



## **Universidad Austral de Chile**

Facultad de Ciencias

Escuela de Química y Farmacia

**PROFESOR PATROCINANTE:** Mónica Kyonen L.  
**INSTITUCIÓN:** Hospital Clínico Regional Valdivia

**PROFESOR CO-PATROCINANTE:** Lorenzo Villa Z.  
**INSTITUTO:** Farmacia  
**FACULTAD:** Ciencias

**“INFLUENCIA DEL QUÍMICO FARMACÉUTICO EN LA NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS, A TRAVÉS DE SU ESTADÍA EN TRES SERVICIOS DEL HOSPITAL CLÍNICO REGIONAL DE VALDIVIA”.**

Tesis de Grado presentada como parte de los requisitos para optar al Título de Químico Farmacéutico

**CLAUDIA ISABEL CARO OYARZÚN**

VALDIVIA - CHILE

2007

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>1. RESUMEN</b>	7
<b>2. SUMMARY</b>	8
<b>3. INTRODUCCIÓN</b>	9
<b>4. OBJETIVOS</b>	20
4.1. Objetivo General	20
4.2. Objetivos Específicos	20
<b>5. MATERIALES Y MÉTODO</b>	22
5.1 Diseño del programa	22
5.2 Pacientes	22
5.3 Plan de trabajo	23
5.3.1 Cronograma de actividades	23
5.4 Material utilizado	27
5.4.1 Formulario amarillo	27
5.4.2 Formulario de seguimiento	28
<b>6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	29
6.1 Detección y Notificación de RAM	29
6.2 Frecuencia de las RAM y Comparación con los años anteriores	30
6.3 Base de Datos	31
6.4 Caracterización de las Sospechas de RAM registradas	31
6.4.1 Distribución según Género y Edad	31
6.4.2 Descripción de las RAM, según su aparición	33

6.4.3 Descripción según Órganos o Sistemas Afectados	35
6.4.4 Descripción de los Efectos Clínicos	36
6.4.5 Distribución Según Métodos de Detección	38
6.4.6 Distribución Según Servicio Clínico	39
6.4.7 Descripción Según Profesionales Notificadores	41
6.4.8 Clasificación Según Gravedad	42
6.4.9 Descripción del Desenlace de las RAM en el Momento de la Notificación	46
6.4.10 Descripción de los Medicamentos Involucrados en las sospechas de RAM	47
6.4.11 Descripción de Medicamentos y Manifestaciones Clínicas	50
6.4.12 Medicamentos con Mayor Frecuencia de Sospechas de RAM	55
6.4.13 Descripción de las Acciones Desarrolladas en el Manejo de las RAM	56
6.5 Descripción de los Costos Directos Involucrados en el Manejo de las RAM	63
6.6 Guía informativa para el Funcionamiento de un Programa de Farmacovigilancia	67
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>68</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>70</b>
<b>9. ANEXOS</b>	<b>75</b>

*Con mucho amor dedico este trabajo a mis padres, Benjamín y Marta,  
y a mi esposo Mauricio, por creer en mi y apoyarme en todo momento,  
gracias a ellos he podido llegar hasta aquí.*

## AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es el resultado del trabajo realizado en el Hospital Clínico Regional de Valdivia y terminarla no hubiera sido posible sin el apoyo y aliento de muchas personas que me gustaría mencionar aquí.

En primer lugar, al establecimiento por haberme dado la oportunidad de desarrollar este trabajo satisfactoriamente.

De forma muy especial, agradezco a mi profesora patrocinante Mónica Kyonen López, Químico Farmacéutico del Servicio de Farmacia del hospital, por su constante dedicación, cariño, preocupación y apoyo para el buen término de esta tesis.

A mi profesor co-patrocinante Lorenzo Villa, por su tiempo, buena voluntad y valiosa ayuda prestada durante el desarrollo de este trabajo.

A la Dra. QF Cecilia Morgado, Jefa del CENIMEF-ISP, por participar en la evaluación de la tesis y por el apoyo recibido e interés mostrado en el desarrollo de este trabajo, de igual modo agradezco a la Dra. QF Ximena González del CENIMEF por apoyarme con información sobre el tema.

A las Señoras Claudia Schramm y Lily Acuña Químicos Farmacéuticos del Servicio de Farmacia del hospital, que sin formar parte de mi comisión, siempre tuvieron una excelente disposición y contribuyeron con valiosas sugerencias y comentarios para el desarrollo del trabajo.

A quines me acompañaron en esta larga senda universitaria, mis amigos y compañeros de esas largas noches de estudio, Ximena, Juan Carlos, Karem, Felipe, Catalina, Beatriz y Javier.

Por último, la culminación de este esfuerzo lo dedico a mis padres, Benjamín y Marta, hermanas Joseline y a mi pequeña Javiera, en reconocimiento a todo el apoyo, esfuerzo, energía y cariño que me brindaron durante todo este proceso.

Y en forma muy especial a quien cambió mi vida, por estar a mi lado y apoyarme siempre, por su paciencia y amor, Mauricio te agradezco eternamente.

A Dios por iluminar mi camino, darme fortaleza y sabiduría para cumplir mi gran sueño.

## 1. RESUMEN

Se ha demostrado que ningún tratamiento verdaderamente eficaz, está desprovisto de reacciones adversas a medicamentos (RAM), como también del costo que involucra el manejo de ellas. Esta situación nos ha motivado implementar un sistema de detección y notificación de sospechas de RAM, con el objeto de asegurar terapias adecuadas en los pacientes del Hospital Clínico Regional de Valdivia (HCRV).

**Objetivo:** Promocionar y notificar sospechas de reacciones adversas a medicamentos con estadía en tres servicios clínicos del Hospital Clínico Regional de Valdivia. Caracterizar las RAM registradas y describir los costos directos involucrados en su manejo.

**Método:** Estudio observacional descriptivo, con estadía de 6 meses en los servicios clínicos de medicina, pediatría y oncología, efectuado en tres etapas. En la primera se realizó difusión informativa del programa a los profesionales. En una segunda, detección de sospechas de RAM por notificación espontánea, diagnósticos y prescripciones alertantes, las que a través del formulario amarillo fueron enviadas al CENIMEF (Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia). En la tercera se realizó un seguimiento de los pacientes que presentaron RAM, para contemplar su evolución y analizar costo involucrado en su manejo.

**Resultados:** Se realizaron 65 notificaciones de RAM, lo que representa un aumento del 80%. Del total de RAM comunicadas, las dermatológicas n=30 (39%) y gastrointestinales n=10 (12,9%) fueron las más reportadas. Principalmente médicos n=32 (49,2%) y Químicos farmacéuticos n=28 (43,1%) fueron los más notificadores. Los servicios clínicos con mayor número de notificaciones fueron Medicina n=30 (46,2%) y Segunda infancia n=21 (32,3%). Los antineoplásicos fueron el grupo terapéutico más notificado n=25 (32,1%), seguido de los antibióticos n=24 (30,8%). La detección de RAM fue principalmente a través de notificación espontánea n=41 (63,0%). El costo total involucrado en el manejo de las RAM en el período de estudio, fue de \$ 2.728.015,78.

**Conclusión:** La estadía del Químico Farmacéutico en los servicios clínicos, permite detectar y notificar un mayor número de RAM, logrando sensibilizar a los profesionales del HCRV en la importancia de reportar las RAM, contribuyendo en mejorar la calidad de atención de los pacientes hospitalizados.

## 2. SUMMARY

It has been demonstrated that any truly effective treatment, is lacking adverse drug reactions (ADR), as well as the cost that involves their handling. This situation has motivated us to implement a detection system and notification of suspicions of ADR, in order to assure therapies adapted in the patients of the Valdivia Regional Clinical Hospital (HCRV).

**Objective:** To promote and to notify suspicions of ADR, with stay in three clinical services of the HCRV. To Describe the registered ADR and the direct costs involved in their handling.

**Method:** Descriptive observational study, with a stay of 6 months in the clinical services of medicine, pediatrics and oncology made in three stages. In the first one, an informative diffusion was carried out from the program to the professionals. In the second stage, the detection of suspicions of ADR for spontaneous notification, alerting diagnoses and prescriptions, which were sent to the CENIMEF (National Center of drugs and Pharmacovigilance information) through the yellow form. In the third stage a surveillance of the patients that presented ADR was carried out, to describe their evolution and to analyze the cost involved in their handling.

**Results:** 65 ADR`s notifications of suspicions were carried out, this represents an increase of 80%. The dermatologic n = 30 (39%) and gastrointestinal n=10 (12,9%) were the most reported ones from the total of ADR reported. Mainly physician n=32 (49,2%) and Pharmacist n=28 (43,1%) were the ones who reported most. The clinical services with the higher number of notifications were medicine n=30 (46,2%) and second childhood n=21 (32,3%) .The antineoplastic were the more reported group n=25 (32,1%), followed by the antibiotic n=24 (30,8%).The detection of ADR was mainly through spontaneous notification n=41 (63%) .The overall cost involved in the handling of the ADR in the period of study was of \$ 2.728.015,78.

**Conclusion:** The pharmacist stay in the clinical services, allows to detect and to notify a higher number of ADR, being able to sensitize the professionals of the HCRV, in the importance of reporting ADR, contributing in improving the quality of the attention of hospitalized patients.



