁵

De la misma manera que para los PRM, se propone una clasificación para los RNM en función de algunos requisitos que todos los medicamentos deben tener para su uso, dentro de estos se menciona, que el medicamento debe; ser necesario, efectivo y seguro. (Figura 5).⁵⁵

Figura 5.- Listado de resultados negativos asociados a la medicación (RNM) de acuerdo con el tercer consenso de granada.

<p>NECESIDAD</p> <p>Problema de Salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.</p> <p>Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.</p> <p>NECESSITY</p> <p><i>Untreated health problem. The patient suffers from a health problem as a consequence of not receiving the medicine that he needs.</i></p> <p><i>Effect of unnecessary medicine. The patient suffers from a health problem as a consequence of receiving the medicine that he does not need.</i></p>
<p>EFFECTIVIDAD</p> <p>Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.</p> <p>Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.</p> <p>EFFECTIVENESS</p> <p><i>Non-quantitative ineffectiveness. The patient suffers from a health problem associated with of a non-quantitative ineffectiveness of the medication.</i></p> <p><i>Quantitative ineffectiveness. The patient suffers from a health problem associated with of a quantitative ineffectiveness of the medication.</i></p>
<p>SEGURIDAD</p> <p>Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.</p> <p>Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.</p> <p>SAFETY</p> <p><i>Non-quantitative safety problem. The patient suffers from a health problem associated with a non-quantitative safety problem of the medication.</i></p> <p><i>Quantitative safety problem. The patient suffers from a health problem associated with a quantitative safety problem of the medication.</i></p>

2.7. Polimedición

La polifarmacia, también conocida como polimedición se deriva del griego “polus” que significa “muchos” y “pharmakeia” que significa “el uso de drogas” sin embargo, una de las definiciones más comúnmente utilizadas en la práctica es, la cantidad de medicamentos que excede un numero simple de ellos. La polifarmacia se ha identificado como el factor de riesgo más importante para la manifestación de interacciones farmacológicas. No existe una definición universalmente aceptada de la polifarmacia, pero muchos investigadores la describen como el uso concurrente de 5 o más medicamentos.^{56,57,58}

El uso de múltiples medicamentos o también conocido como polimedición es un tema que se considera de suma importancia, en la actualidad, el uso de una gran numero de medicamentos se debe principalmente por la multimorbilidad, definida como la presencia de dos o más patologías crónicas de la salud, estas más comúnmente visualizadas en la población de mayor edad. La presencia de múltiples enfermedades crónicas son la principal causa del uso de una gran variedad de medicamentos, esto provocando una alta complejidad en el tratamiento terapéutico, tanto para el médico como para los pacientes, demostrando un impacto negativo, para la salud de los pacientes. La multimorbilidad se encuentra principalmente asociada tanto con la disminución de la calidad de vida, la movilidad y la capacidad funcional, así como con los aumentos en la hospitalización, la mortalidad y los costos.^{56,57}

Como se mencionó anteriormente el uso de múltiples medicamentos, se emplea más comúnmente en la población de más edad con multimorbilidad, esto principalmente por el uso de uno o más medicamentos para tratar cada una de las patologías. La polimedición tiene una mayor asociación con los eventos adversos que incluyen mortalidad, caídas, reacciones adversas a los medicamentos, mayor duración de la estancia hospitalaria y reingreso hospitalario poco después del alta. El riesgo de la manifestación de los efectos adversos y daños aumenta al presentar un mayor número del uso de medicamentos. Se pueden producir daños debido a múltiples factores que incluyen, interacciones entre medicamentos y las interacciones entre medicamentos y enfermedades. Sin embargo, existe un mayor riesgo en pacientes de edades avanzadas, esto debido a un mayor número de efectos adversos principalmente por la disminución de la función renal y hepática, menor masa corporal magra, disminución de la audición, visión, cognición y movilidad.^{56,57,58}

2.8. Tecnovigilancia

La creciente complejidad de los sistemas sanitarios, tanto en los procedimientos como en los dispositivos médicos, puede provocar errores que afecten la salud, por lo que deben establecerse las medidas necesarias como la tecnovigilancia, para evitarlos y/o minimizarlos.^{59,60}

La tecnovigilancia tiene como propósito garantizar que los dispositivos médicos ya sea sustancia, material, aparato o instrumento empleado en el diagnóstico, tratamiento, monitoreo o prevención de enfermedades en humanos, que se encuentran disponibles en el mercado funcionen de la manera indicada, conforme a la intención de uso del fabricante y, en caso contrario, se tomen las acciones correspondientes para corregir y/o disminuir la probabilidad de incidentes.^{59,60}

Para hacer efectiva la tecnovigilancia se estableció en octubre de 2012 la NOM-240-SSA1-2012, Instalación y Operación de la Tecnovigilancia, la cual entró en vigor a finales de abril pasado. Esta norma plantea los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la tecnovigilancia, con la finalidad de garantizar la protección de la salud del paciente y la seguridad de los productos.^{7,59,60}

La norma no tiene como objetivo sancionar a los profesionales de la salud involucrados en el incidente adverso, sino evitar la repetición. El titular del Registro Sanitario tiene la obligación de presentar el informe de tecnovigilancia como parte del procedimiento de la renovación de cada Registro Sanitario de Dispositivos Médicos, en caso contrario no se dará renovación y perderá la autorización sanitaria para comercializar el producto en México.^{7,59,61}

La tecnovigilancia es un procedimiento establecido a nivel internacional por las autoridades sanitarias correspondientes (FDA, Comunidad Económica Europea, Health Canadá). En México, la NOM 240 establece que se deben generar diversos procedimientos normativos de operación que garanticen que el representante legal cuenta con procesos para recibir, registrar, investigar, identificar y clasificar las

notificaciones de incidentes adversos y comunicar las acciones tomadas para que no se vuelvan a presentar.^{7,59}

Tomando en cuenta que los incidentes adversos, generalmente, se presentan en las instituciones de salud y que la mayor parte de los dispositivos médicos se encuentran operando en hospitales, es indispensable la participación de los profesionales para la detección de fallas; los procedimientos que deben seguirse están estipulados en la NOM 240, en donde además se indica que se requiere de un responsable de tecnovigilancia para que sea el único participante ante la autoridad sanitaria.^{59,61}

No obstante, debido al desarrollo de la tecnología, es frecuente encontrar dispositivos médicos operando en los hogares como es el caso de los glucómetros, medidores de presión sanguínea y equipos de diálisis peritoneal, por mencionar algunos, por lo que existe el riesgo de que se presenten incidentes adversos durante su operación; si es al caso, los pacientes y familiares pueden notificar los incidentes a la autoridad sanitaria nacional: Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) y/o Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).^{59,61}

La seguridad de la operación de los dispositivos médicos involucra al fabricante, personal de salud, pacientes y familiares, por lo que es importante un adecuado conocimiento y aplicación de la tecnovigilancia.^{7,59,60}

La tecnovigilancia se refiere a la vigilancia de la seguridad de los dispositivos médicos. Se define como el conjunto de actividades que tienen por objeto la identificación y evaluación de incidentes adversos producidos por los dispositivos médicos, además de la identificación de los factores de riesgo asociados a éstos; lo anterior con base en la notificación, registro y evaluación sistemática de las notificaciones de incidentes.^{7,61}

Intenciones de la Tecnovigilancia.

- Garantizar que los dispositivos médicos en el mercado funcionen de forma adecuada conforme a la intención de uso del fabricante.
- Se busca mejorar la protección de la salud y seguridad de los usuarios de dispositivos médicos.
- En caso de incidentes, tomar acciones para corregir y/o disminuir su recurrencia.

Encargados del proceso de Tecnovigilancia.

El encargado principal de todo el proceso de tecnovigilancia de un dispositivo médico es el titular del registro sanitario o su representante legal en México; corresponde a los establecimientos dedicados a la venta, suministro y distribución de dispositivos médicos, así como a cualquier Unidad de Tecnovigilancia notificarles de los incidentes adversos.^{7,61}

Proceso de Tecnovigilancia.

Cuando sucede un incidente adverso, éste debe ser evaluado e investigado por una unidad de tecnovigilancia. Dicha unidad debe estar calificada en educación, formación, procedimientos y experiencia. Todos los reportes deben ser dirigidos al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV). El CNFV es el responsable de proponer las políticas, programas y procedimientos en materia de tecnovigilancia.^{7,61}

2.9. Incidente Adverso

Con el uso de la tecnología, las personas son expuestas a riesgos. Entre los riesgos que se presentan con el uso de la tecnología y sus avances tenemos los producidos por el uso de las radiaciones ionizantes para fines médicos, de equipo y material biomédico y otras sustancias y aparatos requeridos. Estos elementos han llevado a la gran necesidad de establecer vigilancia y control sobre la tecnología y sus avances, tanto en las aplicaciones médicas como industriales. Por todo lo expuesto se requiere de un programa nacional que regule, ordene, sistematice el uso de la tecnología sanitaria y sus avances en función de obtener información para la acción, donde se prevenga los eventos e incidentes adversos que ponen en riesgo la salud de las personas. Lo que implica un sistema de vigilancia y control por parte de la Autoridad Sanitaria para el logro de sus objetivos, que están en función de: “contribuir a la protección de la salud y la seguridad de los pacientes, usuarios y otras personas, reduciendo los riesgos e incidentes que puedan resultar en la utilización de equipos y material biomédico.”^{7,61,62}

Evento adverso: Daño no intencionado al paciente, operador o medio ambiente que ocurre como consecuencia de la utilización de un dispositivo médico.^{7,61,62}

Evento adverso serio: Evento no intencionado que pudo haber llevado a la muerte o al deterioro serio de la salud del paciente, operador o todo aquel que se vea implicado directa o indirectamente, como consecuencia de la utilización de un dispositivo médico.^{7,61,62}

- Se considera como deterioro serio de la salud.
- Enfermedad o daño que amenace la vida.
- Daño de una función o estructura corporal.
- Condición que requiera una intervención médica o quirúrgica para prevenir un daño permanente de una estructura o función corporal.
- Evento que lleve a una incapacidad permanente parcial.
- Evento que necesite una hospitalización o una prolongación en la hospitalización.
- Evento que sea el origen de una malformación congénita.

Evento adverso no serio: Evento no intencionado, diferente a los que pudieron haber llevado a la muerte o al deterioro serio de la salud del paciente, operador o todo aquel que se vea implicado directa o indirectamente, como consecuencia de la utilización de un dispositivo o aparato de uso médico.^{7,61,62}

Incidente adverso: Potencial daño no intencionado al paciente, operador o medio ambiente que ocurre como consecuencia de la utilización de un dispositivo médico.^{7,61,62}

Incidente adverso serio: Potencial riesgo de daño no intencionado que pudo haber llevado a la muerte o al deterioro serio de la salud del paciente, pero que, por causa del azar o la intervención de un profesional de la salud u otra persona, o una barrera de seguridad, no generó un desenlace adverso.^{7,61,62}

Incidente adverso no serio: Potencial riesgo de daño no intencionado diferente a los que pudieron haber llevado a la muerte o al deterioro serio de la salud del paciente, pero que, por causa del azar o la intervención de un profesional de la salud u otra persona, o una barrera de seguridad, no generó un desenlace adverso.^{7,61,62}

Se notifica un incidente mediante: notificación inicial, reportes de seguimiento, reporte final, informe de tecnovigilancia. Cuando se presenta cualquier incidente adverso relacionado con el dispositivo se debe presentar evidencia documental. Con base a esta información y en caso de ser necesario se toman medidas. Entre las medidas está el acotar en etiquetas, instructivos de uso o manuales de operación el posible incidente.^{7,61}

No se debe notificar un incidente si:

- El mal funcionamiento del dispositivo médico fue encontrado por el usuario previo a su uso.
- La causa del incidente se debe a una condición médica del paciente.
- La vida útil del dispositivo médico ha expirado.
- El sistema de alarmas del dispositivo funcionó correctamente, evitando el incidente.
- El incidente se encuentra claramente identificado en el instructivo de uso, manual de operación o etiqueta del dispositivo.
- Es clínicamente aceptable en términos del beneficio del paciente.
- El incidente sucedió por el uso anormal de un dispositivo médico, es decir, el uso fuera del fin previsto por el fabricante.

Errores de uso: Los incidentes adversos por errores de uso deben ser evaluados por el titular del registro sanitario o el representante legal en México y deben notificarse si cumplen los tres criterios descritos anteriormente.^{7,61}

Tendencias: Si hay un aumento significativo de la tasa de incidentes se debe presentar un informe sobre tendencias ante la CNFV. Existirán casos en los que se deberán adoptar medidas de inmediato sin esperar a que se registre una tendencia, dependiendo de la gravedad del incidente o de los riesgos percibidos asociados con el incidente.^{7,61,62}

Criterios de determinación.

Cualquier incidente que cumpla con los siguientes tres criterios se debe notificar al CNFV:^{7,61,62}

Primer criterio. Cuando el titular o representante recibe información con respecto a un incidente que ha ocurrido en México con su dispositivo. Los incidentes más comunes son:

- Mal funcionamiento o deterioro.
- Inexactitud o imprecisión en el etiquetado o instrucciones.
- Condiciones del paciente.
- Interacciones con otras sustancias o productos.
- Falsos positivos o falsos negativos.

Segundo criterio. Cuando el dispositivo médico esté relacionado con el incidente.

Tercer criterio. Cuando el incidente lleve a uno de los siguientes resultados:

- Muerte de un usuario.
- Deterioro grave de la salud de un usuario.
- Si el incidente pudo haber causado alguno de los dos anteriores.
- Es una amenaza a la salud pública.
- Daño o muerte fatal.

3. Antecedentes

La farmacovigilancia es un término amplio, el cual abarca la observación tanto de los efectos benéficos, como de los efectos que ponen en riesgo a los pacientes, estos efectos producidos por medicamentos, la farmacovigilancia se considera como un instrumento para el conocimiento de la prescripción, así como de la seguridad de las prescripciones de los medicamentos y el uso racional de los mismos. De acuerdo a diversos estudios existe una variación en la incidencia de reacciones adversas a los medicamentos de entre el 1% y el 30%, presentándose en pacientes hospitalizados entre el 10 y 20%, por otro lado, entre el 3 y el 7% de las admisiones hospitalarias son a causa de una reacción adversa.^{45,63}

La información acerca de la identificación de reacciones adversas a medicamentos a nivel del primer nivel de atención en México es mínima, sin embargo, en otros países se tiene información de programas de farmacovigilancia implementados en clínicas dependiendo la patología y la severidad de la misma, por ejemplo.