### 3. INTRODUCCIÓN

Actualmente las reacciones adversas a medicamentos constituyen un problema de salud pública de gran magnitud. Un metanálisis de estudios sobre RAM, estima que éstas son responsables del 1-3% de las consultas de atención primaria, el 3-4% de las consultas en los servicios de urgencias de hospitales y el 3-6% de los ingresos hospitalarios. Entre los pacientes hospitalizados, una proporción que oscila entre el 10 y el 30 %, desarrollan reacciones adversas durante su estadía hospitalaria, lo que con frecuencia tiende a prolongarla. Además, el 0,32% de los pacientes hospitalizados fallecen a consecuencia de ellas (Lazarou *et al*, 1998; De Abajo *et al*, 2000; Laporte *et al*, 2001).

§ La Organización Mundial de la Salud (OMS ) el año 2001 definió Reacción Adversa a Medicamento (RAM) como: “cualquier respuesta al uso de un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que se produce a dosis normalmente administradas en seres humanos con fines de diagnóstico, profilaxis, tratamiento o modificación de una función fisiológica”. Este concepto excluye los efectos producidos por intoxicación accidental o intencional (“La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos”. OMS, 2004; Mjorndal *et al*, 2002 ).

### **Factores asociados a las RAM**

Existen diversos factores responsables de la aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM), tales como (Naranjo *et al*, 1991):

#### **Edad**

Uno de los factores involucrados en la aparición de RAM es la edad del paciente (Routledge *et al*, 2003; Bégau, *et al*, 1994). Se ha sugerido que los ancianos tienen un mayor riesgo de desarrollar RAM debido a modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que experimentan en su organismo, tales como alteración en el metabolismo de los fármacos en el hígado, desnutrición, disminución de la función renal y cambios en los receptores farmacológicos (Ajayi *et al*, 2000; Doucet *et al*, 2002).

#### **Sexo**

En cuanto al sexo, parece haber una mayor tendencia en las mujeres de sufrir una RAM, probablemente por un uso frecuente de medicamentos y a la rapidez con que se busca atención médica cuando se presentan complicaciones. (Ajayi *et al*, 2000; Naranjo *et al*, 1991; Onder *et al*, 2002).

#### **Genética**

Las características genéticas que modifican tanto los patrones farmacocinéticos como la acción farmacodinámica de los medicamentos (Florez, 1997). El polimorfismo en los genes que codifican las enzimas que metabolizan y transportan fármacos, así como los receptores y canales iónicos responsables del efecto del medicamento, pueden aumentar el riesgo de producir una RAM y/o alterar la eficacia de la droga (Meyer, 2000).

### **Presencia de múltiples patologías**

La presencia de ciertas patologías altera de manera importante las situaciones fisiológicas normales de los pacientes (Insuficiencia renal, hepática, cardíaca, cuadros endocrinos, etc), lo que conlleva a un aumento en la probabilidad de aparición de RAM (Florez, 1997).

### **Polifarmacia**

Polifarmacia, es un término que describe a los pacientes que reciben muchos medicamentos. Aunque este concepto tiene una connotación negativa, el uso de numerosos fármacos es frecuentemente necesario en algunos pacientes (Chutka *et al*, 2004). Existen varias razones legítimas para la administración de la polifarmacia en algunos individuos. Primero, la prevalencia de muchas enfermedades esta relacionada con la edad y varias pueden coexistir en el mismo paciente. Segundo, puede que no sea posible alcanzar una adecuada respuesta terapéutica con el uso de una sola droga. La problemática de los individuos que reciben muchos medicamentos en forma simultánea es que pueden desarrollar con mayor facilidad reacciones adversas, esto pudiera deberse a que se incrementa la posibilidad de interacciones entre ellos (Arancibia *et al*, 1998; Mann *et al*, 2002).

### **Alergias**

Algunos estudios afirman que existiría una mayor susceptibilidad a desarrollar una reacción adversa en los pacientes que tienen antecedentes de alergia a medicamentos, probablemente por una predisposición genética (Meyer, 2000; Knowles *et al*, 2000; Vervloet *et al*, 1998; Aronson *et al*, 2003). Las reacciones que ocurren debido a alguna alergia a medicamentos son responsables de un 10-15% de las reacciones observadas en el paciente (Jones, 2003).

A pesar del esfuerzo realizado por las compañías farmacéuticas por identificar las reacciones adversas de un medicamento antes de ser aprobado para su comercialización, las RAM más severas por lo general no pueden ser detectadas en estos estudios, por lo que se requiere de una vigilancia postmarketing (Gruchalla, 2000). Podemos decir entonces que los ensayos clínicos de un fármaco son muy escasos y limitados ya que: la mayoría de éstos se administran a un total de 2.000 a 3.000 pacientes, excluyendo a pacientes con historias médicas complicadas, pacientes pediátricos, lactantes, ancianos y mujeres embarazadas, además, los medicamentos son investigados sólo en un tipo de patología, no considerando que después de la aprobación del fármaco, éste puede ser usado para tratar otras condiciones en diferentes poblaciones con variadas historias médicas; y por último, las reacciones adversas que ocurren con el uso crónico de algunos medicamentos no son detectadas en un ensayo clínico de tiempo relativamente corto (Gad, 2002).

### **Clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos**

En relación al mecanismo, las RAM se clasificaron de acuerdo al esquema planteado en 1991 por Rawlins y Thompson como (Pirmohamed *et al*, 2003; Doucet *et al*, 2002; Knowles *et al*, 2000):

- **Reacciones de tipo A (*Augmented*):** las cuales son frecuentes en la población, son predecibles, relacionadas con la acción farmacológica, dependientes de la dosis y se resuelven reduciendo la dosis o retirando el medicamento.

- **Reacciones de tipo B (*Bizarre*):** son reacciones extrañas, impredecibles e independientes de la dosis, sólo se dan en individuos susceptibles y se resuelven con el retiro del fármaco. Este tipo de reacciones puede estar mediada por mecanismos inmunológicos (frecuentemente denominadas reacciones de hipersensibilidad) o por mecanismos farmacogenéticos (reacciones idiosincráticas) (Ajayi *et al*, 2000; Doucet *et al*, 2002).

Por otra parte, las reacciones adversas se clasifican según la severidad como: (Naranjo *et al* 1991)

- **Leve:** no hay riesgo de vida, no necesita tratamiento adicional y no requiere suspensión del medicamento.
- **Moderada:** no involucra riesgo de vida, no requiere suspensión del medicamento causal, pero sí necesita un tratamiento adicional.
- **Grave o severa:** involucra riesgo de vida o una invalidez permanente, requiere la suspensión del medicamento causal y tratamiento de la RAM.
- **Letal:** reacción que involucra directa o indirectamente la muerte del paciente.

### **El costo sanitario de las reacciones adversas a medicamentos**

Las reacciones adversas a medicamentos pueden resultar en un aumento de la morbilidad, admisiones hospitalarias y muerte, agregando billones de dólares anuales al gasto de salud. Y es que no sólo constituye un problema de terapia farmacológica, sino también un desembolso económico, ya sea para el paciente como para la institución hospitalaria (Backstrom *et al*, 2002; Goldwater *et al*, 1996).

Una de las formas de medir el impacto socio sanitario de las reacciones adversas, es a través del costo que implican a los servicios de salud en términos económicos. Se ha estimado, por ejemplo, que en un hospital de 700 camas las lesiones debidas al uso correcto e incorrecto de los medicamentos tienen un costo anual en los Estados Unidos de 3,8 millones de dólares, de los cuales 1 millón se debería a lesiones evitables. En la población general, Jonson y Bootman han calculado que los problemas relacionados a medicamentos (incluidos además de las RAM, la morbilidad derivada del uso inapropiado en general, el no tratamiento farmacológico cuando está indicado, la sobredosificación y las interacciones con otros medicamentos o con alimentos) supone en Estados Unidos unos 76.600 millones de dólares al año en gastos directos (sin considerar, la pérdida de productividad y costos intangibles), lo cual les sitúa entre uno de los problemas médicos que más recursos consume. (De Abajo *et al*, 2000)

### **Farmacovigilancia**

§ El balance de los efectos beneficiosos y nocivos de los medicamentos ha sido una continua preocupación a medida que la medicina y la farmacoterapia progresa. El interés por la detección y prevención de las reacciones adversas graves, se acentuó después que ocurrió el desastre de la Talidomida en Alemania el año 1961, a consecuencia de esto hubo una epidemia de focomelia, anomalía que causó graves malformaciones congénitas en hijos de mujeres tratadas con este fármaco durante el primer trimestre de embarazo (“La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos”.OMS, 2004; Figueras *et al*, 2002). Este hecho histórico ha tenido consecuencias positivas que llevan a reevaluar la metodología para el estudio de efectos adversos y regular la seguridad de los medicamentos nuevos, por lo cual la Organización Mundial de la Salud

(OMS) y otras instituciones como la Food and Drugs Administration (FDA) se han preocupado de cautelar las investigaciones y ensayos clínicos de los medicamentos introducidos al mercado farmacéutico. Además de iniciar programas destinados a detectar RAM postmarketing lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia. (Bardán *et al*, 2000).

### **Conceptos y métodos de farmacovigilancia**

La Farmacovigilancia es definida por la OMS como “ la ciencia y actividades relacionadas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de medicamentos, productos biológicos, productos herbáceos y otros problemas relacionados” ([www.who-umc.org/graphics/4808.pdf](http://www.who-umc.org/graphics/4808.pdf) OMS, 2001).

Los principales objetivos de la farmacovigilancia son: ([www.who-umc.org/graphics/4808.pdf](http://www.who-umc.org/graphics/4808.pdf) OMS, 2001).

- ⊗ Detección temprana de las RAM e interacciones desconocidas, especialmente aquellas relacionadas con fármacos de comercialización reciente.
- ⊗ Detección de aumentos en la frecuencia de RAM conocidas.
- ⊗ Identificación de factores de riesgo y posibles mecanismos subyacentes de las RAM.
- ⊗ Prevención en pacientes de ser afectados innecesariamente por fármacos de riesgo.
- ⊗ Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio / riesgo de los medicamentos y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de éstos.
- ⊗ Evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.
- ⊗ Educación e información a los pacientes.

- ∅ Promover el uso racional y seguro de los medicamentos, definido por la OMS como “situación en la cual los pacientes reciben los medicamentos apropiados a sus necesidades clínicas, a dosis correcta, por un período de tiempo adecuado y a un costo accesible” (Figueras *et al*, 2002)
- ∅ La creación de sistemas de farmacovigilancia brinda aportes científicos para la utilización racional de los medicamentos, dando las bases para que las autoridades implementen medidas tales como la modificación de la información aprobada del medicamento, cambios de dosis, de condiciones de venta o bien restricciones de uso y hasta en casos necesarios, el retiro de un determinado medicamento del mercado. (<http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/a75646.pdf> UMC-OMS, 2002).

En 1968, se inicia el Programa Internacional de Monitorización de Medicamentos por la OMS coordinado por el centro de monitorización en Uppsala, Suecia, que en la actualidad consta de 86 países participantes y se encuentran almacenadas más de 3 millones de sospechas de RAM (“La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos”.OMS, 2004). Chile, fue aceptado por la OMS en marzo de 1996, siendo el 5° país latinoamericano en incorporarse al programa. El Programa Chileno de Farmacovigilancia se lleva a cabo a través del Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF), unidad dependiente del Instituto de Salud Pública (ISP) del Ministerio de Salud. Este centro, recepciona los reportes de sospechas de RAM de los profesionales de establecimientos hospitalarios, clínicas, laboratorios y farmacias comunitarias. A su vez este centro prepara informes de respuesta a los notificadores sobre las RAM reportadas (retroalimentación o feedback ) que son evaluadas por el Comité asesor de



Farmacovigilancia y luego codificadas y enviadas al Centro Internacional de Monitorización de RAM (the Uppsala Monitoring Centre – UMC). (Anexo N°1)

Entre los sistemas de detección y cuantificación de reacciones adversas, el más extendido internacionalmente es el de la notificación espontánea o voluntaria de sospechas de RAM ([www.who-umc.org/graphics/4808.pdf](http://www.who-umc.org/graphics/4808.pdf) OMS, 2001). Dicho sistema, en el programa de chileno de farmacovigilancia, se lleva a cabo a través de un formulario diseñado por el CENIMEF, denominado “Formulario amarillo”. (Anexo N°1)

### **Notificación voluntaria o espontánea de RAM**

Es un sistema basado en la cooperación voluntaria de médicos, farmacéuticos, enfermeras, matronas y otros profesionales de la salud quienes ante la sospecha de una reacción adversa sufrida por un paciente comunican esta observación.

El sistema de notificación voluntaria presenta las siguientes ventajas:

- Permite recolectar información sobre medicamentos utilizados por pacientes ambulatorios y hospitalizados.
- Puede detectar reacciones adversas de lento desarrollo o infrecuentes.
- Es un método sencillo por lo que presenta un bajo costo de implementación y mantención.
- Es un sistema que posibilita detectar en forma muy precoz la aparición de un efecto adverso inesperado.
- No interfiere con los hábitos de prescripción.

No obstante a esto presenta algunas limitaciones:

- Depende de la voluntad de quienes pueden reportar, por lo que se notifica un número muy pequeño de RAM totales, lo que lleva a una subdetección de éstas.

- Tienen a declararse reacciones conocidas o previamente descritas, con difícil detección de aquellas de aparición retardada.

### **El problema de la infranotificación**

La baja tasa de notificación por parte del profesional sanitario es una realidad. Basta decir que en países con más tradición en farmacovigilancia, como Reino Unido, el número de médicos que notifican no supera el 10%. La proporción de RAM que se notifican suele compararse con la zona visible de un iceberg, que sólo representa una pequeña parte de lo que realmente existe. Las causas de la infranotificación han sido objeto de diversos estudios y encuestas realizadas a los profesionales sanitarios. Inman hace ya algunos años ha identificado una serie de motivos que los describe como “Los siete pecados capitales del potencial notificador”, que se mencionan a continuación:

- *Complacencia* o falsa idea de que únicamente se comercializan medicamentos seguros.
- *Miedo* a sufrir denuncias por parte de los pacientes.
- *Culpabilidad* al pensar que el daño del paciente es debido al medicamento prescrito.
- *Ambición* de recoger y publicar series de casos.
- *Ignorancia* del procedimiento.
- *Vergüenza* a notificar meras sospechas.
- *Pereza*, una mezcla de falta de tiempo, falta de interés y falta de formularios amarillos.

Es importante que el profesional sanitario conozca que toda la información que envía es de utilidad, y que sólo la sospecha de que un medicamento ha podido participar en la aparición de cualquier cuadro clínico, es suficiente para notificarla. El centro de farmacovigilancia donde llega dicha notificación se encargará de evaluar el grado de relación causal, sin entrar a valorar ni enjuiciar la acción médica. (De Abajo *et al*, 2000)

La dificultad principal para realizar farmacovigilancia es incentivar a los profesionales a notificar las RAM. Sin embargo, es alentador considerar que el medio asistencial presenta ventajas claras para la realización de actividades de farmacovigilancia puesto que permite:

- Obtener información más completa sobre los pacientes, los medicamentos administrados y los efectos que en ellos producen.
- Hacer un seguimiento continuo a los pacientes, conversar con ellos y con los profesionales que los atienden, con el objetivo de observar su evolución clínica.
- Identificar RAM no descritas anteriormente.
- Estudiar incidencia y factores de riesgo.
- Permite un mejor análisis de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) y también, un mejor reporte de ellas.
- Permite seguir fármacos de uso intrahospitalario.

El presente trabajo pretende realzar la importancia de la notificación de sospechas de RAM, a través de una estadía permanente en tres servicios del Hospital Clínico Regional Valdivia (HCRV), lo que nos permitirá difundir el Programa de Farmacovigilancia hacia los profesionales de la salud, aumentando así el número de notificaciones de sospechas de RAM en comparación a lo logrado en años anteriores, sin la presencia de una persona con dedicación exclusiva a esta labor.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Promocionar y notificar sospechas de reacciones adversas a medicamentos con estadía en tres servicios clínicos del Hospital Clínico Regional de Valdivia.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Detectar y notificar sospechas de RAM en los servicios clínicos de Medicina, Pediatría (Segunda infancia, Lactante ,UCI pediátrica) y Oncología y enviarlas al CENIMEF, para posteriormente realizar retroalimentación con la información recibida a los profesionales notificadores.
2. Determinar la frecuencia de las RAM y comparar los resultados con los obtenidos en años anteriores sin estadía en los servicios clínicos.
3. Establecer una base de datos, en programa excel, para el almacenamiento de las notificaciones en el Servicio de Farmacia.
4. Caracterizar las RAM registradas según:
  - Pacientes por sexo y edad.
  - Aparición
  - Órgano o sistema afectado.
  - Efectos o manifestaciones clínicas presentadas
  - Métodos de detección empleados.
  - Servicios notificadores
  - Profesional notificador

- Criterios de gravedad
  - Desenlace de la RAM
  - Grupos terapéuticos implicados
  - Acciones desarrolladas en el manejo de las RAM
5. Establecer los costos directos que involucran las RAM durante la estadía hospitalaria, considerando costos tales como: tratamiento empleado en la RAM, eventuales exámenes de laboratorio e interconsultas asistidas a estos pacientes.
  6. Confección de una guía para la puesta en funcionamiento del programa de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

## 5. MATERIALES Y MÉTODO

### 5.1 Diseño del programa

La metodología de trabajo consistió en un estudio observacional descriptivo prospectivo de los pacientes hospitalizados, a través de una estadía de 6 meses comprendidos entre Abril y Septiembre del 2005 en los servicios de Medicina, Pediatría (2ª infancia, lactante ,UCI pediátrica) y Oncología, abarcando un total de 200 camas. Con el fin de detectar, notificar y seguir las sospechas de RAM. Además, de la revisión periódica de las recetas prescritas por médicos de los servicios mencionados, recepcionadas en la Unidad de Farmacia.

### 5.2 Pacientes

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes hospitalizados, de los servicios clínicos Medicina, Pediatría (2ª infancia, lactante ,UCI pediátrica) y Oncología, entre los meses de Abril a Septiembre de 2005, que presentaron sospecha de presentar una reacción adversa a medicamento.

#### *Criterios de inclusión*

- § Pacientes de ambos sexos
- § Sin límite de edad
- § Pacientes que presentaron una sospecha de RAM durante su estadía hospitalaria y aquellos que fueron hospitalizados por motivo de ella.

#### *Criterios de exclusión*

- § Intoxicaciones medicamentosas
- § Pacientes de otros servicios clínicos
- § Errores de medicación

### **5.3 Plan de trabajo**

Se diseñó un programa de farmacovigilancia, con el fin de ampliar la cobertura de detección y notificación de RAM en el hospital, con la participación activa de farmacéutico, para con ello concienciar a los profesionales de la salud, de la necesidad e importancia de su notificación.