Chiareli, J., et al. (2017), en un estudio llamado “Sistema de farmacovigilancia: conocimiento y actitudes de los médicos del primer nivel de atención y tasa de notificación de efectos adversos para medicación antituberculosis” pretende, describir y analizar la frecuencia de efectos adversos de la medicación antituberculosis y su notificación en los CeSAC del Hospital Parmenio Piñero entre el año 2007 y el año 2014, así como los conocimientos y actitudes de los médicos del primer nivel de atención sobre el sistema de farmacovigilancia, esto principalmente a partir de registros estadísticos analizando variables clínicas y sociodemográficas de pacientes diagnosticados con tuberculosis además de realizar entrevistas a los médicos del primer nivel de atención

teniendo como resultados el registro de 242 efectos adversos en 109 pacientes (19%). De éstos, 39% fueron hepáticos, 36% gastrointestinales, y 29% hematológicos. El 63% tuvo efectos adversos leves, el 28% moderados y el 8% graves. En el 7% de los casos el tratamiento debió suspenderse. Requiritieron ser internados 7 casos (19%) y 2 fallecieron (0,36%). El 29% de los profesionales encuestados refirió haber notificado un efecto adverso.⁶⁴

Por otro lado, en un estudio realizado en un centro centinela dedicado a pacientes con VIH. Marita, M., et al. (2016) en su estudio llamado “Sentinel site active surveillance of safety of first-line antiretroviral medicines in namibia” hecho con el principal propósito de implementar un programa piloto de farmacovigilancia activa para la terapia antirretroviral de primera línea (ART) en institutos de salud centinela en Namibia. Se estimó que la farmacovigilancia activa tiene una mejor detección de eventos adversos (EA) y pueden generar información útil sobre los factores de riesgo de los EA para un uso más efectivo de los medicamentos, especialmente en conjunto con la introducción de nuevos medicamentos y / o cambios en las pautas de tratamiento. Como resultados se tuvo que, un total de 413 pacientes fueron incluidos desde agosto de 2012 hasta abril de 2013. La edad promedio fue de 37 años; El 51% de los pacientes estaban en la OMS. Estadio clínico 1; y el recuento promedio de CD4 de referencia fue de 216. La incidencia de experimentar al menos un EA fue de 33/100 persona-años. Los EA más comunes fueron erupción cutánea y dolor abdominal. En activo Los formularios de vigilancia, las variables demográficas faltaban en el 14% de los pacientes y las visitas de seguimiento se registraron en el 82% de los pacientes.⁶⁵

En otro estudio llamado, “Programa de Farmacovigilancia en Atención Primaria: Experiencia en una clínica del estado de Veracruz, México”, Rascón-Sabido R, et al. En el año 2007 realizaron dicho estudio con el objetivo de identificar los principales medicamentos con sospecha de reacciones adversas, así como la opinión de los médicos familiares sobre el programa de farmacovigilancia. Teniendo como resultado el reporte de 60 casos de sospechas de reacciones adversas, de las cuales 37 se le presentaron a mujeres y 23 a hombres. Los grupos de fármacos que presentaron mayor número de reportes fueron los prescritos para enfermedades infecciosas y parasitarias, seguidos por los medicamentos para enfermedades cardiológicas así como de analgésicos, al término del estudio se aplicaron encuestas a los médicos familiares, de los de acuerdo a las encuestas realizadas indicaron que solo 16 médicos tenían conocimiento de dicho programa, de los cuales solo 8 realizaron un seguimiento control de los pacientes, sin embargo ninguno de los médicos notificaron la reacción presentada por exceso de trabajo.⁶⁶

Herrera-Huerta, E.V., et al. (2012) en el estado de Veracruz realizaron un estudio llamado, “Implementación de un programa piloto de servicios farmacéuticos en una población rural del estado de Veracruz (México) con alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas”. Dicho estudio consistió en dos fases, en la primera fase se identificó y caracterizó a la población, de acuerdo a las patologías que se incluirían en el

estudio, la segunda fase consistió en la implementación del programa piloto de servicios farmacéuticos, dicho estudio se realizó en una población de 904 personas de las cuales solo 897 estuvieron de acuerdo en participar, de este número 436 presentaron valores alterados de sus estudios de laboratorio de acuerdo a las patologías a estudiar. La evaluación clínica de los pacientes al final del tratamiento que incluyó servicios farmacéuticos fue en sentido favorable, ya que el 82,56% de la población estudiada refirió el control de los valores de las patologías estudiadas, así como de valores estadísticamente significativos. De estos se obtuvo resultados negativos asociados a la medicación de los cuales se identificaron principalmente de ineffectividad cuantitativa, además de 14 reacciones adversas a medicamentos de tipo A.⁶⁷

Deniss, R., et al. Realizaron un trabajo en el que crearon un programa piloto de farmacovigilancia en el Hospital Universitario de San Ignacio, su principal objetivo fue la detección, el análisis y la notificación de los eventos adversos asociados al uso de medicamentos. Para el diseño desarrollaron y validaron un formato para la notificación de los eventos adversos, posterior a esto se desarrolló un programa de base de datos de uso fácil para la captura sistemática de la información, y para finalizar elaboraron y evaluaron una estrategia de notificación hospitalaria para detectar y evaluar los eventos adversos. Como resultados se tuvo que, durante un período de cuatro meses, la incidencia global acumulativa fue de 18/1501. Los eventos adversos detectados con más frecuencia fueron exantema (5/18, 28%), elevación de enzimas hepáticas (3/18,17%), hemorragias (3/18,17%) y nefrotoxicidad (2/18,11%). La detección y notificación de los eventos adversos se asoció con cambios en el manejo en casi todos los pacientes (17/18).⁶⁸

Alvarado, D., et al. En el año 2014 realizaron un trabajo de Tesis llamado, "Implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el Servicio Especializado de Atención a Pacientes con VIH-SIDA de la IPS CyRSalud LTDA" con el propósito de conocer los conceptos generales de la enfermedad, su tratamiento, las reacciones medicamentosas y hacer el respectivo seguimiento y notificación de las reacciones adversas que se presentan en pacientes con VIH-SIDA de la IPS. Se capacito a todo el personal que interviene en la atención integral de los pacientes (8 Profesionales), 30 pacientes infectados y 15 familiares de los pacientes sobre el programa institucional de farmacovigilancia. Se detectó, registro y evaluó, 107 reacciones adversas; encontradas durante el proceso de implementación del programa piloto institucional de farmacovigilancia, determinando la imputabilidad y gravedad de las reacciones; obteniendo el mayor porcentaje en dislipidemias, la cual tiene significancia clínica en el paciente, ya que, si no se atiende, impactara en la calidad de vida del mismo.⁶⁹

En una tesis llamada "Diseño e Implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el Servicio Especializado de Atención a Pacientes con VIH-SIDA, de los servicio de salud de Hidalgo" Ceron, R., (2007), donde su objetivo principal fue el de diseñar e implementar un programa de farmacovigilancia, realizando un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico, donde se estudió un total de 208 pacientes, de los cuales el 34,1% presentaron potenciales reacciones adversas a los medicamentos, se registraron un total

de 107 reacciones adversas, entre los medicamentos más involucrados se encontraron la lamivudina/zidovudina, lopinavir/ritonavir, y efavirenz, teniendo como conclusión que las reacciones adversas en pacientes con VIH-SIDA que reciben TARAA son frecuentes, de tal manera que el monitoreo continuo permite prevenir o minimizar estas reacciones, evitando así el abandono del tratamiento, presentando una mejor calidad de vida del paciente.⁷⁰

4. Objetivo general

Identificar las principales Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos que se presentan en los pacientes que acuden a los Centro de Salud Centinela de la jurisdicción No. 1 del estado de Morelos.

4.1. Objetivos específicos

- Evaluar las características de las sospechas de reacciones adversas identificadas en los pacientes de los centros de salud centinela.
- Evaluar las características de los pacientes que presentan sospechas de reacciones adversas dentro de las sedes de estudio.
- Evaluar las características de la farmacoterapia concomitante de los pacientes que acuden a los centros de salud centinela.

5. Justificación

La farmacovigilancia es un tema de suma importancia, que en la actualidad se ha ido implementado con mayor severidad, hacia los hospitales y otras instituciones de salud, sin embargo, aún se requiere de mucho trabajo, para que esta actividad sea de mayor reconocimiento por los profesionales de la salud. El uso de medicamentos, en beneficio de los pacientes es una constante en todo el mundo, utilizada como una herramienta para combatir diferentes patologías. Por ello, el aseguramiento del bienestar, así como de la salud pública es un tema de seguimiento continuo que permite mantener el equilibrio entre el análisis de riesgo/beneficio, principalmente por el uso de medicamentos. La autoridad encargada de regular el comportamiento de los medicamentos utilizados en la población mexicana es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual, para llevar a cabo su tarea de vigía, analista y regulador, hace uso de la farmacovigilancia.

Con el tiempo las actividades que se encuentran enfocadas en la farmacovigilancia se han ido implementando principalmente en el segundo y tercer nivel de atención, especialmente en el área de la salud privada, ya que en los hospitales públicos, se necesita de iniciativa por parte de los profesionales de la salud además de plazas y personal farmacéutico contratados exclusivamente para realizar Farmacovigilancia, que se dediquen únicamente a la realización de las actividades que engloba como tal la farmacovigilancia, dentro del primer nivel de atención, la historia es otra, en esta área existe menor información de la implementación de estas actividades, así como del poco

conocimiento de los profesionales de la salud, ya sea enfermeras o médicos que se encuentran adscritos a estas instituciones de salud pública.

Por tal motivo el estudio se enfocará en la detección de reacciones adversas en los Centros de Salud Centinela pertenecientes a la Jurisdicción Sanitaria No.1 del estado Morelos, en el primer nivel de atención donde se recolectaran y se observaran las características de las sospechas de reacciones adversas y potenciales interacciones farmacológicas.

6. Planteamiento del problema

En la actualidad existe muy poca información sobre la realización de las actividades enfocadas a la farmacovigilancia en instituciones de salud que se dedican a brindar atención primaria en México. La farmacovigilancia se encarga de las actividades relacionadas con la detección y evaluación, así como de otras disciplinas que permitan, durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, detectar reacciones adversas y efectos farmacológicos o terapéuticos no previstos. De acuerdo a las estadísticas del CNFV en Mexico, en el año 2014 se notificaron 20,004 sospechas de reacciones adversas, y con forme pasa el tiempo las notificaciones van en aumento, por lo que esto se considera una problemática a nivel nacional y mundial.²²

¿Cuáles serán las características de las principales reacciones adversas identificadas en los Centros de Salud Centinela de la Jurisdicción sanitaria No.1 del Estado de Morelos?

7. Hipótesis

Las principales reacciones adversas a identificar serán las de tipo A, así como también se identificará que los medicamentos más frecuentemente asociados a estas serán los del grupo de antihipertensivos e hipoglucemiantes y un mayor conocimiento sobre las actividades relacionadas con la farmacovigilancia por parte de los profesionales de la salud adscritos en las sedes de estudio.

8. Metodología

8.1. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
Farmacovigilancia	Actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas. ²	Cualitativa dicotómica	Si No
RAM	Respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible. ²	Cuantitativa discreta	Presente

			No presente
Evento Adverso	Cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo. ²	Cualitativa dicotómica	Si No
PRM	Aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación. ⁵⁵	Cualitativa politómica	Presente No presente
RNM	Resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos. ⁵⁵	Cualitativa politómica	Presente No presente
Interacción Farmacológica	Modificación de la acción de un fármaco en magnitud o en duración debido a la administración previa o concomitante de otra sustancia. ⁷¹	Cualitativa politómica	Presente No presente
Incidencia	Es la cantidad de casos nuevos de una enfermedad, un síntoma, muerte o lesión que se presenta durante un período de tiempo específico, como un año. ⁷²	Cuantitativa discreta	1-10 11-20 21-30 31-40 40-50
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras. ⁷³	Cualitativa dicotómica	Hombre (H) Mujer (M)

8.2. Diseño del estudio

Se trata de un estudio de tipo observacional descriptivo y transversal de tipo prospectivo.

Unidad de estudio

Expediente clínico

Del expediente clínico se tomó la información de los pacientes, como iniciales de su nombre, peso y talla, así como la patología con la que se presentaban, además de la farmacoterapia que recibía mensualmente para tener una noción de los potenciales efectos adversos que se le pudieron presentar, además de las potenciales interacciones farmacológicas.

Formato de reporte de sospecha de reacciones adversas.

Se entregó un formato a los médicos para reportar cualquier manifestación durante o después de la administración de algún medicamento, para esto se realizaron dos formatos un formato rápido el cual fue el que se proporcionó a los médicos como primera fuente de información sobre las SRAM y el segundo el cual fue un formato amplio donde se obtuvo la información de manera más detallada (Anexo 3, 4 y 5).

Formato de sospecha de interacción farmacológica

Se implementó un formato sobre las potenciales interacciones farmacológicas en pacientes con polifarmacia, donde se verificó a través de una base de datos las interacciones más comunes y se clasificaron dependiendo a su grado de severidad (Anexo 6).

Formato de incidente adverso

Se llevó a cabo un formato sobre incidentes adversos, esto debido a un posible fallo en el uso o manejo de dispositivos médicos, así como del material de curación.

8.3. Sede del estudio

La identificación de las reacciones adversas a través de La Farmacovigilancia se llevó a cabo en los Centros de Salud Centinela de la Jurisdicción I del estado de Morelos, los cuales incluyen los siguientes:

- Centro de salud Centinela de Alpuyeca
- Centro de salud Centinela de Tlaltenango
- Centro de salud Centinela de Tepoztlán
- Centro de salud Centinela de Plan de Ayala

8.4. Tamaño de muestra

Expedientes de pacientes de todas las edades que estén inscritos como derechohabientes en las unidades de salud Centinela en los que se haya identificado la sospecha de una reacción adversa durante el siguiente periodo: Del 1 de Abril al 31 de Junio del 2019.