#### **5.3.1 Cronograma de actividades**

##### **PRIMERA ETAPA**

##### **Objetivo : Difusión del programa a los profesionales del establecimiento.**

- § Se hizo entrega personalmente, de un folleto explicativo dirigido a los profesionales de la salud sobre definiciones, objetivos y métodos de la farmacovigilancia, junto a dos formularios amarillos, con el fin de dar a conocer el programa y facilitar la estadía en los servicios clínicos (Anexo N°3).
- § Se distribuyeron en los ficheros de cada servicio clínico involucrado, afiches de promoción sobre el programa y como dar aviso de las RAM (Anexo Figura N°1).
- § Se incorporaron dos formularios amarillos de notificación, en los talonarios de recetas destinados a los servicios clínicos implicados.
- § Se realizaron las gestiones con el comité de farmacia, para la evaluación de implementar un sistema de alerta, a través de una etiqueta amarilla autoadhesiva para ser puesta en las fichas clínicas de pacientes que se sospecha han presentado RAM. (Anexo Figura N° 2)

§ Se diseñó un logo de identificación del Programa de Farmacovigilancia en el Hospital Clínico Regional de Valdivia. (Anexo Figura N° 3)

## **SEGUNDA ETAPA**

### **Objetivo: Puesta en marcha del programa de notificación de sospechas de RAM en pacientes hospitalizados**

- § Estadaía en los servicios clínicos Medicina, Pediatría (Segunda infancia, Lactante, UCI pediátrica) y Oncología.
- § Revisión diaria de las recetas recepcionadas en la Unidad de Farmacia, prescritas por médicos de los servicios clínicos involucrados.
- § Recolección y notificación de las RAM, mediante los siguientes métodos de detección: (Bardán *et al*, 2000)

**Notificación voluntaria o espontánea** de las sospechas de RAM, observadas y avisadas por médicos, enfermeras, matronas u otro profesional de la salud, al Servicio de Farmacia.

**Prescripciones alertantes**, a partir de algunos perfiles farmacológicos de los pacientes hospitalizados los cuales podrían ser motivo de una RAM, entre ellos se reconocen: suspensión repentina de un medicamento, disminución brusca de una dosis, prescripción de un antihistamínico y/o corticoide, prescripción de un antidiarreico.

**Diagnósticos alertantes**, es decir diagnósticos, signos y/o síntomas, enunciados en la receta, susceptibles de ser una RAM, tales como los indicados en la siguiente Tabla:



**Lista de diagnósticos susceptibles de ser reacciones adversas a medicamentos**

<b><u>Diagnósticos Alertantes</u></b>	
Dermatitis	Hipoglicemia
Hipercalemia	Crisis asmática
Urticaria	Erupción cutánea
Angioedema	Hipofibrinogenemia
Edema	Hepatotoxicidad
Shock anafiláctico	Taquicardia
Gastritis	Hiponatremia
Reacción Alérgica	Diarrea

- § Diariamente se revisaron los diagnósticos y prescripciones indicados en la receta, creando un listado de pacientes que posiblemente presentaran una RAM.
- § A través del programa computacional implementado en la Unidad de hospitalizados del Servicio de Farmacia, se accedió a mayor información sobre los pacientes seleccionados, obteniendo datos tales como: perfil farmacoterapéutico, días de hospitalización, sala y cama en donde se encontraba internado (Anexo N° 4).
- § A partir de este momento, se realizó una labor en colaboración con los Servicios Clínicos, llevándose a cabo una revisión de la Historia Clínica del paciente, con la ayuda del médico o del personal de enfermería para así obtener información más completa y de mayor utilidad.
- § Una vez detectadas las posibles RAM, se procedió a comunicarlas, completando el formulario de amarillo de notificación, tanto éstos como los de notificación espontánea posteriormente fueron enviados vía FAX al CENIMEF del ISP.
- § Simultáneamente, se registró la información en la base de datos, (Anexo N°5) con el fin de caracterizar las RAM en la siguiente etapa.

### **TERCERA ETAPA**

**Objetivo: Contemplar la evolución clínica de los pacientes que presentaron sospecha de RAM, caracterización de ésta y descripción del costo involucrado en su manejo.**

- § Se realizó un seguimiento de los pacientes que presentaron sospecha de una RAM, a través de una estadía en el SOME, con la autorización que permitió la revisión de las fichas clínicas de cada uno de los pacientes involucrados en el estudio. De esta manera se obtuvo información tal como: medidas adoptadas frente a la RAM, medicamentos indicados, exámenes de laboratorio implicados, días de recuperación, readministración del fármaco sospechoso, interconsulta a especialista, etc. Dicha información fue registrada en un formulario diseñado para tal fin (Anexo N°6); Lo que más tarde se transcribió de manera general, a una planilla Excel para su posterior análisis (Anexo N°7)
- § Con el objeto de describir los costos directos involucrados en el manejo de las RAM, se acudió al sistema computacional del Servicio de Farmacia, obteniendo así el listado de “consumo de artículos por paciente”, durante el período de su hospitalización, esta información incluye el costo de dichos medicamentos empleados. La información antes mencionada junto a los demás parámetros costeados fueron ingresados a una planilla Excel (Anexo N°8).
- § Se caracterizaron las RAM notificadas, registradas en la base de datos, considerando aspectos tales como: tipos de RAM notificadas, órgano o sistema afectado por RAM, profesionales notificadores, criterios de gravedad y grupos terapéuticos implicados.
- § Se hizo entrega a los profesionales notificadores, la información enviada por el CENIMEF, en respuesta a las notificaciones efectuadas, Feedback o retroalimentación.

## 5.4 Material utilizado

### 5.4.1 Formulario amarillo

Se tendrá a disposición de los profesionales de los servicios clínicos el “**formulario amarillo**” (Anexo N°2), documento oficial diseñado por el CENIMEF para recopilación de la información de un paciente sospechoso de presentar una reacción adversa a medicamento. Se considera a su vez que este centro velará por la confidencialidad de la información recibida.

Referente al formulario de notificación: ([www.who-umc.org/graphics/4808.pdf](http://www.who-umc.org/graphics/4808.pdf) OMS, 2001); “Instructivo para completar la ficha sobre notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos”. (CENIMEF-ISP, 2005)

En este documento se recopila la información individual de un caso de sospecha de RAM, información que debe ser lo más completa y expedita posible, para que así pueda ser debidamente analizada y evaluada por el CENIMEF y se pueda cumplir con los objetivos del programa. La información contenida en el formulario considera los siguientes aspectos:

- *Datos del paciente:* identidad, sexo, peso, talla, edad y breve historia clínica (cuando sea relevante).
- *Descripción de la RAM:* naturaleza, localización, intensidad, características, pruebas de laboratorio, fechas de inicio, evolución y desenlace del evento.
- *Fármaco(s) sospechoso(s):* nombre (genérico y comercial), serie o lote del medicamento si es que se conoce. Además debe informarse la dosis, vía de administración, razón de uso, fechas de inicio y término del tratamiento.
- *Fármacos concomitantes:* Indicar todos los demás fármacos utilizados por el paciente, recetados o automedicados, sus respectivas dosis, vía de administración, razón de uso y fechas de inicio y término.

- *Tratamiento de la reacción adversa:* medidas adoptadas frente al evento adverso (suspensión del tratamiento, administración de un medicamento específico, etc)
- *Resultado :* en este ítem se considera la evolución del paciente referente a la RAM ya sea, recuperado, no recuperado, desconocido, en evolución o fatal. Este dato permitirá evaluar la gravedad del evento.
- *Comentarios:* se incluye cualquier antecedente clínico relevante tales como alergia, enfermedades concomitantes, exposición previa a los medicamentos, etc.
- *Datos del informante:* nombre, profesión, establecimiento a que pertenece, teléfono o FAX.

#### **5.4.2 Formulario de seguimiento**

Se confeccionó un formulario de seguimiento, con el fin de conocer la evolución clínica de los pacientes que presentaron sospecha de RAM, y estudiar el manejo empleado en cada caso. Entre la información contemplada en este formulario se encuentran: medidas adoptadas frente a la RAM, medicamentos empleados, exámenes de laboratorio implicados, días de recuperación, readministración del fármaco sospechoso, interconsulta a especialista, etc. Dichos datos fueron esenciales al momento de describir los costos directos involucrados en el manejo de las sospechas de RAM. (Anexo N°6).