8.5. Criterios de selección

Criterios de Inclusión	Criterios de No Inclusión	Criterios de Eliminación
<ul style="list-style-type: none"> • Expedientes de Pacientes que estén afiliados a los centros de salud centinela. • Pacientes con tratamiento farmacoterapéutico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que acuden por alguna intervención de urgencias. • Expedientes de pacientes que no acudan de forma 	<ul style="list-style-type: none"> • Expedientes de pacientes no localizados o que desaparezcan durante el periodo de estudio. • Expedientes de pacientes con

<ul style="list-style-type: none"> • Expedientes de Pacientes que hayan presentado la manifestación de alguna posible reacción o evento adverso. • Pacientes que se encuentren adscritos a las unidades de estudio. 	<p>continúa a la unidad de estudio.</p>	<p>información incompleta sobre la SRAM.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expedientes con información dudosa.
---	---	--

8.6. Aspectos éticos

Dado que el presente proyecto contempla únicamente la revisión de expedientes clínicos electrónicos de los pacientes, no se hace necesaria la firma de un consentimiento informado.

Los datos de los pacientes serán codificados y resguardados por los investigadores responsables, mismos que garantizarán la confidencialidad y resguardarán la privacidad de la información.

El presente proyecto se apega a la Ley general de salud en materia de investigación para la salud, así como a la declaración de Helsinki de principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

El proyecto fue aprobado por el comité de investigación y ética del Hospital General Dr. Jose G. Parres, además del comité de ética de la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación (Anexo 1 y 2).

8.7. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se empleó el Software SPSS, las variables cualitativas se presentaron como frecuencias y proporciones, mientras que las variables cuantitativas se presentaron como media y desviación estándar. Se empleó técnicas estadísticas descriptivas con un intervalo de confianza al 95%. Se empleó a demás pruebas para comparar medias tales como t-student y χ^2 , de acuerdo con el tipo de variable considerándose como resultados con diferencias estadísticamente significativas aquellos en los que el valor p sea menor de 0.05.

8.8. Promoción sobre farmacovigilancia.

Se realizó un cartel (Anexo 3), en el que se dio información sobre el concepto de farmacovigilancia, además de las actividades relacionadas con la implementación de un programa de farmacovigilancia y todo lo que implica la realización de la misma, recalcando la importancia que tiene la realización de la farmacovigilancia dentro de las unidades de salud.

8.9. Difusión de la Farmacovigilancia en las sedes de estudio

Se publicaron los carteles dentro de las unidades, para conocimiento de los pacientes así como de los médicos adscritos a cada una de las unidades médicas, posterior a esto se realizó una visita a cada uno de los consultorios explicando a los médicos adscritos sobre el proyecto que se realizó además del objetivo del mismo, y como complemento se entregó un tríptico (Anexo 4), donde se hizo un resumen de cada uno de los temas que se encuentran implicados dentro de la farmacovigilancia, además de como poder reportar la notificación de una sospecha de reacción adversa y con quien acercarse en caso de alguna duda.

8.10. Formato de reporte de RAM

Se realizó una visita a cada uno de los consultorios, con cada uno de los médicos adscritos a los cuales se les hizo entrega de un formato rápido de notificación de sospechas de reacciones adversas (Anexo 5), explicando cual fue el mecanismo para ser la forma de llenado, así como la recolección de la información de los pacientes, por otro lado se les informo que toda la información es confidencial y no será revelada, ninguna información personal tanto de los pacientes como del personal médico. Además de cada cuanto se iba a asistir para la revisión de la información obtenida, para una posterior notificación de reportes de sospechas de reacciones adversas ante COPRISEM.

8.11. Identificación de sospechas de reacciones adversas.

Se asistió periódicamente a las unidades de atención primaria para la revisión de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, obtenidas en los consultorios y reportadas en el formato rápido de notificación de RAM's, donde se obtuvieron los datos de los pacientes que asistieron a causa de un efecto adverso, durante o posterior a la administración de algún medicamento prescrito por su médico familiar.

8.12. Evaluación del expediente clínico.

Como se mencionó anteriormente, posterior a la revisión del formato rápido de sospechas de RAM's se tomaron los datos de los pacientes para así poder ir al expediente clínico, donde se obtuvieron los datos del paciente, como:

- Nombre del paciente
- Edad
- Fecha de nacimiento
- Domicilio
- Enfermedades concomitantes
- Diagnostico por el que ingreso
- Tratamiento concomitante
- Medicamento sospechoso
- Reacción que presento
- Duración de la reacción, etc.

8.13. Llenado de reportes de sospechas de reacciones adversas

Una vez revisado los expedientes se obtuvo toda la información de los pacientes para así poder llenar el formato de sospecha de reacciones adversas (Anexo 6 y Anexo 7), posterior al llenado de los formatos de sospechas de RAM's, se siguió con la investigación de las potenciales interacciones farmacológicas, llenando el formato de la notificación de potenciales interacciones farmacológicas (Anexo 8), donde se evaluó la farmacoterapia y sus posibles interacciones, evaluando su severidad, lo que causo, y las bases de datos donde se obtuvo la información.

8.14. Análisis de datos y base de datos.

Posterior al llenado de los formatos de notificación tanto de RAM's como de PIM se evaluó la información, esto de acuerdo con la bibliografía, para evaluar tanto si las RAM's como los PIM tenían una relación causal con el medicamento prescrito y al finalizar se valoró de acuerdo con el algoritmo de naranjo (Anexo 9) refiriéndose a las RAM's y para valorar las PIM se evaluaron de acuerdo al algoritmo de Horn o también conocida como escala de probabilidades de interacciones farmacológicas (Anexo 8). Para finalizar, los datos obtenidos en los reportes de RAM's y de PIM's se recolectaron en una base de datos hecha en Excel para un posterior análisis estadístico, de acuerdo con el número de notificaciones obtenidas. Y clasificándolas de acuerdo con la severidad de la RAM's y las PIM.

8.15. Notificación de reportes a COPRISEM.

Al finalizar la revisión de las RAM's y las PIM se mandaron a COPRISEM para reportarlas de acuerdo con e-reporting. Y así poder tener valores estadísticos de lo que se está implementando dentro de las unidades del primer nivel de atención.

8.16. Clasificación de las potenciales reacciones adversas a medicamentos (PRAM).

Para la clasificación de las reacciones adversas se buscó información en diferentes fuentes bibliográficas, encontrando la clasificación de la siguiente forma:

a) De acuerdo con el mecanismo de reacción.

La clasificación de acuerdo con el mecanismo de reacción se realizó en base a la clasificación de Thompson y Rawlins siendo las reacciones de **tipo A**; aquellas que sufren un aumento en el efecto o de un efecto farmacológico extendido, este tipo de reacción son dependientes de la dosis, al mismo tiempo, se podría decir que su mecanismo de acción es conocido, predecible y prevenible. Siendo por lo tanto el tipo de reacciones con una alta prevalencia, generalmente son las más frecuentes y menor gravedad. En cambio, las reacciones de **tipo B**; son aquellas reacciones extrañas, no relacionadas con la dosis, su mecanismo de reacción es desconocido y por lo tanto muy difíciles de predecir y prevenir, precipitadas por factores genéticos y representados por reacciones alérgicas e idiosincráticas.

b) De acuerdo con la causalidad de la reacción.

En este caso las reacciones se clasificaron con apoyo al algoritmo de naranjo para evaluación de la causalidad de las reacciones adversas (Anexo 6.) Su clasificación fue de acuerdo con las categorías de causalidad en base al puntaje obtenido. De acuerdo con el puntaje se pudieron clasificar como;

- **Definitivas:** cuando el evento clínico ocurrió en un tiempo plausible en relación con la administración de la farmacoterapia y el mismo no pudo ser explicado por otras causas siendo la respuesta clínica adecuada a la supresión del medicamento, manifestándose nuevamente el evento luego de un proceso de reexposición.
- **Probables:** cuando el evento clínico ocurrió en un tiempo plausible en relación con la administración de la farmacoterapia y el mismo no pudo ser explicado por otras causas siendo la respuesta clínica adecuada a la supresión.
- **Posibles:** cuando el evento clínico ocurrió en un tiempo plausible en relación con la administración de la farmacoterapia y el mismo pudo ser explicado por otras causas siendo la respuesta clínica adecuada a la supresión.
- **Improbables:** manifestación de un evento clínico sin relación temporal con la administración de la farmacoterapia.

c) Clasificación de acuerdo con la severidad de la reacción.

De acuerdo con el programa internacional de farmacovigilancia instituido por la OMS, se valoró el grado en que las RAM's fueron lesivas para la salud, para ello se analizó la variable severidad, lo que permitió clasificar las SRAM en:

- **Leves:** se dicen que son leves cuando el paciente presento signos y síntomas tolerables, no requiriendo atención, ni suspensión del tratamiento.
- **Moderadas:** estas son cuando el paciente presenta signos y síntomas, y no necesariamente se debe suspender el tratamiento, sin embargo, si implica la modificación del tratamiento o el uso de otro medicamento para contrarrestar la reacción presentada.
- **Graves:** este tipo de reacciones se presentan cuando el paciente presenta signos y síntomas que ponen en peligro su vida, este tipo de pacientes pueden requerir hospitalización o prolongar su estancia, al igual pueden producir lesión o incapacidad permanente.
- **Mortales:** son el tipo de reacciones que de manera directa o indirecta ocasionan la muerte del paciente.

8.17. Identificación y clasificación de las potenciales interacciones farmacológicas (PIF).

Para la identificación y clasificación de las potenciales interacciones farmacológicas se utilizó una base de datos llamada Drugs, en un apartado único para interacciones

farmacológicas, para esto se ingresaron manualmente cada uno de los medicamentos que tenían prescritos los diversos pacientes que participaron en el estudio. Para la clasificación de las potenciales interacciones farmacológicas, se tomó en cuenta según las clasificara dicha base de datos, de acuerdo a Drugs se clasifican de la siguiente manera esto de acuerdo a la severidad de cada PIM.

- **Mayor:** clínicamente muy significativo evitar las combinaciones, el riesgo causado por la interacción supera el beneficio.
- **Moderada:** clínicamente moderadamente significativo evitar las combinaciones, úselo solo en circunstancias especiales.
- **Menor:** clínicamente mínimamente significativo, minimizar el riesgo, para esto se requiere evaluar el riesgo y así considerar un tratamiento alternativo, además de tomar medidas para eludir el riesgo de la aparición de alguna interacción.

8.18. Identificación y clasificación de los problemas relacionados con medicamentos (PRM).

Para la identificación y clasificación de los problemas relacionados con medicamentos, se fue registrando las características o las situaciones que se pudieran clasificar dentro de alguna de las categorías de los PRM de acuerdo al Tercer Consenso de Granada.

9. Resultados

9.1. Casos reportados y expedientes revisados.

Se realizó una base de datos la cual se integró de todos los expedientes clínicos reportados y revisados, esta se conformó de 35 expedientes, el cual indica el tamaño muestral total que se consideró dentro del estudio (Figura 6). De los cuales 2 fueron descartados, el primero se descartó ya que su expediente se conformaba de información dudosa y el segundo expediente se descartó ya que durante las visitas desapareció el expediente clínico, por lo que ya no se pudo obtener la información completa del paciente.

Como resultado final la base de datos se conformó de 33 expedientes, estos fueron revisados con el consentimiento de cada uno de los médicos responsables, de cada una de las unidades de estudio.

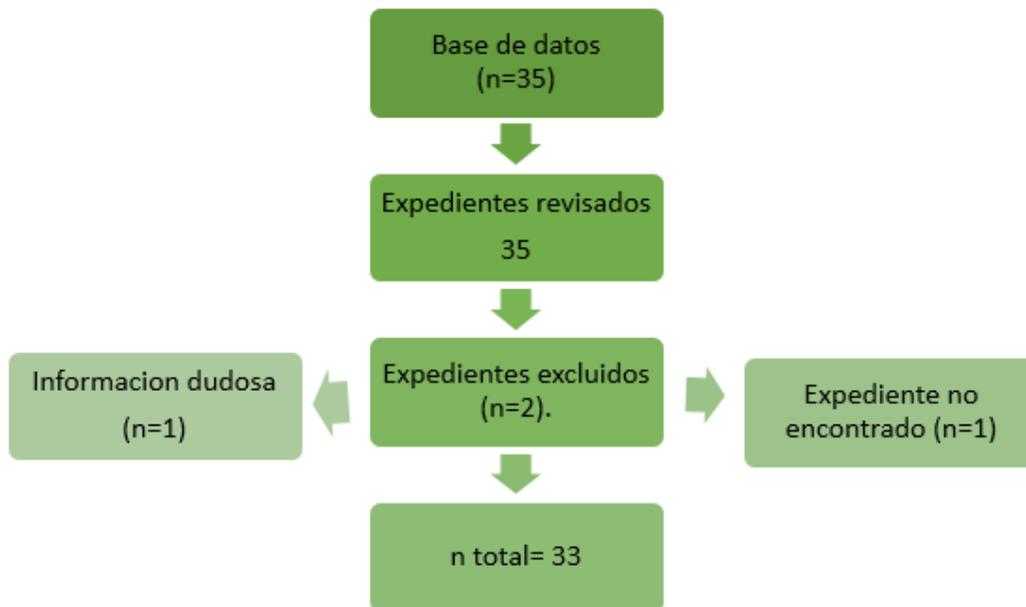


Figura 6. Expedientes revisados dentro de las unidades de estudio.

9.2. Datos generales y características de los pacientes.

En este caso se tomaron en cuenta los datos generales de los pacientes, lo que se identificó fueron datos como el sexo, el peso, la talla, la edad y el diagnóstico de cada uno de los pacientes (Tabla 1).

En cuanto al sexo se pudo identificar que la mayoría de los casos presentados fue en pacientes principalmente del sexo femenino, esto con una $n=24$, y con un porcentaje del 72.73%, por otro lado, en el caso de los pacientes del sexo masculino solo se encontró una $n=9$, teniendo un porcentaje del 27.27%.

Adicionalmente se tomó a consideración el peso y la talla, en esta parte se identificó un mayor número de pacientes con un peso entre los 60 y 80 kg, teniendo una $n=17$, con un porcentaje del 51.52%. Mientras que, para la talla de los pacientes, la mayoría de ellos presentaban una altura entre los 1.51-1.60 metros. En este aspecto se pudo visualizar una $n=13$ y un porcentaje del 39.39%.

Respecto a la edad y el diagnóstico concurrente, se puede observar en la tabla que la edad promedio fue de los 51-70 años, y en cuanto al diagnóstico el de mayor porcentaje fue Diabetes Mellitus tipo 2 con el 66.67%, siguiendo con Hipertensión Arterial Sistémica con un 63.64% y para finalizar Dislipidemias con el 27.27%.

Tabla 1. Datos generales y características de los pacientes.

Variable	Total (n=33)	Casos %
	Sexo n(%)	
Masculino	9	27.27
Femenino	24	72.73
	Peso	
40-60	9	27.27
60-80	17	51.52
81>	7	21.21
	Talla	
1.40-1.50	10	30.30
1.51-1.60	13	39.39
1.60>	10	30.30
	Edad	
30-50	10	30.30
51-70	17	51.52
71>	6	18.18
	Diagnostico	
DM2	22	66.67
HAS	21	63.64
Dislipidemias	9	27.27

De los pacientes que participaron en el estudio se identificaron 25 pacientes con 2 diagnósticos, principalmente con DM2 e HAS, 7 paciente con 3 diagnósticos diferentes de los cuales se pueden incluir DM2, HAS y Dislipidemias, o incluso algún otro diagnostico como por ejemplo, Rinofaringitis anudado a dos de los anteriores y 1 paciente con 4 diagnósticos, todo esto se puede observar en la Tabla 2, de igual manera se puede visualizar que no se presentaron pacientes con más de 5 diagnósticos.

Tabla 2.- número de diagnósticos por paciente.

No. Diagnósticos	Casos	Porcentaje
1 y 2	25	75.76
3 y 4	8	24.24
>5	0	0

9.3. Clasificación y cantidad de medicamentos prescritos.

Se pudieron identificar un total de 52 medicamentos dentro de la prescripción de los pacientes que participaron dentro del estudio.

De estos se obtuvo que la mayoría de los pacientes tenían prescritos de 2 a 5 medicamentos, esto para 20 pacientes con un 60.61%. (Tabla 3).

Por otro lado, se puede observar que solo 6 pacientes recibieron una prescripción mayor a 6 medicamentos, esto con un porcentaje de 18.18 %.

Tabla 3.- Número de medicamentos prescritos a los pacientes.

No. Medicamentos	Casos	Porcentaje
1 y 2	7	21.21
3 a 5	20	60.61
>6	6	18.18
Polimedicación (>5 medicamentos)	15	45.45

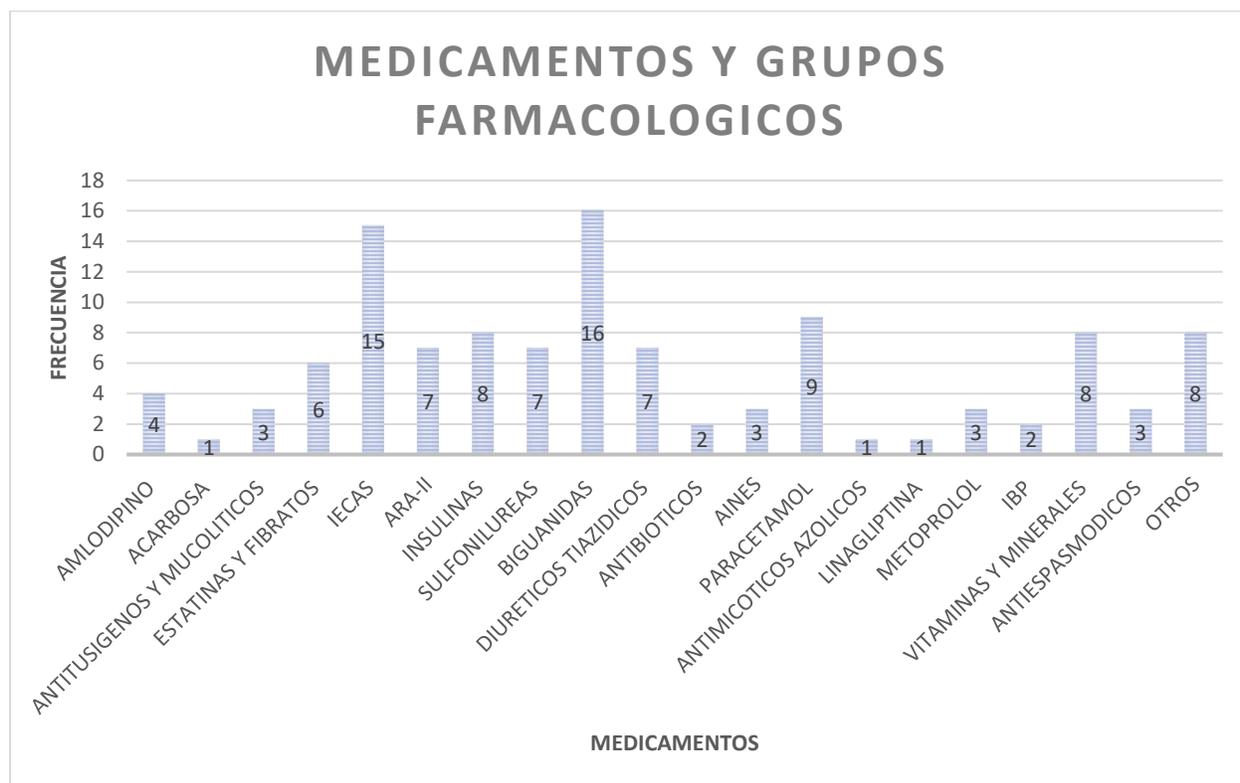
De acuerdo a la definición de polimedicación en la cual nos dice que es la prescripción de más de 5 medicamentos, se observa que 15 pacientes contaban con dicha prescripción con un porcentaje del 45.45%.

En la siguiente tabla (Tabla 4). Se observan los medicamentos que tenían prescritos los pacientes durante el estudio, solo se incluyen los medicamentos de mayor frecuencia y el porcentaje de cada uno, en cuanto al tipo de medicamento el grupo farmacológico al que pertenecen cada uno de ellos, así como la vía de administración en la cual se puede observar que la mayoría de los medicamentos prescritos son administrados por la vía oral y otros por vía subcutánea.

MEDICAMENTOS/GRUPOS DE MEDICAMENTOS	VÍA ADMON	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BIGUANIDAS	V.O	16	14.04
IECAS	V.O	15	13.16
PARACETAMOL	V.O	9	7.89
INSULINAS	SC	8	7.02
ARA-II	V.O	7	6.14
SULFONILUREAS	V.O	7	6.14

Tabla 4. Medicamentos con mayor frecuencia de prescripción

En la siguiente grafica se muestran los medicamentos y grupos farmacológicos de mayor prescripción en los pacientes (Grafica 1).



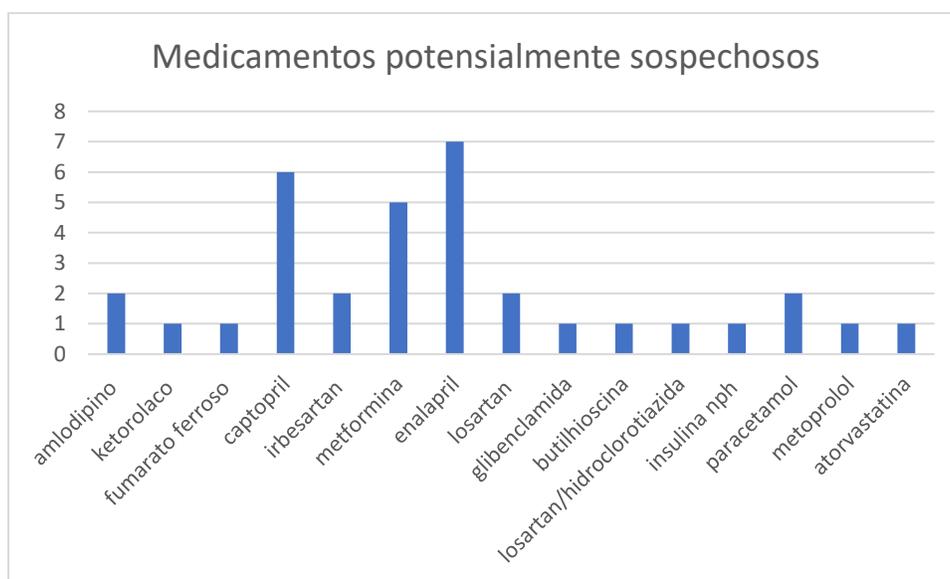
Grafica 1.- Medicamentos y grupos farmacológicos.

Se puede observar que el mayor número de medicamentos prescritos son para enfermedades crónicas como Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica, el principal grupo de medicamentos prescritos para Diabetes Mellitus tipo 2 fueron las Biguanidas de este grupo de medicamentos el más prescrito fue la Metformina, con una frecuencia de 16 pacientes y un porcentaje del 14.04%, seguido por las insulinas estas incluyen las diversas insulinas existentes, como insulina lispro-lispro protamina, glargina, NPH, ADN recombinante, etc. estas con una frecuencia de 8 y un porcentaje de 7.02% y por último como medicamentos menos prescrito se encuentran las sulfonilureas, de este grupo de medicamentos el principal prescrito fue la glibenclamida con una frecuencia de 7 y un porcentaje de 6.14%.

Por otro lado, tenemos a los medicamentos prescritos para la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), de los medicamentos utilizados para esta enfermedad principalmente tenemos a los pertenecientes a los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAS) de este grupo farmacológico los más prescritos fueron captopril y enalapril estos con una frecuencia de 15 y un porcentaje del 13.16%. Seguido por los medicamentos pertenecientes al grupo farmacológico de los Antagonistas de los receptores de Angiotensina II (ARA-II) estos con una frecuencia de 7 y un porcentaje de 6.14%. Por abajo se encuentra el amlodipino el cual solo fue prescrito en 4 casos con un

porcentaje de 3.51% y como último el metoprolol con una frecuencia de 3 y un porcentaje de 2.63%.

El paracetamol fue otro de los medicamentos de mayor prescripción este con una frecuencia de 9 y un porcentaje de 7.89%, por otro lado tenemos a las vitaminas y minerales con una frecuencia de 8 y un porcentaje de 7.02% y en menor cantidad tenemos a los medicamentos prescritos para enfermedades como la dislipidemia, entre estos tenemos a lo fibratos y estatinas, de estos los de mayor prescripción fueron el bezafibrato y la pravastatina estos con una frecuencia de 6 y un porcentaje de 5.26%.



Grafica 2.- Medicamentos potencialmente sospechosos.

De los medicamentos sospechosos como causa de una posible reacción adversa a medicamentos, se puede observar en la Grafica 2. Primeramente, se encontró a un medicamento utilizado para Hipertensión Arterial Sistémica (HAS). Perteneciente al grupo de los IECAS este fue el enalapril con una frecuencia de 7 y un porcentaje de 20.59% en segundo lugar tenemos a otro medicamentos perteneciente al mismo grupo farmacológico, este fue el captopril con una frecuencia de 6 y un porcentaje de 17.65%.

Otro de los medicamentos sospechosos fue uno de los cuales es utilizado como tratamiento para Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Este medicamento pertenece al grupo farmacológico de las Biguanidas, este medicamento es la metformina el cual lo encontramos con una frecuencia de 5 y un porcentaje de 14.71% al final tenemos al amlodipino, irbesartan, losartan y paracetamol, estos cuatro medicamentos con una frecuencia de 2 y un porcentaje de 5.88%.

9.4. Clasificación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos

Para la clasificación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos se puede observar en la tabla 5. En la primer parte se puede observar su clasificación de acuerdo a la causalidad de la reacción, en este caso se encontraron reacciones clasificadas como dudosas con una frecuencia de 4, al igual tenemos reacciones clasificadas como posibles, estas con una frecuencia de 27 y las clasificadas como probables con una frecuencia de 2 finalmente tenemos 0 reacciones clasificadas como definidas.

La segunda forma en la que se clasificaron fue de acuerdo a su severidad, en esta parte tenemos 33 reacciones clasificadas en Leves, no se tienen reacciones dentro de los otros rubros, que fue la clasificación como moderadas, graves y mortales. Al final se clasifico de acuerdo al mecanismo de reacción en esta parte existen varias formas en las que se pueden clasificar sin embargo solo tomamos en cuenta dos, como reacciones de tipo A y tipo B donde las 33 sospechas de reacciones adversas las podemos incluir en reacciones de tipo A, ya que son reacciones consideradas como dependientes de la dosis, además de que existe información bibliográfica de las reacciones encontradas.

CLASIFICACION DE LAS SRAM

CAUSALIDAD		SEVERIDAD		MECANISMO DE RX	
DUDOSA	4	LEVES	33	TIPO A	33
POSIBLE	27	MODERADAS	0	TIPO B	0
PROBABLE	2	GRAVES	0		
DEFINIDA	0	MORTALES	0		

Tabla 5.- Clasificación de las Sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Los síntomas que se presentaron como una sospecha de reacción adversa fueron los siguientes (Tabla 6).

<i>Posible RAM</i>	Clasificación de acuerdo a la severidad	Frecuencia	Porcentaje
<i>Cefalea</i>	Leve	8	24.24
<i>Hipoglucemia</i>	Leve	1	3.03
<i>Mareo</i>	Leve	6	18.18
<i>Nausea</i>	Leve	2	6.06
<i>Palpitación</i>	Leve	2	6.06
<i>Somnolencia</i>	Leve	1	3.03

<i>Tos seca</i>	Leve	9	27.27
<i>Vertigo</i>	Leve	3	9.09
<i>Vision Borrosa</i>	Leve	1	3.03

Tabla 6. Posibles síntomas como sospecha de reacción adversa y su clasificación de acuerdo con su severidad.

En esta tabla se puede observar que el síntoma que se presentó con mayor frecuencia como una posible reacción adversa fue tos seca con una frecuencia de 9 y un porcentaje del 27.27%, en segundo lugar podemos encontrar cefalea con una frecuencia de 8 y un porcentaje del 24.24%, otro de los síntomas mayor presentados fue mareo con una frecuencia de 6 y un porcentaje de 18.18%, por ultimo con una frecuencia de 3 encontramos el vértigo, con una frecuencia de 2 náuseas y palpitación y como último con una frecuencia de 1 encontramos hipoglucemia, somnolencia y visión borrosa.

9.5. Potenciales Interacciones Farmacológicas.

De este rubro se identificaron un total de 46 potenciales interacciones farmacológicas (PIM), de las cuales se identificaron 3 clasificadas de acuerdo con su severidad con Mayor riesgo para la salud del paciente, una entre medicamentos de los grupos de antihipertensivos en conjunto con otros antihipertensivos, con una frecuencia de 1 y un porcentaje de 2.08%, de acuerdo a la bibliografía el uso de antihipertensivos en conjunto con otros antihipertensivos principalmente entre medicamentos del grupo farmacológico IECAS y ARA II, aumentan el riesgo de hipercalemia, hipotensión, síncope y disfunción renal debido a efectos aditivos y sinérgicos en el sistema renina-angiotensina.