## **6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **6.1 DETECCIÓN Y NOTIFICACIÓN DE RAM**

Durante el periodo de estudio, se realizaron 89 notificaciones de sospechas de RAM, 24 de ellas no fueron consideradas en el seguimiento clínico. Entre estas RAM, 3 se debieron a MD-76 medio de contraste usado en exámenes radiológicos, y 21 sospechas a 5-Fluoruracilo, fármaco usado en quimioterapia de cáncer digestivo, sin embargo también fueron notificadas al CENIMEF. Éstas últimas, debido a su frecuencia, fueron motivo de un estudio transversal realizado por la unidad de oncología, el cual consideró los beneficios y costos de dicha terapia, incluyendo los costos por manejo de RAM. El resultado de este trabajo implicó incorporar otra alternativa terapéutica en el tratamiento de cáncer digestivo. (Anexo N°10)

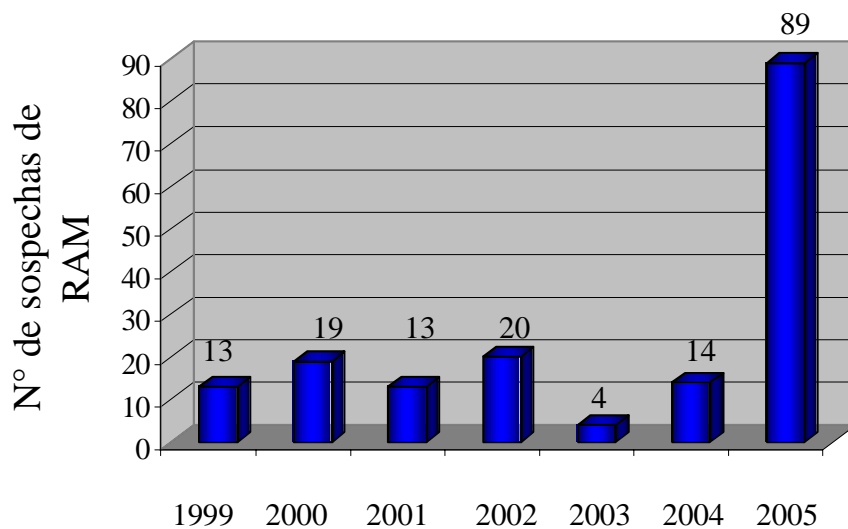
En consecuencia, para fines de análisis, la caracterización y seguimiento clínico consideró sólo las 65 sospechas de RAM.

Respecto a la retroalimentación realizada a los profesionales notificadores, se recibieron desde el CENIMEF, 17 informes con información referente a la RAM reportada, representando el 26% de notificaciones totales.

## 6.2 FRECUENCIA DE LAS RAM Y COMPARACIÓN CON LOS AÑOS ANTERIORES

Considerando como antecedente las 83 notificaciones realizadas desde el año 1999 hasta el 2004, los resultados obtenidos con la estadía del farmacéutico en los servicios clínicos, son notablemente favorables, pues fueron superados durante los 6 meses en que se desarrolló la estadía en el 2005, tal como se observa en el siguiente gráfico.

**Gráfico N°1: Notificación de sospechas de RAM en los servicios clínicos involucrados en la implementación del programa (período de meses abril – septiembre, de los años 1999 – 2005)**



A la luz de los resultados del presente gráfico, se puede inferir, que si el promedio de notificaciones desde el año 1999 al 2004 fue de 13,8 casos, y con la implementación del programa durante el 2005 alcanzó a los 89 casos notificados, vale decir una diferencia de 75,2 casos más, lo que corresponde a un aumento del 84,8%, indica que el aumento de las notificaciones de RAM es notable desde la puesta en marcha del programa, destacando que este trabajo estuvo exclusivamente abocado a la estadía en 5 servicios específicos.

Los resultados expuestos nos demuestran la importancia de incluir al Químico Farmacéutico en el equipo de Salud, ya que posee amplios conocimientos sobre medicamentos y está directamente involucrado en la dispensación de éstos. Además se demuestra la necesidad del profesional Químico Farmacéutico en los servicios clínicos como promotor de actividades de Farmacovigilancia, contribuyendo al aumento en la sensibilización de la necesidad de reconocer y notificar las RAM. (González G., 2004; Errecalde, M. et al, 1993)

### **6.3 BASE DE DATOS**

Se diseñó una base de datos en el programa excel para registro y almacenamiento de las notificaciones, en el Servicio de Farmacia (Anexo N°5). A partir de esta información se efectuó la caracterización de las sospechas de RAM.

## **6.4 CARACTERIZACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE RAM REGISTRADAS**

### **6.4.1 Distribución de pacientes según Género y Edad**

De los 65 casos notificados, la mayoría fue de sexo masculino (55,4%) con 36 casos. En la Tabla N°1 se hace una estratificación por género y edad de acuerdo a lo establecido por el MINSAL. Según esto el grupo de los adolescentes presentó sólo 5 casos de RAM notificadas (7,6 %). Luego los adultos mayores presentaron 16 casos notificados lo que correspondió al 24,6 %. Los adultos y niños fueron los que presentaron mayor número de sospechas de RAM, con 21 (32,3%) y 23 (35,3%) casos respectivamente. Resultados esperables si se considera que dentro de los servicios involucrados se encuentra segunda infancia que corresponde mayoritariamente a pacientes niños en quimioterapia antineoplásica y es uno de los servicios con mayor número de notificaciones, seguido de medicina, donde principalmente se trata de pacientes adultos.

**Tabla N°1: Estratificación según Género y Grupo Etáreo de los pacientes que presentaron las sospechas de RAM notificadas**

<i>Rango de edad</i>	<i>N° de casos notificados</i>	<i>%</i>	<i>Hombres</i>	<i>%</i>	<i>Mujeres</i>	<i>%</i>
Niños 0-10 años	23	35,3	14	21,5	9	13,8
Adolescentes 11-19 años	5	7,6	3	4,6	2	3,1
Adultos 20-64 años	21	32,3	13	20	8	12,3
Adulto mayor > 65 años	16	24,6	6	9,2	10	15,3
<i>Total</i>	<b>65</b>	<b>100</b>	<b>36</b>	<b>55,3</b>	<b>29</b>	<b>44,5</b>

Se ha sugerido que los adultos mayores tienen un mayor riesgo de desarrollar RAM debido a las modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que experimentan en su organismo, tales como alteración en el metabolismo de los fármacos en el hígado, desnutrición, disminución de la función renal y cambios en los receptores farmacológicos (Ajayi et al, 2000; Doucet et al, 2002). Sin embargo, los resultados muestran que las RAM pueden afectar a cualquier grupo etáreo, sin discriminar tampoco el género.



#### 6.4.2 Descripción de las RAM, según su aparición

Según lo expuesto en la Tabla N°2, del total de pacientes que presentaron algún tipo de efecto adverso durante el estudio, podemos decir que, en 54 (83,1%) casos su aparición fue durante la estadía hospitalaria, ya sea mientras recibían quimioterapia antineoplásica, o bien seguían algún tratamiento por motivo de una patología base que los tenía hospitalizados. Sin embargo, 11 (16,9%) pacientes fueron hospitalizados por motivo de la RAM, principalmente se trató de casos que fueron atendidos en asistencia pública (Urgencia), pero debido al carácter de la RAM eran internados para un mejor análisis y tratamiento del caso.

**Tabla N°2: Aparición de la reacción adversa a medicamento**

Aparición de la RAM	N° de casos	%
Durante la hospitalización	54	83,1
Ingreso por RAM	11	16,9

Tal como se aprecia en la Tabla N°3, entre los pacientes que fueron hospitalizados por motivo de la RAM, se encuentran 4 casos de rush alérgico por antibióticos, y 2 casos de gastritis medicamentosa e hipoglicemia sintomática, respectivamente. Referente a la gravedad, podemos afirmar que, de las 11 RAM registradas como ingresos hospitalarios, 2 fueron de carácter leve, 7 moderadas, 1 grave y 1 caso letal.

**Tabla N°3: Pacientes ingresados por reacciones adversas**

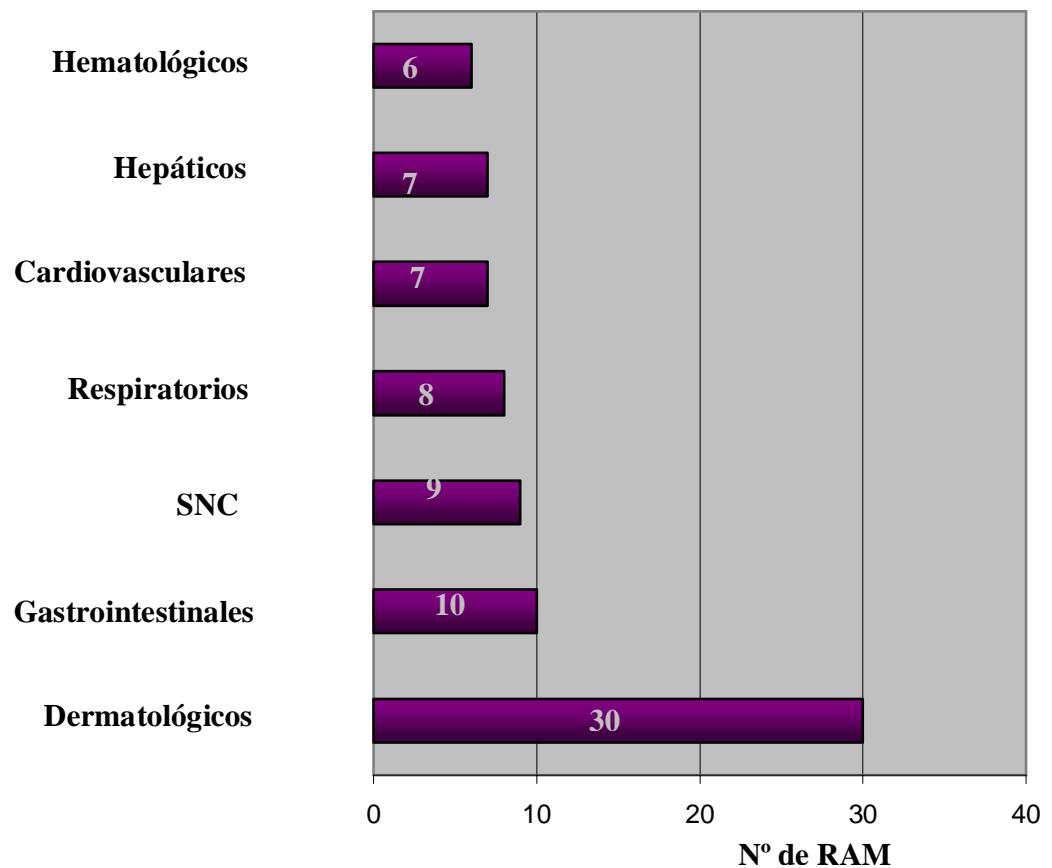
<b>Tipo de Reacción Adversa</b>	<b>N° de casos</b>	<b>Fármacos sospechosos</b>	<b>Gravedad</b>
Gastritis aguda	2	Ranitidina – Ketoprofeno-Meloxicam	Leve - grave
Púrpura trombocitopénica	1	Amitriptilina	Moderada
Reacción ansiosa	1	Haloperidol	Moderada
Rush alérgico	4	Cotrimoxazol – Penicilina Benzatítica – Amoxicilina	Moderada - leve
Hipoglicemia sintomática	2	Clorpropamida - Glibenclámda	Moderada
Neumonitis	1	Bleomicina	Letal

Finalmente, respecto a los días de duración de la RAM, podemos mencionar que de los 11 pacientes que fueron hospitalizados, en 7 casos la estadía fue de corta permanencia, comprendiendo entre 1 a 5 días. No obstante en 2 casos el tiempo de hospitalización fue prolongado, considerando entre 11 a 30 días, lo cual implica un mayor número de días cama y por ende un mayor costo sanitario.