Las otras dos potenciales interacciones farmacológicas, identificadas y clasificadas con Mayor riesgo para la salud, fue de la combinación entre medicamentos pertenecientes al grupo de lo hipoglucemiantes en conjunto con antibióticos, estos con una frecuencia de 2 y un porcentaje de 4.17%, en este caso los antibióticos pertenecientes al grupo de las quinolonas pueden interferir con las insulinas y otros antidiabéticos, alterando la homeostasis de la glucosa en sangre.

Los de mayor prevalencia fue la combinación de antihipertensivos con hipoglucemiantes, clasificados de acuerdo con su severidad como Moderado riesgo para la salud de los pacientes, estos con una prevalencia de 15 y un porcentaje de 31.25%, la combinación entre estos medicamentos puede potenciar el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos como los secretagogos incluyendo la Metformina en pacientes con este tipo de tratamiento.

En menor cantidad identificados y clasificados de acuerdo a su severidad como Moderado riesgo para la salud, fue la combinación entre medicamentos hipoglucemiantes con otros hipoglucemiantes, estos con una prevalencia de 6 y un porcentaje de 12.50% el principal efecto adverso que puede causar esta combinación de

medicamentos es el aumento del riesgo de hipoglucemia en pacientes con dos o más hipoglucemiantes. Con una prevalencia de 4 se encuentra la combinación entre antihipertensivos y diuréticos y antihipertensivos y AINES, estos con un porcentaje de 8.33% la combinación de antihipertensivos y diuréticos pueden causar efectos aditivos, y la combinación entre antihipertensivos y AINES, los aines pueden atenuar los efectos antihipertensivos de los medicamentos pertenecientes a los inhibidores de la ECA.

Finalmente tenemos a la combinación entre hipoglucemiantes y acarbosa, y la combinación entre naproxeno y calcio, estos medicamentos se encuentran con una prevalencia de 1 y un porcentaje de 2.08% la acarbosa puede retardar la acción y disminuir la biodisponibilidad de los hipoglucemiantes. En cambio, el calcio puede disminuir la absorción gastrointestinal del naproxeno.

INTERACCION	DESCRIPCION	FRECUENCIA	PORCENTAJE	SEVERIDAD
ANTIHIPERTENSIVO+ANTIHIPERTENSIVO	La administración conjunta de un inhibidor de la ECA en combinación con un antagonista del receptor de angiotensina II puede aumentar el riesgo de hipercalemia, hipotensión, síncope y disfunción renal debido a efectos aditivos o sinérgicos en el sistema renina-angiotensina.	1	2.08	MAYOR
ANTIBIOTICO+HIPOGLUCEMIANTE	Los antibióticos de quinolona pueden interferir con los efectos terapéuticos de la insulina y otros agentes antidiabéticos.	2	4.17	MAYOR
HIPOGLUCEMIANTE+ACARBOSA	Los hipoglucemiantes, cuando se coadministra con acarbosa, puede tener un inicio de acción retardado y una biodisponibilidad disminuida.	1	2.08	MENOR
NAPROXENO + CALCIO	Los antiácidos y algunas preparaciones orales que contienen aluminio, calcio o magnesio pueden disminuir la absorción gastrointestinal del naproxeno con recubrimiento entérico, que requiere un ambiente ácido para la disolución.	1	2.08	MENOR
FIBRATOS+HIPOGLUCEMIANTE	Los fibratos junto con insulina u otros medicamentos para la diabetes pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia o bajo nivel de azúcar en la sangre.	2	4.17	MODERADA
ANTIHIPERTENSIVO+LEVODOPA	Los efectos hipotensores de la levodopa y los agentes antihipertensivos pueden ser aditivos. La hipotensión postural puede ocurrir.	1	2.08	MODERADA
HIPOGLUCEMIANTE+AINE	La administración conjunta con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede potenciar el riesgo de acidosis láctica asociada con el uso de metformina, asimismo de que hipoglucemiantes secretagogos pueden potenciar el efecto de ciertos AINES.	2	4.17	MODERADA
METOPROLOL + CALCIO	La administración simultánea con sales de calcio puede disminuir la biodisponibilidad oral de atenolol y posiblemente otros betabloqueantes.	1	2.08	MODERADA

ANTIHIPERTENSIVO+DIURETICOS	Los diuréticos y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) pueden tener efectos aditivos.	4	8.33	MODERADA
ANTIHIPERTENSIVO+AI NE	Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden atenuar los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.	4	8.33	MODERADA
ANTIHIPERTENSIVO+HIPOGLUCEMIANTE	Los medicamentos antihipertensivos pueden potenciar los efectos hipoglucémicos de los antidiabéticos Orales e SC, incluida la metformina.	15	31.25	MODERADA
HIPOGLUCEMIANTE+HIPOGLUCEMIANTE	La administración conjunta de un hipoglucemiante con un secretagogo de insulina (p. Ej., Sulfonilurea, meglitinida) o insulina puede potenciar el riesgo de hipoglucemia.	6	12.50	MODERADA

Tabla 7.- potenciales interacciones farmacológicas.

9.6. Problemas relacionados con el uso de medicamentos.

El total de potenciales problemas relacionados con el uso de medicamentos que se identificaron fueron 61 potenciales PRM, de estos los principales que se encontraron fueron dentro de las siguientes clasificaciones. Contraindicación, Duplicidad, Incumplimiento, PIF y Probabilidad de efectos adversos.

De acuerdo a la identificación de los PRM encontramos que la mayoría de potenciales PRM fue la identificación de PIF con una frecuencia de 27 y un porcentaje del 67.5%, en segundo lugar se encuentra la probabilidad de efectos adversos con una frecuencia de 26 y un porcentaje de 65%, otro de los puntos de acuerdo a la clasificación del tercer consenso de granada tenemos a la duplicidad de medicamentos con una frecuencia de 4 y un porcentaje del 10%, todos estos datos se pueden observar en la tabla 8.

PRM	Frecuencia	Porcentaje
Contraindicación	2	5%
Duplicidad	4	10%
Dosis, pauta y/o duración no adecuada	0	0%
Incumplimiento	2	5%
Interacciones	27	67.5%

Otros problemas de salud que afectan el tratamiento	0	0%
Probabilidad de efectos adversos	26	65%

Tabla 8. Posibles Problemas Relacionados con el uso de Medicamentos.

10.- Discusión.

10.1. Datos generales y clínicos de la población de estudios.

Los datos generales obtenidos de estos pacientes y mostrados dentro de la tabla 1. Nos indican que hay un mayor número de potenciales reacciones adversas a medicamentos principalmente dentro del sexo femenino, ya que se tiene un porcentaje del 72.73% en comparación con el sexo masculino con un porcentaje del 27.27%, de acuerdo a otros estudios realizados se puede decir que hay mucha similitud ya que de igual forma se encuentra una mayor prevalencia de reacciones adversas en mujeres que en hombres^{74,75,76}, de acuerdo a un estudio llamado *“Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados”* se dice que el predominio de reacciones adversas a medicamentos en mujeres no es clara, a pesar de ello se podría decir que puede haber una relación a la actividad hormonal cuando se presenta el ciclo menstrual, el embarazo o la menopausia y así afectar el metabolismo y la respuesta de los medicamentos.³¹

Por otro lado se tomó en cuenta el peso y la talla de los pacientes dentro de estas especificaciones se pudo observar que la mayoría de pacientes que presentaron una posible reacción adversa fueron pacientes con un peso que se encontraba entre los 60 y los 80 kilogramos, con un porcentaje del 51.52% y una talla de entre los 151 a 160 centímetros, con un porcentaje de 39.39% , no obstante, esta característica no se ve reflejada como un factor para desencadenar la presencia de una posible reacción adversa, otro de los factores que se tomaron en cuenta fue la edad, dentro de esta encontramos una mayor prevalencia en pacientes con una edad de entre los 51 a los 70 años con un porcentaje de 51.52%, de igual forma de acuerdo a otros estudios es un factor el cual influye mucho para la aparición de una posible reacción adversa, esto principalmente en pacientes de edad avanzada^{77,31,76}. En un estudio realizado por J.Mark Ruscin y Sunny A. Linnebur mencionan que la edad es un factor para la aparición de una potencial reacción adversa, de acuerdo a este estudio las principales razones pueden ser que los adultos mayores toman una mayor cantidad de medicamentos, por otro lado presentan cambios en la farmacodinamia y farmacocinética, esto principalmente por efecto de la edad que entre mayor edad, mayor el riesgo de efectos adversos.⁷⁸

Otro punto considerado fue el diagnóstico de los pacientes, los que se tomaron en cuenta como referencia fueron diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica y Dislipidemias, aparte de los diagnósticos con los que se presentaron los pacientes a consulta. En primer lugar tenemos a los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 con una prevalencia de 22 personas con dicha enfermedad, estos con un porcentaje del 66.67%, Las principales características, que se pueden considerar como potenciales causas o factores de riesgo para la aparición de una reacción adversa de acuerdo a una fuente bibliográfica son las siguientes; diabetes en descontrol, cetosis, ayuno prolongado consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática, sobredosis, administración errónea, falta de control y falta de adherencia.⁷⁹

En segundo lugar, tenemos el diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica, este diagnóstico se presenta con una prevalencia de 21 y un porcentaje del 63.64%, de acuerdo a diferentes fuentes bibliográficas, las reacciones adversas a antihipertensivos tienen especial interés debido a que dicha enfermedad es un trastorno por lo regular asintomático que a menudo requiere de tratamiento farmacológico indefinido. Las reacciones constituyen probablemente la causa más importante de incumplimiento terapéutico en los pacientes. De los medicamentos antihipertensivos que destacan más por la frecuencia de sus reacciones adversas son los IECA por la presencia de tos irritativa con un 50% de la totalidad por estos fármacos.⁸⁰ En tercer lugar como diagnóstico significativo tenemos las dislipidemias, este diagnóstico tiene una menor prevalencia en comparación a los otros dos diagnósticos, podemos encontrar una prevalencia de 9 y un porcentaje del 27.27%.

10.2. Cantidad y clasificación de medicamentos prescritos.

Respecto al número de medicamentos, se pueden observar que aun siendo pocos pacientes los que participaron dentro del estudio, el número de medicamentos totales prescritos es alto, ya que se tiene un total de 52 medicamentos diferentes que se usaron como tratamiento en los pacientes, de acuerdo a la tabla número 4 se observa que la mayoría de pacientes tenía prescritos de 2 a 5 medicamentos respectivamente como tratamiento de sus enfermedades tanto para el diagnóstico con el que se presentaron al centro de salud respectivamente, como para sus diagnósticos recurrentes de enfermedades crónicas (DM2, HAS, Dislipidemias). Al igual se contempló en menor cantidad 6 pacientes con una prescripción mayor a 6 medicamentos, esto se puede tomar respectivamente como pacientes con polimedicación.

De acuerdo a un estudio realizado por P.Mendez para la revista médica de Costa Rica en el año 2016, se considera como polimedicación al uso concomitante de más de 5 medicamentos en un mismo paciente, de acuerdo a este estudio el uso de medicamentos se aumenta en el adulto mayor, en comparación con los pacientes jóvenes, esto principalmente por la presencia de una mayor cantidad de enfermedades crónicas, por lo que se ve la necesidad de prescribir una mayor cantidad de medicamentos a este grupo de pacientes. Esta es una de las principales causas por las que la prescripción de un mayor número de medicamentos no sea sencilla en estos pacientes, ya que puede

desencadenar una gran cantidad de problemas en este grupo de pacientes. La falta de formación adecuada en los médicos sobre la prescripción segura en pacientes geriátricos contribuye a una prescripción inadecuada. Además de otros factores que contribuyen o dan lugar a una posible reacción adversa como la falta de información de alergias a medicamentos, el ajuste de dosis para pacientes con daño renal o daño hepático y la falta de información acerca de las posibles interacciones entre medicamentos.^{81,82}

Con respecto a los medicamentos prescritos para la Diabetes Mellitus tipo 2, tenemos en primer lugar a el grupo de las Biguanidas, de estos el de mayor prescripción fue la Metformina con un porcentaje del 14.04% este medicamentos es uno de los más usados para dicho diagnóstico, de acuerdo a la bibliografía tenemos que este medicamentos reduce los niveles elevados de glucosa en sangre al disminuir la producción hepática de glucosa e incrementar la sensibilidad periférica a insulina, además inhibe la absorción intestinal de glucosa e incrementa la recaptura de glucosa por musculoesquelético.⁸³

Otro de los medicamentos más usado como hipoglucemiante son las insulinas, en este caso podemos incluir los diferentes tipos de insulinas que usaron los pacientes dentro del estudio (insulina lispro-lispro protamina, Glargina, NPH, ADN recombinante, etc.) este medicamento con una prevalencia de 8 y un porcentaje del 7.02%. De acuerdo a otros estudios las insulinas son usadas en menor proporción en comparación con medicamentos hipoglucemiantes orales, ya que la insulina se administra posterior al uso de los mismos, esto puede ser debido a que el tratamiento oral no lograra llegar a la meta de control metabólico inclusive en sus dosis máximas. Se utiliza en pacientes con episodios de descontrol agudo de glucemia, pacientes con contraindicación para el uso de antidiabéticos orales, etc.