### 6.4.3 Descripción según órganos o sistemas afectados

Las RAM notificadas fueron agrupadas según el sistema afectado en las siguientes: dermatológicas, gastrointestinales, sistema nervioso central (SNC), cardiovasculares, respiratorias, hepáticas y hematológicas. Considerando que en las 65 RAM registradas pudo verse involucrado más de un órgano o sistema. Es así como se observa que la mayor parte de las RAM fueron dermatológicas con un total de 30 casos (39%), seguidas de las gastrointestinales con 10 casos (12,9%), las que afectaron el SNC con 9 casos (11,7%), posteriormente las respiratorias con 8 casos (10,4%), hepáticas y cardiovasculares con 7 casos (9,1 %) y finalmente las hematológicas con 6 casos (7,8%). Lo anterior se ilustra en el Gráfico N°2.

**Gráfico N°2: Distribución de efectos adversos según órganos o sistemas afectados**



Estos resultados son similares a los encontrados en los registros de Centros de Farmacovigilancia, como también en otros Programa de Notificación (Bruneau, S. *et al.* 2001; Bagheri, H. *et al.* 2000) .

La piel es el órgano diana de un porcentaje importante de las reacciones adversas a fármacos, las más frecuentes son las erupciones exantemáticas, urticarias y prurito generalizado. Las toxicodermias no son tan sólo una causa importante de morbilidad y gasto sanitario, sino que pueden llegar a ser mortales, como ocurre en el caso de las reacciones anafilácticas, la necrosis epidérmica tóxica, el síndrome de Stevens-Johnson y las eritrodermias ( Vervloet D. *et al.* 1998).

#### **6.4.4 Descripción de los efectos clínicos**

Para cada RAM notificada se consignó los efectos o síntomas presentados en ella, de esta forma se registraron en 65 RAM un total de 110 efectos o síntomas, dando como resultado un promedio de 1,7 manifestaciones por RAM.

Del total de efectos o síntomas observados, 49 fueron efectos dermatológicos, destacando dentro de estos el rash eritematoso con 25 casos, seguido por 17 efectos gastrointestinales, donde predominan 8 cuadros de gastritis. Se presentaron 16 manifestaciones en el SNC, predominando la fiebre en 4 ocasiones. En cantidades iguales se observaron 7 efectos respiratorios, hepáticos y cardiovasculares, destacándose, disnea, elevación de transaminasas y taquicardia respectivamente. Finalmente 6 manifestaciones hematológicas dentro de las cuales 3 fueron hipofibrinogenemia.

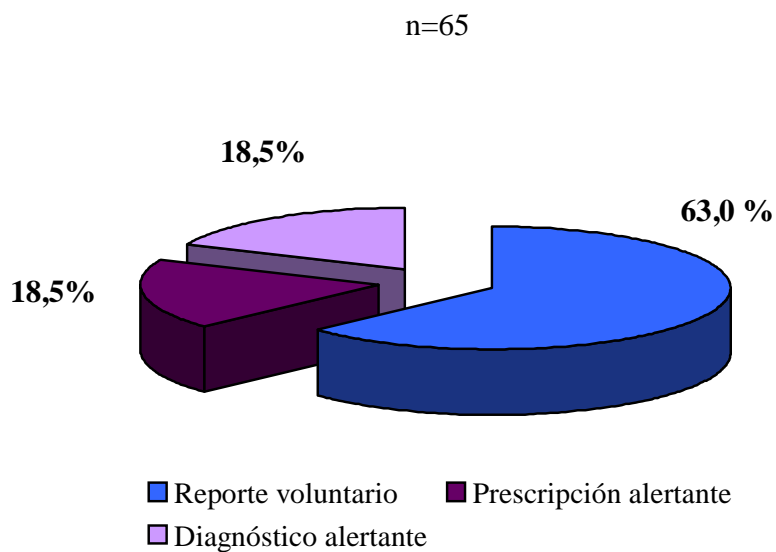
**Tabla N°4 : Eventos clínicos de las notificaciones de sospechas de RAM (n=65)**

<i>Efectos o síntomas</i>	<i>N° de casos</i>	<i>%</i>
<b>Efectos Dermatológicos</b>		
Rush eritematoso	25	22,7
Prurito	15	13,6
Exantema urticarial	4	3,6
Edema facial	4	3,6
Eritrodermia	1	1,0
<b>Efectos Gastrointestinales</b>		
Gastritis (náuseas ,vómitos)	8	7,2
Dolor abdominal	4	3,6
Diarrea	3	2,7
Constipación	1	1,0
Reflujo gastroesofágico	1	1,0
<b>Efectos en Sistema Nervioso Central</b>		
Fiebre	4	3,6
Contractura muscular	3	2,7
Escalofríos	2	1,8
Cefalea intensa	2	1,8
Nerviosismo	1	1,0
Marcha neuropática	1	1,0
Arreflexia	1	1,0
Secreción inadecuada de ADH	1	1,0
Decaimiento	1	1,0
<b>Efectos Hepáticos</b>		
Aumento de transaminasas	4	3,6
Hipoglicemia	2	1,8
Hiperglicemia	1	1,0
<b>Efectos Respiratorios</b>		
Disnea	4	3,6
Estridor respiratorio	1	1,0
Tos irritativa	1	1,0
Neumonitis	1	1,0
<b>Efectos Cardiovasculares</b>		
Taquicardia	4	3,6
Cianosis	3	2,7
<b>Efectos hematológicos</b>		
Hipofibrinogenemia	3	2,7
Hiperfibrinogenemia	1	1,0
Púrpura trombocitopénica	1	1,0
Neutropenia – megacariocitopenia	1	1,0
<b>Total de Eventos Adversos</b>	<b>110</b>	<b>100</b>

#### 6.4.5 Distribución según métodos de detección

La detección de las sospechas de RAM fue principalmente a través de notificación espontánea, es decir, reporte de las RAM observadas en los servicios clínicos y avisadas por médicos, enfermeras, u otro profesional de la salud, al Servicio de Farmacia, seguido de una visita al paciente y análisis del caso, es así como se constataron 41 casos (63,0%). En igual cantidad se registró la notificación de RAM a través de prescripciones y diagnósticos alertantes registrándose un total de 12 casos (18,5%) respectivamente.

**Gráfico N°3: Distribución según métodos de detección de sospechas de RAM**



Sin duda el reporte voluntario fue el método más eficaz, ya que además de pesquisar un considerable número de sospechas de RAM, nos permitió realizar un seguimiento insitu de éstas en los servicios clínicos junto a los profesionales tratantes, lo que demuestra el cumplimiento de uno de los objetivos principales de este trabajo.

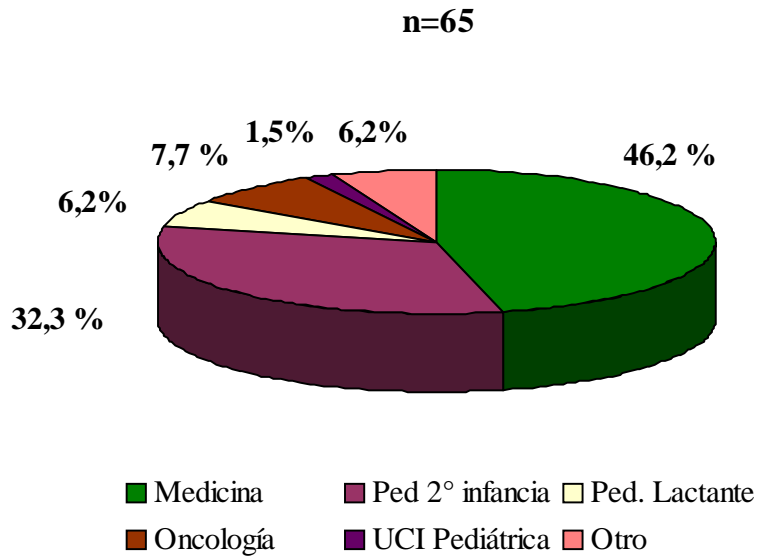
Cabe destacar que la detección a través de diagnósticos y prescripciones alertantes, en variadas ocasiones nos llevó tras la sospecha de una RAM confirmada satisfactoriamente en los servicios clínicos, no obstante, en otras ocasiones si bien nuestra sospecha no era la acertada, permitió el contacto con los profesionales del servicio, que muchas veces nos llevó a descubrir una RAM distinta a la que rastreábamos originalmente.

#### **6.4.6 Distribución según Servicio Clínico**

De los 65 casos notificados, 30 (46,2%) fueron en el servicio de Medicina, 21(32,3%) en Segunda infancia, 5 (7,7%) en Oncología, 4 (6,2%) en Lactante, 1 (1,5%) en UCI pediátrica, 2 en Urología y 2 en Cirugía (6,2%). Estos dos últimos no estaban incluidos en el estudio por lo que no se les entregó material de promoción.

Los resultados en general pueden atribuirse a que, tanto Medicina como Segunda infancia, son servicios con un importante número de pacientes, y entre ellos varios se encuentran en quimioterapia antineoplásica, puesto que este hospital es centro referencial de los programas nacionales de drogas antineoplásicas PINDA y PANDA.

**Gráfico N°4 : Sospechas de RAM notificadas, según Servicio Clínico**



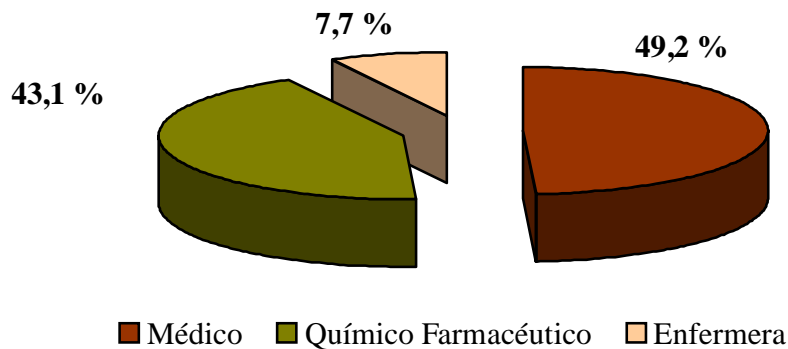
Oncología es un servicio que hasta la fecha otorga gran importancia a las notificaciones de RAM, dando aviso de éstas al servicio de farmacia o notificando directamente, además de promover el registro de dichas notificaciones en las fichas clínicas del paciente que las presenta.



### 6.4.7 Descripción según profesionales notificadores

De las 65 notificaciones de sospechas de RAM realizadas, 32 (49,2%) fueron efectuadas por médicos, 28 (43,1%) por químicos farmacéuticos y 5 (7,7%) por enfermeras.

**Gráfico N°5 : Profesionales notificadores de las sospechas de RAM**



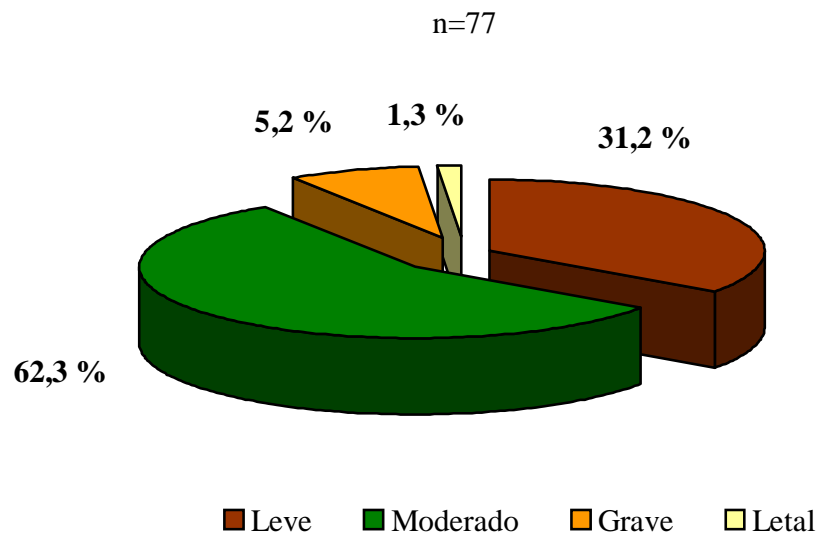
Uno de los principales propósitos de este trabajo era la promoción del programa hacia los profesionales de la salud, hecho que se ve reflejado en el interés por notificar, por parte de médicos y enfermeras.

Es importante destacar que muchas RAM, aun cuando fue el médico, enfermera o químico farmacéutico quien realizó la notificación, fue un alumno interno de cada una de estas carreras quien la detectó. En este sentido, se hace necesaria la motivación e incorporación de estos futuros profesionales de la salud a los sistemas de farmacovigilancia como parte de sus programas formativos (Mariani L. 1998; Rosebraugh, C.J. and Flockhart, D.A. 2001). También en la formación técnica de los auxiliares paramédicos, ya que permanecen una gran cantidad de tiempo en atención del paciente. Sin embargo hay que destacar que todas estas actividades, siempre deben ser reforzadas por el Químico Farmacéutico. (Aspinall, M.B. et al. 2002).

#### 6.4.8 Clasificación según la gravedad

Respecto a la clasificación de las RAM según criterios de gravedad, se observó que en 48 casos (62,3%) las RAM fueron clasificadas como moderadas, seguidas de 24 (31,2%) leves, 4 graves (5,2%) y 1 caso (1,3%) letal.

**Gráfico N°6: Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos según su gravedad**



**Tabla N°5: Gravedad de las reacciones adversas según sistema afectado**

<i>Localización de la RAM</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Grave</i>	<i>Letal</i>	<i>Total</i>
Efectos dermatológicos	16	14	0	0	30
Efectos gastrointestinales	3	6	1	0	10
Efectos en SNC	1	8	0	0	9
Efectos hepáticos	0	6	1	0	7
Efectos respiratorios	2	4	1	1	8
Efectos cardiovasculares	2	5	0	0	7
Efectos hematológicos	0	5	1	0	6
<b><i>Total</i></b>	<b>24</b>	<b>48</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>77</b>

En la Tabla N° 5 se establece una relación entre la gravedad de las reacciones adversas y el sistema afectado, es así como, dentro de los 30 efectos dermatológicos 16 fueron de carácter leve y 14 moderado, sin presentarse efectos graves. Entre las 14 moderadas, se presentó una sospecha de RAM provocada por Vancomicina, llamada “Síndrome de hombre rojo” el que se caracteriza por rash maculopapular en cuello, cara, tronco y extremidades superiores, aumento de temperatura y prurito. Este efecto adverso principalmente se considera como una reacción de tipo A, ya que depende del mecanismo de acción farmacológica, sin participación del sistema

inmunológico, descrita como una reacción pseudoalérgica respondedora al uso de corticoides y antihistamínicos.

La velocidad de infusión del medicamento es un factor importante en el desarrollo de este síndrome, es así como mientras más rápido es el paso endovenoso de Vancomicina, mayor es la probabilidad de presentar esta reacción adversa, por esto se recomienda un paso endovenoso mayor a 30 minutos. (Bécares, J. *et al* 2000)

De los 10 **efectos gastrointestinales** 6 fueron moderados y se presentó 1 de carácter grave, tal caso ocurrió en una paciente de 75 años, quien fue hospitalizada con una gastritis aparentemente medicamentosa, caracterizada por náuseas, vómitos y diarrea. A través de la anamnesis se determinó que los fármacos sospechosos serían ketoprofeno y meloxicam, el manejo se realizó con suero glucosalino, ranitidina, y monitoreo de electrolitos, creatinina y urea. A los 18 días de manejo, sin obtener resultados favorables, se determinó que la paciente además había desarrollado una Insuficiencia Renal Aguda. Este segundo cuadro fue tratado con suero, electrolitos y una serie de exámenes entre ellos, orina, perfil bioquímico, hemograma, creatinina, urea, electrolitos y una ecotomografía renal bilateral, 11 días después, fue dada de alta con niveles de urea y creatinina algo mejores, pero aún elevados. Sin embargo, a través del seguimiento, se determina que en controles posteriores la paciente se recupera.

Respecto a los 9 **efectos en el SNC**, mayoritariamente se clasificaron como moderados, considerando 8 casos. De igual manera dentro de los 7 efectos hepáticos, 6 fueron moderados y 1 grave, éste último ocurrió en una paciente de 3 años que presentó un aumento significativo de

transaminasas, con valores 3 a 4 veces por sobre el nivel normal, en este caso los fármacos sospechosos fueron Fluconazol y Cloxacilina.

En relación a los 8 **efectos respiratorios** hubo 1 grave, se trató de una paciente de 7 años, que presentó un cuadro de disnea, rubicundez facial y estridor respiratorio luego de la administración de L-asparaginasa. Sin embargo, fue tratada satisfactoriamente con oxígeno, hidrocortisona y clorfenamina e.v., y a modo de prevenir la RAM, en el siguiente ciclo se utilizó PEG-asparaginasa.

También hubo 4 RAM clasificadas como moderadas, 2 leves y 1 letal, ésta última se debió a una neumonitis por Bleomicina, en un paciente de 40 años, el que había presentado la RAM en ciclos anteriores con la misma droga. Este paciente ingresa a ser hospitalizado a causa de la neumonitis, la que cursó con disnea progresiva, tos seca e infiltrados intersticiales difusos en la radiografía de tórax, tal como se señala en la literatura (BC Cancer Agency); fue manejado con oxígeno terapia durante 10 días, y corticoides (metilprednisolona), además se le realizaron una serie de exámenes tales como TAC y radiografías de tórax, ECO Doppler, gases sanguíneos, examen de coagulación, perfil bioquímico, hemogramas, entre otros. Sin embargo a pesar de los esfuerzos por lograr su recuperación este paciente falleció.