Tenemos en el grupo de las sulfonilureas a la glibenclamida, este es otro de los medicamentos de primera elección como hipoglucemiante, este medicamento se encontró como uno de los menos prescritos en dicho estudio con 7 pacientes que tomaban dicho fármaco, obteniendo el 6.14 % de los pacientes que participaron dentro del estudio como tratamiento prescrito. De acuerdo a la bibliografía las sulfonilureas como la glibenclamida son secretagogos de insulina, actúan inhibiendo los canales de potasio sensibles a ATP, y promueven la liberación de insulina a largo plazo.⁸³ En un estudio realizado por A. Gomez. El uso de la glibenclamida fue en mayor proporción este con un porcentaje del 52.8% un poco más de la mitad de la población de estudio. De acuerdo a este estudio y en comparación a otros, se dice que se puede considerar una indicación adecuada siempre y cuando los pacientes que tengan el diagnóstico de DM2 tengan una edad no mayor a 40 años, y una evolución de la enfermedad inferior a 5 años, además de una concentración de glucosa no mayor a 300 mg/dL.⁸⁴

El otro grupo de medicamentos que más se prescribió fue el de los antihipertensivos, existe una gran variedad de medicamentos que se utilizan para la hipertensión arterial sistémica, no obstante, en este caso solo se tuvo dos grupos de medicamentos los cuales en primer lugar tenemos a los IECA, de este grupo de medicamentos encontramos al

Captopril y el Enalapril con un porcentaje del 13.16%. De acuerdo a la bibliografía este grupo de medicamentos son considerados de primer orden en el tratamiento de la HAS además de que se ha demostrado su capacidad de prevenir episodios cardiovasculares en pacientes con HAS no complicada.⁸⁵ En un estudio realizado por A. Plá García y colaboradores, llamado “Utilización de medicamentos antihipertensivos en el municipio de Jovellanos, Provincia Matanzas”. El grupo farmacológico más usado fue el de los inhibidores de la enzima de la angiotensina con un 73.9% de los pacientes que se atendieron, seguidos por el grupo de los diuréticos, con un 63.3%.⁸⁶ De acuerdo a dicho estudio y en comparación con el estudio realizado se puede observar que existe un mayor uso de estos medicamentos, los cuales fueron el Captopril y el Enalapril. Actualmente es de mayor uso los antihipertensivos pertenecientes al grupo de los IECA's, según la bibliografía, esto es debido a que esta clase de medicamentos por su mecanismo de acción presentan una serie de ventajas con respecto a otros antihipertensivos. Una de las principales ventajas es que no interviene con el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y con el ácido úrico, lo que permite su uso en pacientes con enfermedades crónicas como DM2 e Hiperlipidemia.⁸⁷

El siguiente grupo de antihipertensivos es el de los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II), de este grupo de fármacos el medicamento de mayor prescripción fue el Losartán con una frecuencia de 2 y un porcentaje del 5.88%, según la bibliografía este grupo de medicamentos actúa de forma muy parecida a los IECA's, lo que hace es normalizar la tensión arterial en pacientes hipertensos. Este medicamento tiene una acción gradual, disminuyendo la tensión arterial y evitando la presencia de taquicardia en los pacientes.⁸⁸

10.3 Medicamentos potencialmente sospechosos.

Para la detección de los medicamentos potencialmente sospechosos se realizó un formato en el que se anotó los datos generales de los pacientes siendo los de mayor relevancia los datos con los que se pudieron detectar posibles reacciones adversas, de acuerdo a los datos obtenidos la potencial reacción de mayor prevalencia en los pacientes fue; tos seca por IECA's ,de acuerdo a los datos obtenidos los medicamentos que pudieron causar dicha reacción fue el Enalapril con una prevalencia de 7 y un porcentaje de 20.59% y el otro medicamento fue el Captopril con una prevalencia de 6 y un porcentaje 17.65%.

Como se puede observar este grupo de medicamentos fue el de mayor prevalencia, de acuerdo a un estudio realizado por Sol Díaz-Maroto, llamado “Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA). Farmacología e indicaciones terapéuticas” esta reacción adversa es la que se presenta con mayor frecuencia con una incidencia entre el 2 y el 20%, se presenta con todos los IECA y se caracteriza por ser una tos seca, persistente, no productiva y repetitiva. De acuerdo con el estudio, suele aparecer dentro del primer mes de tratamiento y desaparecer entre 1 a 4 días después de suspender la administración del medicamento. Este efecto obliga aproximadamente a una cuarta parte de los pacientes a abandonar el tratamiento. Otros efectos que provoca es cambios en

la voz en un 14% de los casos y en un 10% de la población aparece malestar de garganta.⁸⁷

En segundo lugar como potencial reacción adversa encontramos a la hipoglucemia, esta posible reacción adversa principalmente presentada por hipoglucemiantes del grupo de las Biguanidas, el medicamento potencialmente sospechoso fue la Metformina, este con un frecuencia de 5 y un porcentaje del 14.71%, esta reacción adversa posiblemente se puede ver aumentada en pacientes con una combinación de medicamentos pertenecientes al grupo antes mencionado y al grupo de las sulfonilureas, ya que la posibilidad de una hipoglucemia al combinar dichos medicamentos es alta, por otra parte tomando en consideración los hábitos de los pacientes, la hipoglucemia puede presentarse en pacientes con un alto consumo de alcohol.⁸⁹

Sin embargo, estos no fueron las únicas sospechas de reacciones adversas que se presentaron durante el estudio, se tuvo una gran variedad de posibles reacciones adversas, como Cefalea, Vértigo, Visión borrosa, Nauseas, Mareo, entre otros, de los cuales al igual se tuvo una gran variedad de medicamentos sospechosos, entre estos tenemos el paracetamol, bezafibrato, amlodipino, pravastatina, butilioscina, entre otros, como se puede ver no se pueden descartar tan fácilmente los medicamentos como posibles sospechosos a causar la reacción, ya que la mayoría de medicamentos, desencadenan cada uno de estos efectos que se encontraron como SRAM.

Por otro lado, se realizaron los formatos de SRAM y se evaluaron de acuerdo con los algoritmos de naranjo y de kramer, para la evaluación de la causalidad de las sospechas de reacciones adversas. Se tenía pensado realizar el reporte de las sospechas de reacciones adversas ante COFEPRIS por medio de la base de datos llamada en ese momento VigiFlow, sin embargo, debido a una actualización dentro de la plataforma se hizo imposible la realización de los reportes ante dicha institución.

10.4 Clasificación de las potenciales reacciones adversas.

En total se identificaron 33 potenciales reacciones adversas, las cuales se clasificaron de 3 formas, la primera fue la clasificación de acuerdo al mecanismo de reacción en esta parte encontramos las 33 reacciones clasificadas como de tipo A ya que son reacciones dependientes de la dosis, son predecibles y prevenibles, además de que este tipo de reacciones son reacciones conocidas.

También se clasificaron de acuerdo a la causalidad de la reacción, para esto usamos el algoritmo de naranjo para poder hacer la evaluación de las reacciones, dentro de esta tuvimos 4 reacciones clasificadas como dudosas, ya que existe información bibliográfica acerca de las reacciones, no obstante, estos pacientes tenían diagnósticos que presentaban síntomas parecidos a la reacción adversa. Por tal motivo se clasifican como dudosas. Por otro lado tenemos 27 reacciones adversas clasificadas como posibles, ya que al igual que la anterior existe información bibliográfica de las reacciones adversas, sin embargo en este caso no existe relación con los diagnósticos presentados por los pacientes. Finalmente se tuvo 2 reacciones clasificadas como probables en este caso, igual existe la información bibliográfica de las reacciones sin embargo son reacciones

que se presentaron después de la administración de los medicamentos, fueron suspendidos y readministrados y posterior a la suspensión de los medicamentos hubo una mejoría notable. Las fuentes bibliográficas donde se analizaron las reacciones adversas fueron en las bases de datos de Medscape y Vigiacces.

Finalmente tenemos la clasificación de las reacciones de acuerdo a su severidad, en este caso encontramos las 33 sospechas de reacciones adversas en reacciones de tipo Leve (Tabla 6), esto ya que los pacientes presentaron signos y síntomas tolerables, donde no se requirió atención ni suspensión del tratamiento.

10.5 Potenciales Interacciones Farmacológicas.

En total fueron identificadas 40 potenciales interacciones farmacológicas (Tabla 7), estas PIF fueron registradas gracias a dos bases de datos llamadas Medscape y Drugs. Se podría decir que al igual que la identificación de las reacciones adversas es un punto complicado ya que solo se identifican como potenciales interacciones farmacológicas, sin embargo, se podría decir que tiene una alta relevancia ya que este grupo de pacientes en el que se realizó el estudio tiene un alto consumo de medicamentos, y son pacientes con polimedicación lo que implica el consumo de más de dos medicamentos.

La mayoría de potenciales interacciones farmacológicas de acuerdo a la bases de datos consultadas se dio entre, los medicamentos clasificados en el grupo de los antihipertensivos en combinación con medicamentos pertenecientes al grupo de los hipoglucemiantes estos con una frecuencia de 15 y un porcentaje de 31.25%, la razón principal del porque se tuvo una frecuencia más alta de presentarse una potencial interacción farmacológica en pacientes con estos medicamentos es porque la mayoría de pacientes presentaban tanto DM2 e HAS, por lo cual es mayor la administración de estos medicamentos. De acuerdo a las fuentes bibliográficas el consumo conjunto de estos medicamentos se pueden clasificar de acuerdo a su severidad en Moderada, de acuerdo a la bibliografía los hipoglucemiantes consiguen potenciar el efecto hipoglucemiante de los secretagogos, incluyendo la Metformina en pacientes con dicho tratamiento.

De acuerdo a los datos obtenidos tenemos que se encontraron 3 potenciales interacciones clasificadas de acuerdo a su severidad, como severidad Mayor. Una fue por la administración de antihipertensivos en conjunto con otros antihipertensivos, de acuerdo con la bibliografía la administración conjunta de este grupo de medicamentos aumenta el riesgo de hipercalemia, hipotensión, síncope y disfunción renal esto principalmente por causa de efectos aditivos y sinérgicos en el sistema renina-angiotensina. No obstante, las otras dos potenciales interacciones fueron por el consumo en conjunto de hipoglucemiantes y antibióticos, interfiriendo con las insulinas y otros antidiabéticos, causando que se presente una alteración en la homeostasis de la glucosa en sangre.

10.6 Problemas relacionados con el uso de medicamentos

La identificación de los problemas relacionados con el uso de medicamentos de acuerdo al tercer consenso de granada al igual que los PIF y las SRAM es una situación complicada, se encontró por lo menos un PRM en cada uno de los pacientes, de acuerdo a la clasificación que se maneja dentro del tercer consenso de granada el PRM con mayor frecuencia fue el de las PIF, esto principalmente por la administración conjunta de dos o más medicamentos, en cada uno de los pacientes, lo que conlleva al uso de la polimedicación, otro PRM que se presentó fue la duplicidad terapéutica este con una frecuencia de 4 y un porcentaje del 10%, estas situaciones implican o desencadenan el tercer problema relacionado al uso de medicamentos, que se presentó con mayor frecuencia, el cual fue la probabilidad de que se presentara algún efecto adverso.

Cabe mencionar que la identificación de los PRM fue una situación compleja debido a que los expedientes clínicos no tenían información concreta, para esto se utilizó la NOM 220 para poder clasificar la calidad de información en 0 ya que tenemos un paciente identificable, una sospecha de reacción adversa, un medicamento sospechoso, además del inicio del tratamiento y la información del notificador. Se requería del apoyo tanto del médico, de las enfermeras y los pacientes, en general se requería la información proporcionada de todo el personal del área de la salud. Para así poder tener una información más completa, sin embargo, se tuvo una gran variedad de limitantes, además de los ya antes mencionados, también el tipo de proyecto que se realizó fue un tanto complejo el poder adquirir información muy relevante para así poder realizar un estudio más a detalle.

11.- Conclusiones.

Se identificó que las sospechas de reacciones adversas que más se presentaron dentro de la población de estudios fue tos seca por el grupo farmacológico de los Inhibidores de la Enzima Convertidor de Angiotensina, los dos medicamentos principalmente sospechosos fueron el enalapril y el captopril, por otro lado se presentó cefalea con una frecuencia de 8 los medicamentos sospechosos fueron el captopril, enalapril y la metformina, y por último Mareo principalmente por el enalapril y la metformina, de acuerdo a la clasificación de las reacciones por su severidad, las encontramos con una severidad leve, debido a que el paciente presenta signos y síntomas sin embargo son tolerables y no requiere atención ni la suspensión del tratamiento. De acuerdo al mecanismo de la reacción tenemos que estas reacciones son de tipo A, ya que dependen de la dosis, y se puede decir que son predecibles y prevenibles.

Se identificó que la población con mayor sospecha de reacciones adversas fueron personas del sexo femenino con un total de 27 pacientes, además de que fueron pacientes con una edad que se encontraba entre los 51 a los 70 años, con un peso corporal entre los 60 a los 80kg. Otra de las características principalmente identificadas fue que la mayoría de los pacientes presentaba una enfermedad crónica.

De acuerdo a la farmacoterapia se identificó que la mayoría de pacientes tenían prescritos de 3 a 5 medicamentos los niveles de glucosa en los pacientes se encontraba como valor mínimo en 85 mg/dl y el valor máximo en 347 mg/dl lo que indica una Diabetes Mellitus tipo 2 de estos los más prescritos fueron los pertenecientes al grupo farmacológico de las Biguanidas el cual fue la metformina, por otro lado se encontró los medicamentos indicados para la Hipertensión Arterial Sistémica, de la misma manera la presión arterial como valor mínimo 110/70 y valor máximo en 140/80 lo que indicaba que su presión se encontraba dentro de los valores normales, los medicamentos que fueron indicados fueron los pertenecientes al grupo de los IECA en los cuales se encontró el captopril y el enalapril.

Las mayoría de reacciones que se encontraron fueron reacciones probables ya que muchas de estas se presentan como síntomas pertenecientes a una enfermedad concomitante, por lo que es un tanto complicado el llegar a tenerlo como una reacción definida, por otro lado la principal problemática que se presentó durante el periodo de estudio fue que existe una alta desinformación de lo que es la farmacovigilancia, lo que conlleva a un amplio desconocimiento en lo que es una reacción adversa o un evento adverso causado por un medicamento. Con base al expediente clínico igual existen diversas problemáticas como el no tener una información completa, que los pacientes no asistan a sus citas mensuales por lo que no llevan un seguimiento o control farmacoterapéutico adecuado y falta de actualización en cuanto a los expedientes clínicos.

10. Anexos

ANEXO 1.- CARTA DE APROBACION ANTE EL COMITÉ DE ETICA DEL HOSPITAL GENERA DR. JOSE G. PARRES.

ANEXO 2.- CARTA DE APROBACION ANTE EL COMITÉ DE ETICA DE LA SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION.

ANEXO 3.- CARTEL INFORMATIVO, SOBRE FARMACOVIGILANCIA

ANEXO 4.- TRIPTICO INFORMATIVO

ANEXO 5.- FORMATO RAPIDO DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

ANEXO 6.- FORMATO DE REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS y PIM

ANEXO 7.- NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

ANEXO 8.- FORMATO DE NOTIFICACIÓN DE POTENCIALES INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

ANEXO 9.- ALGORITMO DE NARANJO, PARA LA VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD DE REACCIONES ADVSERSAS

**SERVICIOS DE SALUD DE MORELOS
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE CUERNAVACA "DR. JOSE G. PARRES"
CONBIOÉTICA-17-CEI-001-20160329**

COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION.
Oficio No: HGP/ CEI /541 /2019

ASUNTO: DICTAMEN DE REVISION DE PROTOCOLO DEL CEI.

Cuernavaca, Mor., a 08 de Mayo del 2019

**M. en F. JULIO CÉSAR PARRA ACOSTA
INVESTIGADOR PRINCIPAL
PRESENTE:**

A'TN: ALDO JOSUÉ RAMÍREZ NAVA.

Derivado de la revisión del PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: **"IMPLEMENTACION DE UN PROGRAMA PILOTO DE FARMACOVIGILANCIA EN LOS CENTROS DE SALUD CENTINELA CORRESPONDIENTES A LA JURISDICCION SANITARIA No.1 DEL ESTADO DE MORELOS"**.

Enviado por usted a la dirección de esta Institución, me permito informarle que el Comité de Ética en Investigación de este Hospital, en su sesión ordinaria del 08 de Mayo del presente, tuvo por **APROBAR SU PROTOCOLO**, por lo anterior le solicito anexar los siguientes requisitos.

Es necesario enviar una copia del dictamen a la Jefatura del Departamento de Investigación Subdirección de Enseñanza, SSM, teléfono 322 10 08 Ext. 6703.

Así mismo le recuerdo que deberá mantener informado de los avances de su protocolo a este comité a los 3 y 6 meses a este comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E


**DR. CARLOS EDUARDO MARTINEZ RANGEL
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL DE CUERNAVACA
"DR. JOSÉ G. PARRES"**

C.c.p.- Dr. Lorenzo Alcántara García.- Director del Hospital. Para su conocimiento

C.c.p.- Dra. Mariana Irina González Hernández.- encargada de despacho de la jefatura del departamento de investigación y capacitación. SEIC. Para su conocimiento.

C.e.p.- Minutario

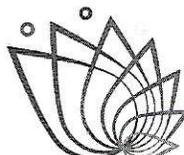
CEMR/CIGS

Av. Domingo Díez esq. Gómez Azcarate s/n Col. Lomas de la Selva, C.P. 62270 Cuernavaca, Mor.

Tels.: 311-22-10, 311-22-09, 101-34-00



MORELOS
2018 - 2024



MORELOS
ANFITRIÓN DEL MUNDO
Gobierno del Estado
2018-2024

Dirección de Atención Médica
Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación
Departamento de Investigación y Capacitación
No. Oficio: DAM /SFIC/DIC/1843/2019

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata Salazar y de la Conmemoración de los Ciento Cincuenta Años de la Erección del Estado de Morelos".

Jiutepec, Morelos a 28 de Junio de 2019.

Asunto: Aprobación de Proyecto de Investigación.

C. ALDO JOSUÉ RAMÍREZ NAVA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Av. Universidad No. 1001 Edificio 61
Col. Chamilpa C.P. 62209
Cuernavaca, Morelos.

PRESENTE

En respuesta a su solicitud para la revisión del proyecto titulado: **"Implementación de un Programa Piloto de Farmacovigilancia en los Centros de Salud Centinelas correspondientes a la Jurisdicción Sanitaria I del estado de Morelos"**, al respecto le informo que la documentación que presentó se encuentra completa y es factible realizarlo en los Centros de Salud Centinela de Tlaltenango, Plan de Ayala, Tepoztlán y Alpuyeca en el periodo comprendido de julio a septiembre de 2019, con la participación de la M.A. Claudia Isabel Gutiérrez Soto, adscrita al Departamento de Regulación de Servicios de Atención Primaria a la Salud, como asesora por parte de SSM. Deberá de mantener informado a esta Subdirección los avances de su proyecto a los 3, 6 meses y al finalizar, así mismo se solicita estricto apego a la versión del protocolo aprobada y discutir los resultados del proyecto con la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación, previo a su publicación, haciendo énfasis en la protección de datos personales.

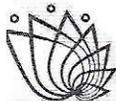
Para cualquier duda relacionada con este asunto, queda a sus órdenes la DSP. Mariana Irina González Fernández, Jefa del Departamento de Investigación y Capacitación, de esta Subdirección a mi cargo, en el correo electrónico mariana.gonzalez@ssm.gob.mx y/o al teléfono 3207336 Ext. 104.

Sin más por el momento le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN Y CAPACITACIÓN

DR. HUMBERTO E. LÓPEZ GONZÁLEZ

C.c.p. Dra. Mitzí G. Domínguez Padilla. Subdirectora de Atención Primaria a la Salud. Callejón Borda No. 3, Col. Centro, C.P. 62000, Cuernavaca, Morelos.
C.c.p. Dr. José Manuel Navarro Martínez. Jefe de la Jurisdicción Sanitaria No. 1. Callejón Borda No.3, Col. Centro, C.P. 62000, Cuernavaca, Morelos.
C.c.p. M.A. Claudia Isabel Gutiérrez Soto. Departamento de Regulación de Servicios de Atención Primaria a la Salud. Callejón Borda No. 3, Col. Centro, C.P. 62000, Cuernavaca, Morelos.



SERVICIOS DE SALUD



<http://ssm.gob.mx>



Servicios de Salud Morelos



@MorelosSalud

FARMACOVIGILANCIA

Farmacovigilancia

Son las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.

Temas en Farmacovigilancia

- Sospechas de reacciones adversas a medicamentos
- Potenciales interacciones farmacológicas
- Eventos adversos
- Problemas relacionados a la medicación
- Resultados negativos a la medicación

Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos

Cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos.

Interacción Farmacológica

Modificación de la acción de un fármaco en magnitud o en duración debido a la administración previa o concomitante de otra sustancia.

“Notificar, puede salvar



VIDAS”



Tecnovigilancia



Es la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los incidentes adversos o potenciales de los dispositivos médicos, con el objetivo de identificar información para prevenir daños en los pacientes.

•DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017

•DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5275834&fecha=30/10/2012.



Tecnovigilancia

Es la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los incidentes adversos o potenciales de los dispositivos médicos, con el objetivo de identificar información para prevenir daños en los pacientes.



Incidente Adverso

Cualquier evento no deseado que puede o no estar asociado causalmente con uno o más dispositivos médicos, relacionado con la identidad, calidad, durabilidad y seguridad de los mismos que puede ocasionar o contribuir a la muerte o a un deterioro grave de la salud



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

LICENCIATURA EN FARMACIA

Elaborado por: PLF. Aldo Josué Ramírez Nava

Bibliografía

- DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
- DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5275834&fecha=30/10/2012.
- Biomédica E. Tecnovigilancia [Internet]. Escala Biomedica. 2017 [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.escalabiomedica.com/Blog/escalabiomedica/tecnovigilancia/>

Farmacovigilancia



“Notificar, puede salvar VIDAS”



Farmacovigilancia

Son las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.

Temas en Farmacovigilancia

- Sospechas de reacciones adversas a medicamentos
- Potenciales interacciones farmacológicas
- Eventos adversos
- Problemas relacionados a la medicación
- Resultados negativos a la medicación

Reacciones Adversas a Medicamentos

respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible.

Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos

cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos.

¿SOSPECHA?



Evento adverso

Cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo

Interacción Farmacológica

Modificación de la acción de un fármaco en magnitud o en duración debido a la administración previa o concomitante de otra sustancia.

Interacciones Farmacológicas



Problemas Relacionados a la Medicación

Aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación.

Resultado Negativo Asociados a la Medicación

Resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos

No.	NOMBRE	No. AFILIACIÓN	MEDICAMENTO (SOSPECHOSO)	DOSIS	VIA DE ADMINISTRACION	REACCION QUE PRESENTO
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						

FORMATO RAPIDO DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS

FORMATO DE REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS, PIM, CONTRAINDICACIONES Y AJUSTE DE DOSIS

I. DATOS DE PACIENTE.

1. Iniciales del paciente (Apellido paterno/materno/ nombre(s))						
2. No. de Afiliación				3. Sexo		
4. Fecha de Nacimiento			5. Edad			6. Piso y cama
Día	Mes	Año	Años	Meses	Días	
7. Padecimientos concurrentes:						
8. Motivo de atención del paciente:				9. Diagnostico principal del paciente:		
10. Historia de atopia:				11. Historia de reacciones adversas:		
12. Cirugías previas:		13. Cirugías agendadas:		14. Datos de laboratorio:		
				Glucosa	Cr	Urea
						BUN

II. DATOS RELACIONADOS CON LA PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN

15. Nombre del Informador
16. Profesión/Ocupación

III. DATOS RELACIONADOS CON LA REACCION ADVERSA

17. La reacción adversa se presentó en:	
<input type="checkbox"/> UMF No. _____	<input type="checkbox"/> HGR No. _____
<input type="checkbox"/> HGZ No. _____	<input type="checkbox"/> Hospital gineco-obstetricia _____
<input type="checkbox"/> Hospital de psiquiatría _____	<input type="checkbox"/> Otro ¿Cuál? _____
Indicar la ciudad y delegación de la unidad de atención a la salud: _____	

18. En el servicio de: <input type="checkbox"/> Consulta externa (consultorio):_____ <input type="checkbox"/> Hospitalización (piso):_____ <input type="checkbox"/> Radiología <input type="checkbox"/> Urgencias <input type="checkbox"/> Otro ¿Cuál?:_____		
19. Nombre del medicamento(s) que genera la reacción adversa		20. Laboratorio:
21. Fecha de caducidad:	22. Dosis	23. indicación

IV. INFORMACIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA:

24. Fecha de la reacción adversa: Día Mes Año			25. Tipo de reacción adversa: <input type="checkbox"/> Tipo A <input type="checkbox"/> Tipo B <input type="checkbox"/> Tipo C		
			26. Inicio de reacción: <input type="checkbox"/> Súbito <input type="checkbox"/> Progresivo <input type="checkbox"/> Desconocido		
27. Severidad de la reacción adversa: <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave			28. Duración de la reacción:		
29. Descripción de la reacción adversa:					
30. Manifestaciones clínicas					

V. INFORMACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS:

22. Número de medicamentos implicados en el error: <input type="checkbox"/> 1- 5 <input type="checkbox"/> 6- 10 <input type="checkbox"/> Más de 10
--

23. Farmacoterapia concomitante

#	Fármaco	Nombre Comercial	Clave	Dosis (mg)	V.A.	Intervalo (h)	Indicación
1							
2							
3							
4							

5							
6							
7							
8							
9							

VI. OBSERVACIONES Y MEDIDAS DE MEJORA

--

NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Nombre del paciente:

Fecha:

Edad:

Peso:

Talla:

No. de seq. Social (en caso de tener):

Motivo de atención:

Paciente

No

No. de cama:

Diagnóstico principal y concomitante:

Resumen de la historia clínica:

Reacción adversa identificada:

Fisiopatología de la reacción:

Medicamento sospechoso:

Observaciones del farmacéutico:

Farmacéutico responsable:

**FORMATO DE NOTIFICACION DE POTENCIALES INTERACCIONES
FARMACOLOGICAS**

#	Fármacos	Interacciones farmacológicas	Causa	Severidad	Base de datos
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

ALGORITMO DE NARANJO, PARA LA VALORACION DE LA CAUSALIDAD DE REACCIONES ADVERSAS

APLICACIÓN DEL ALGORITMO DE NARANJO

PREGUNTA		SI	NO	NO SE SABE
1	¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0
2	¿Apareció la reacción adversa después de administrar el medicamento?	+2	-1	0
3	¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien, se administró un antagonista específico?	+1	0	0
4	¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	+2	-1	0
5	¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción adversa?	-1	+2	0
6	¿aparece de nuevo la reacción al administrar un placebo?	-1	+1	0
7	¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0
8	¿La reacción es más grave cuando se incrementa la dosis y menos severa cuando la dosis se disminuye?	+1	0	0
9	¿tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+1	0	0
10	¿Se confirmó la Reacción Adversa por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
SUMA DE PUNTOS TOTALES				
TIPO DE REACCIÓN ADVERSA				

* > 9 RAM DEFINIDA; 5-8 RAM PROBABLE; 1-4 RAM POSIBLE; < 0 RAM DUDOSA

* BIBLIOGRAFIA: Naranjo, C.A. et al. Reacciones Adversas a Medicamentos. En: Métodos de Farmacología Clínica. Oficina Regional de la OMS. Washington. 1992.334

11. Referencias

1. TESIS 2014 QFB | Facultad de Estudios Superiores Zaragoza [Internet]. [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.zaragoza.unam.mx/tesis-2014-qfb/>
2. DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
3. Rubio A, Aurelio J. Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente. GAMO. 1 de marzo de 2015;14(2):71-4.
4. Matos C, Weits G, van Hunsel F. The Role of European Patient Organizations in Pharmacovigilance. Drug Saf [Internet]. 24 de octubre de 2018 [citado 14 de noviembre de 2018]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0748-x>
5. Dic 6, Actualidad 2016 |, sanitaria | R. La farmacovigilancia en México | Código F [Internet]. [citado 2 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://codigof.mx/la-farmacovigilancia-en-mexico/>, <http://codigof.mx/la-farmacovigilancia-en-mexico/>
6. Morales-Ríos OM, Jasso-Gutiérrez L. La farmacovigilancia en los niños: Tarea por realizar en México. Boletín médico del Hospital Infantil de México. junio de 2009;66(3):211-2.
7. Biomédica E. Tecnovigilancia [Internet]. Escala Biomedica. 2017 [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.escalabiomedica.com/Blog/escalabiomedica/tecnovigilancia/>
8. Tecnovigilancia Necesidad e importancia – Rekner [Internet]. [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://rekner.com/tecnovigilancia-necesidad-e-importancia-0-2/>
9. Virga C, Aguzzi A. FARMACOVIGILANCIA: estudio de las reacciones adversas a medicamentos (RAM). Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2011;30(3):61-3.
10. REVISTA COFEPRIS | Protección y salud [Internet]. [citado 2 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://revistacofepris.salud.gob.mx/n/no2/expertos.html>
11. Cerón AAG. UN ÁNGEL QUIERE SER TU AMIGO, UN AMIGO SIN PROPONÉRSELO TAMBIÉN ES TU ANGEL. :91.
12. Alkayyal N, Cheema E, Hadi MA. Perspective of Saudi undergraduate pharmacy students on pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting: A National Survey. Currents in Pharmacy Teaching and Learning. 1 de septiembre de 2017;9(5):779-85.

13. Evelyn, <https://www.facebook.com/pahowho>. OPS/OMS | Farmacovigilancia [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2012 [citado 2 de octubre de 2018]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7895:2012-pharmacovigilance&Itemid=39715&lang=es
14. CONOCIMIENTO DE FARMACOVIGILANCIA Y REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS INSTITUCIONAL. :39.
15. Weltgesundheitsorganisation, Collaborating Centre for International Drug Monitoring, editores. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO [u.a.]; 2002. 48 p.
16. Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF). Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. diciembre de 2014;45(2):7-9.
17. Historia de la Farmacovigilancia [Internet]. Gador. [citado 14 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.gador.com.ar/farmacovigilancia/historia-la-farmacovigilancia/>
18. Sanitarios CF para la P contra R. Farmacovigilancia en México [Internet]. gob.mx. [citado 13 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>
19. Organización Mundial de la Salud 2019. OMS Indicadores de farmacovigilancia Un manual práctico para la evaluación de los sistemas de farmacovigilancia. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325851/9789243508252-spa.pdf?ua=1>
20. Vera Carrasco O. LA FALSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS: UN RIESGO DE ENORME GRAVEDAD PARA LA SALUD PÚBLICA. Revista Médica La Paz. 2019;25(1):94-102.
21. Aldaz A, Arocas V, Delgado O. INTRODUCCIÓN A LAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS. diciembre de 2013;731 pgs.
22. Ruiz MAG, Camps IBB, Hernández IR, Torre JAF de la, Luna MAL. Farmacovigilancia en México. Revista Cubana de Farmacia [Internet]. 22 de junio de 2018 [citado 5 de octubre de 2018];51(2). Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/204>
23. Justicia México :: Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos > TÍTULO PRIMERO > CAPÍTULO I :: Ley de Mexico [Internet]. [citado 13 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://mexico.justia.com/federales/constitucion-politica-de-los-estados-unidos-mexicanos/titulo-primero/capitulo-i/#articulo-4>

24. Implementing a simple pharmacovigilance program to improve reporting of adverse events associated with biologic therapy in rheumatology: Preliminary results from the Calabria Biologics Pharmacovigilance Program (CBPP) [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0205134>
25. Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) | Instituto de Salud Pública de Chile [Internet]. [citado 16 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/reaccion-adversa-medicamentos-ram>
26. Terblanche A, Meyer JC, Godman B, Summers RS. Impact of a pharmacist-driven pharmacovigilance system in a secondary hospital in the Gauteng Province of South Africa. *Hosp Pract* (1995). octubre de 2018;46(4):221-8.
27. Betancourt JLR, Vigil JLG, Barnés CG, Santillán DH, Gutiérrez LJ. Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2004;42(5):419-23.
28. Zapatero Gaviria A, Barba R, Ruiz Giardin JM, Emilio Losa Garcia J, Marco Martinez J, Plaza Canteli S, et al. Acontecimientos adversos causados por medicamentos en pacientes ingresados en medicina interna. *Rev Clin Esp*. 1 de junio de 2010;210(6):263-9.
29. Jimeno FJ, Salgueiro E, González V, Manso G. Relevancia clínica de las notificaciones de reacciones adversas de atención primaria recibidas en el centro de farmacovigilancia de Asturias. *Semergen*. 1 de febrero de 2010;36(2):63-8.
30. Reacciones adversas a los fármacos - Farmacología clínica [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 15 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos>
31. Becerril-Ángeles M, Aranda-Jan A, Moreno-Quiróz J. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. *Rev Alergia Mex*. 1 de octubre de 2011;58(4):179-84.
32. Comités de farmacoterapia - Guía práctica: 5. Garantía de la seguridad y la calidad de los medicamentos: 5.4 La seguridad de los medicamentos [Internet]. [citado 16 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.4.html>
33. Reacciones alérgicas a fármacos | Medicine [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicine-62-articulo-reacciones-alergicas-farmacos-S0304541213705316?referer=buscador>

34. Formulario Modelo de la OMS 2004: Consejo general a los prescriptores: Efectos adversos e interacciones [Internet]. [citado 13 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html>
35. Borja Villegas J, Pais MS. Importancia de la farmacovigilancia en la práctica del médico de familia. *Semergen*. 1 de agosto de 2006;32(7):334-8.
36. Cueva Oliver B, Carretero Ares JL, González Delgado P, Fernández Sánchez J. Reacciones alérgicas a fármacos. Abordaje en atención primaria y en el hospital. *FMC*. 1 de junio de 2017;24(6):303-11.
37. Zambenardi A, Label M. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos: cómo identificar el desencadenante. *Actas Dermosifiliogr*. 1 de octubre de 2018;109(8):699-707.
38. Telechea H, Speranza N, Lucas L, Giachetto G, Nanni L, Menchaca A. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de cuidados intensivos pediátrica. *Farm Hosp*. 1 de septiembre de 2012;36(5):403-9.
39. de las Salas R, Díaz-Agudelo D, Burgos-Flórez FJ, Vaca C, Serrano-Meriño DV. Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. *Colomb Med (Cali)*. 47(3):142-7.
40. Cabré M, Elias L, Garcia M, Palomera E, Serra-Prat M. Avoidable hospitalizations due to adverse drug reactions in an acute geriatric unit. Analysis of 3,292 patients. *Med Clin (Barc)*. 23 de marzo de 2018;150(6):209-14.
41. Vilà A, San José A, Roure C, Armadans L, Vilardell M. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 3 de mayo de 2003;120(16):613-8.
42. Rodrigues MCS, de Oliveira C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review 1. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [citado 17 de noviembre de 2018];24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5016009/>
43. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)*. 18 de noviembre de 2016;147(10):461-4.
44. Lores D. D, Lazo R. Y. Caracterización de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos herbolarios notificadas a la Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia Santiago de Cuba. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*. marzo de 2011;42(1):58-64.
45. Estrada-Hernández LO, Morales-Enríquez M de L, Smith MDR-. La farmacovigilancia en México. Una necesidad imperante. 2013;4.

46. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Díaz Carrasco MS, Sánchez Salinas A, de la Rubia Nieto A, Miró AE. Potential drug–drug interactions in hospitalised haematological patients. *J Oncol Pharm Pract.* 1 de septiembre de 2017;23(6):443-53.
47. dos Santos WM, Secoli SR, Padoin SM de M. Potential drug interactions in patients given antiretroviral therapy. *Rev Lat Am Enfermagem [Internet].* 21 de noviembre de 2016 [citado 20 de abril de 2018];24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5173305/>
48. Caribé RA, Chaves GR, Pocognoni JD, Souza IA. Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva. *Farmacia Hospitalaria.* octubre de 2013;37(5):383-7.
49. VIII. FACTORES QUE MODIFICAN EL EFECTO FARMACOLÓGICO [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2018]. Disponible en: http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec_14.html
50. Interacciones farmacológicas: un reto profesional [Internet]. [citado 21 de octubre de 2018]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432014000300001
51. Hanlon JT, Perera S, Newman AB, Thorpe JM, Donohue JM, Simonsick EM, et al. Potential Drug-Drug and Drug-Disease Interactions in Well Functioning Community Dwelling Older Adults. *J Clin Pharm Ther.* abril de 2017;42(2):228-33.
52. Franco M, Seguí I, García AJ, Soler E. Problemas relacionados con la medicación en el medio ambulatorio. *FAP.* 1 de enero de 2012;10(1):3-8.
53. Ucha-Samartín M, Pichel-Loureiro A, Vázquez-López C, Álvarez Payero M, Pérez Parente D, Martínez-López de Castro N. Impacto económico de la resolución de problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencias. *Farmacia Hospitalaria.* febrero de 2013;37(1):59-64.
54. Ospina AS, Benjumea G DM, Amariles M P. Problems of process and problems of outcome regarding drugs: historical evolution of their definitions. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública.* septiembre de 2011;29(3):329-40.
55. Consenso CD. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharmaceutica.* 2007;48(1):5-7.
56. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr [Internet].* 10 de octubre de 2017

- [citado 23 de noviembre de 2018];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5635569/>
57. Payne RA. The epidemiology of polypharmacy. *Clin Med*. 10 de enero de 2016;16(5):465-9.
 58. Dookeeram D, Bidaisee S, Paul JF, Nunes P, Robertson P, Maharaj VR, et al. Polypharmacy and potential drug–drug interactions in emergency department patients in the Caribbean. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(5):1119-27.
 59. PwC. Tecnovigilancia: seguridad para la salud • Forbes México [Internet]. Forbes México. 2013 [citado 21 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.forbes.com.mx/tecnovigilancia-seguridad-para-la-salud/>
 60. Kuwabara CCT, Évora YDM, Oliveira MMB de. Risk Management in Technovigilance: construction and Validation of a Medical-Hospital Product Evaluation Instrument. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. octubre de 2010;18(5):943-51.
 61. DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5275834&fecha=30/10/2012
 62. Invima - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. [citado 21 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/component/content/article.html?id=769:incidentes-adversos>
 63. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS. :11.
 64. Chiarelli J, Marconi AM, Pistani ML, Waingarten S, Knopoff EG. Sistema de farmacovigilancia: conocimiento y actitudes de los médicos del primer nivel de atención y tasa de notificación de efectos adversos para medicación antituberculosis. *Revista americana de medicina respiratoria*. junio de 2017;17(2):156-61.
 65. Sentinel site active surveillance of safety of first-line antiretroviral medicines in Namibia - Mann - 2016 - *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pds.4022>
 66. Rascón-Sabido R, Sabido-Siglier AS, Márquez-Celedonio FG, Soler-Huerta E. Programa de Farmacovigilancia en atención primaria: experiencia en una clínica de Veracruz, México. *Archivos en Medicina Familiar*. 2007;9(2):92-8.
 67. Herrera-Huerta EV, Valenzuela-Limón OL, García-Montalvo EA, Hernández-Cruz R, López-López JG. Implementación de un programa piloto de servicios

- farmacéuticos en una población rural de Veracruz (México) con alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas. *Pharmaceutical Care España*. 2012;14(2):61.
68. Santos DADL. Bio Farmacia Uasd: Creación de un programa piloto de farmacovigilancia en el Hospital Universitario de San Ignacio [Internet]. Bio Farmacia Uasd. 2015 [citado 26 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://biofarmaciauasd.blogspot.com/2015/03/creacion-de-un-programa-piloto-de.html>
69. Delgado Arteaga DÁ, Varón Garay DA. Implementación de un programa de farmacovigilancia en el servicio especializado de atención a pacientes con VIH - SIDA de la IPS CyRSalud LTDA. 2014 [citado 28 de diciembre de 2018]; Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/251>
70. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO HIDALGO INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD ÁREA ACADÉMICA DE FARMACIA T E S I S - PDF [Internet]. [citado 28 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://docplayer.es/22197982-Universidad-autonoma-del-estado-hidalgo-instituto-de-ciencias-de-la-salud-area-academica-de-farmacia-t-e-s-i-s.html>
71. Torres DJD. Interacciones farmacológicas en la atención del adulto mayor. :65.
72. Incidencia: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002387.htm>
73. sexo | Definición de sexo en español de Oxford Dictionaries [Internet]. Oxford Dictionaries | Español. [citado 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://es.oxforddictionaries.com/definicion/sexo>
74. Álvarez Corredera M, Cervelo Fernández Y, Pérez Hernández B, González Hernández OJ. Detección de reacciones adversas a medicamentos metabolizados por el Citocromo P4502C9. *Revista Cubana de Farmacia*. marzo de 2015;49(1):38-46.
75. Reacciones adversas a medicamentos en un hospital de media-larga estancia - Metas de Enfermería [Internet]. *Enfermería21*. [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.enfermeria21.com/revistas/metas/articulo/80742/reacciones-adversas-a-medicamentos-en-un-hospital-de-media-larga-estancia/>
76. Gutiérrez-Islas E, Báez-Montiel BB, Turabián JL, Bolaños-Maldonado M, Herrera-Ontañón JR, Villarín Castro A, et al. Los pacientes con reacciones adversas a medicamentos presentan una mayor prevalencia de alteraciones emocionales. *Aten Primaria*. diciembre de 2012;44(12):720-6.

77. Joyanes A, Higuera LM, de León JM, Sanz E. Análisis de las reacciones adversas detectadas en un centro de atención primaria. *Aten Primaria*. 15 de marzo de 1996;17(4):262-7.
78. Problemas relacionados con los fármacos en los ancianos - Geriátrica [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/geriatr%C3%ADa/farmacoterapia-en-los-ancianos/problemas-relacionados-con-los-f%C3%A1rmacos-en-los-ancianos>
79. “Perfil de Reacciones Adversas Medicamentos (RAM) asociadas a Hipoglucemiantes (HG) durante el período 2012-2015, en Chile.” septiembre de 2016;No.8. Disponible en: <https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/08/images/parte04.pdf>
80. Córdoba García R. Reacciones adversas a los fármacos antihipertensivos. *Aten Primaria*. 15 de abril de 1996;17(6):420-4.
81. Diana Ariza Bolaño. FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADULTOS MAYORES DE 60 AÑOS DE EDAD, HIPERTENSOS Y DIABÉTICOS CON POLIMEDICACIÓN, ADSCRITOS A UN PLAN DE BENEFICIO ESPECIAL EN SALUD EN EL DEPARTAMENTO DEL ATLÁNTICO, DURANTE EL AÑO 2016 [Internet]. [Barranquilla]; 2017. Disponible en: <https://manglar.uninorte.edu.co/bitstream/handle/10584/7883/131058.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
82. Diana Pizarro Mendez. La Polimedición y Prescripción Inadecuada en Adultos Mayores. 2016;389-94.
83. Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México [Internet]. [citado 8 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=76314>
84. Gómez García A, Soto Paniagua JG, Álvarez Aguilar C. Uso de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria*. 30 de abril de 2005;35(7):348-52.
85. Bragulat E, Antonio MT. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos. *Med Integr*. 1 de marzo de 2001;37(5):215-21.
86. Plá García A, Elizalde Gálvez MG, Cárdenas Frieria E, Solares Carreño JC, Nieves Sardiñas BN. Utilización de medicamentos antihipertensivos en el municipio de Jovellanos, provincia Matanzas. *Revista Médica Electrónica*. agosto de 2016;38(4):517-29.

87. Díaz-Maroto S. Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA). Farmacología e indicaciones terapéuticas. *Offarm*. 1 de marzo de 2000;19(3):80-9.
88. Benedí J, Romero C. Antihipertensivos. *Farmacia Profesional*. 1 de octubre de 2005;19(9):58-63.
89. Hernández Yero A, Torres Herrera O, Carrasco Martínez B, Nasiff Hadad A, Castelo Elías-Calles L, Pérez Pérez L, et al. Tratamiento farmacológico de la prediabetes. *Revista Cubana de Endocrinología*. abril de 2011;22(1):36-45.