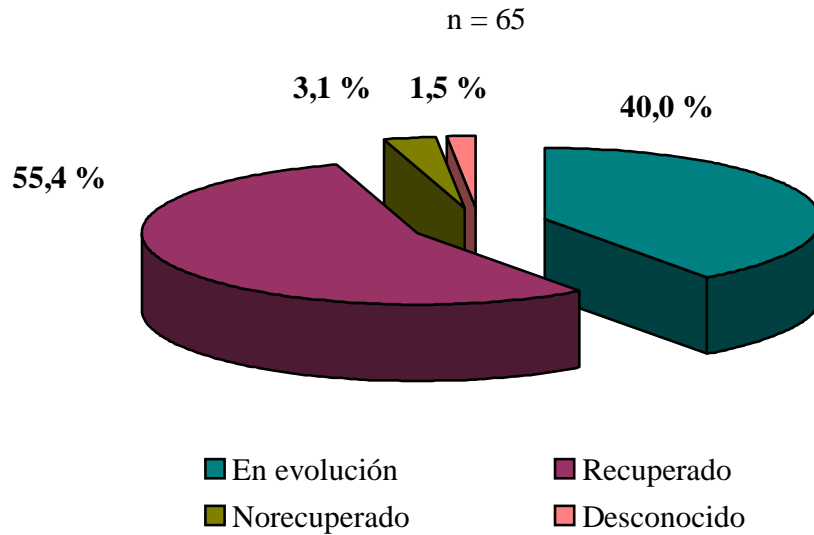
La neumonitis por Bleomicina es una reacción adversa dosis dependiente, considerada la más grave de este medicamento, comienza con tos seca e infiltrados difusos en vasos pulmonares y puede evolucionar a fibrosis pulmonar letal, se presenta entre 5-10% de los pacientes que la reciben, y en promedio el 1% fallece por esta complicación. Sin embargo, casi todos los que se

recuperan presentan mejoría notable de la función pulmonar, pero la fibrosis puede ser irreversible. Además cabe mencionar que la radiación constituye un problema, debido a que la radiografía de tórax no diagnostica una entidad específica y la presentación clínica puede simular un proceso infeccioso. (Peters,1997; Bruce, 2003; BC Cancer Agency)

Finalmente dentro de los 7 **efectos cardiovasculares**, 5 fueron de carácter moderado y 2 leves. Respecto a los 6 efectos hematológicos, 5 fueron moderados y 1 grave, el cual se trató de una disminución progresiva de leucocitos, neutrófilos y plaquetas, en una paciente de 77 años que recibía quimioterapia antineoplásica con 5'Fluoruracilo.

#### **6.4.9 Descripción del desenlace de las RAM en el momento de la notificación**

Según el Gráfico N°7 de las 65 sospechas de RAM, al momento de realizar la notificación, 36 (55,4%) pacientes se encontraban recuperados, 26 (40,0%) en estado de evolución, 2 (3,1%) no recuperados y en sólo 1 (1,5%) caso el desenlace fue desconocido. Cabe destacar que los pacientes que se encontraban en evolución fueron aquellos que en ese momento se hallaban en espera de una respuesta favorable al manejo de la RAM, sin embargo posteriormente se determinó el desenlace de éstos a través de un seguimiento.

**Gráfico N°7: Distribución según desenlace de la RAM en el momento de la notificación****6.4.10 Descripción de los medicamentos involucrados en las sospechas de RAM**

Tal como se expone en la Tabla n° 6, dentro de las 65 RAM notificadas, se encuentran 52 casos (80%) en que sólo se involucra un fármaco como sospechoso. Luego en 13 casos (20%) se consideraron como sospechosos más de un fármaco, en tales casos se deja a criterio del CENIMEF evaluar la causalidad de dichas notificaciones.

**Tabla N°6: Número de fármacos sospechosos involucrados en las RAM notificadas**

Casos de RAM	N° de casos	%
Un fármaco sospechoso	52	80
Mas de un fármaco sospechoso	13	20
<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>100</b>

En la Tabla N°7, se presentan los medicamentos implicados, según grupo farmacológico al que pertenecen y el número de RAM en que se consideraron sospechosos. De los 20 grupos terapéuticos implicados los antineoplásicos estuvieron en 25 (32,1%) casos asociados a RAM, seguido de los antibióticos en 24 (30,8%). En menor cantidad, los AINES se consideraron en 4 (5,1%) casos, mientras corticoides, antianginosos e hipoglicemiantes en 3 (3,8%) casos, antimicóticos y antipsicóticos en 2 (2,6%) y otros en 12 (15,4%) sospechas.

**Tabla N°7: Caracterización de RAM según grupos terapéuticos implicados**

<i>Grupo terapéutico</i>	<i>N° de RAM</i>	<i>%</i>
Antineoplásicos	25	32,1
Antibióticos	24	30,8
AINES	4	5,1
Corticoides	3	3,8
Antiaginosos	3	3,8
Hipoglicemiantes	3	3,8
Antimicóticos	2	2,6
Antipsicóticos	2	2,6
Otros	12	15,4
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>



Sin duda los grupos terapéuticos implicados en un mayor número de sospechas de RAM fueron antineoplásicos y antibióticos. Considerando en esto, que el uso de antineoplásicos, corresponde al tratamiento que sigue la mayor parte de población de pacientes de este trabajo, por otro lado los datos nos reafirman que los pacientes que reciben fármacos citostáticos tienen un mayor riesgo de presentar efectos adversos debido a la toxicidad propia de dichos fármacos.

Para tratar algunos tipos de cáncer, se precisa la acción sinérgica de más de un antineoplásico para actuar en distintas fases del ciclo celular. Razón por la cual hay pacientes que reciben dos o más de estos medicamentos, los cuales pueden favorecer su pronóstico, existiendo a su vez una mayor vulnerabilidad a sufrir alguna reacción adversa a medicamentos.

El uso de antibióticos está dado especialmente en época de invierno (tiempo en el cual se realizó el estudio), cuando las enfermedades broncopulmonares, aumentan en su incidencia. Juntamente es de considerar el uso de dichos fármacos en el tratamiento y profilaxis de infecciones oportunistas en pacientes que siguen quimioterapia antineoplásica, los cuales por este motivo se encuentran inmunológicamente deprimidos.



<i>Manifestaciones Clínicas</i>	<i>Antineoplásicos</i>	<i>Antibióticos</i>	<i>AINES</i>	<i>Antimicóticos</i>	<i>Corticoides</i>	<i>Antianginosos</i>	<i>Hipoglucemiantes</i>	<i>Antipsicóticos</i>	<i>Ag.hematopoyéticos</i>	<i>Antiulcerosos</i>	<i>Antidepresivos</i>	<i>Inmunosupresores</i>	<i>Anticonvulsivantes</i>	<i>Sustitución hormonal</i>	<i>Anticoagulantes</i>	<i>Antihipertensivos</i>	<i>Cardiotónicos</i>	<i>Broncodilatadores</i>	<i>Antigotosos</i>	<i>Hipocolesterolemiantes</i>	<b>Totales</b>
<b>Efectos Hepáticos</b>																					
Aumento de transaminasas	1	2		1	1	1	2														6
Hipoglucemia																					2
Hiperglicemia					1																1
Subtotal	1	2	0	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9
<b>Efectos Respiratorios</b>																					
Disnea	1	2		1																	4
Estridor respiratorio	1																				1
Tos irritativa															1						1
Neumonitis	1																				1
Subtotal	3	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	7
<b>Efectos Cardiovasculares</b>																					
Taquicardia	2						1											1			4
Cianosis	2																	1			3
Subtotal	4	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	7
<b>Efectos Hematológicos</b>																					
Hipofibrinogenemia	3																				3
Hiperfibrinogenemia	1																				1
Púrpura trombositopénica										1											1
Neutropenia-megacariocitopenia	1																				1
Subtotal	5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
<b>Total de Eventos Adversos por grupo terapéutico</b>	<b>37</b>	<b>33</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>113</b>

En la Tabla N°8 se relacionan los grupos terapéuticos de fármacos sospechosos y manifestaciones clínicas observadas en las RAM, es así como se observa que los antineoplásicos estuvieron asociados a 37 efectos de los cuales 12 fueron dermatológicos (entre ellos 5 rash eritematosos) y 8 al SNC. Los antibióticos fueron sospecha de 33 manifestaciones de RAM, 25 de ellas dermatológicas (12 rash eritematosos), los AINES fueron asociados a 8 efectos, entre ellos 2 rash eritematosos y 2 cuadros de gastritis.

Referente a los **efectos dermatológicos**, según lo descrito en la literatura los más frecuentes son las erupciones exantemáticas, urticarias y prurito generalizado, lo que concuerda con nuestros resultados, puesto que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron el rash eritematoso y prurito, los que estuvieron principalmente asociados a fármacos antibióticos tales como Flucloxacilina, Penicilina, Cotrimoxazol, Ceftriaxona, Vancomicina, Imipenem, Amoxicilina y Cloxacilina.

En relación a los **efectos gastrointestinales**, principalmente se presentaron cuadros de gastritis, caracterizados por náuseas y vómitos, asociados a medicamentos de distintos grupos farmacológicos, entre ellos: gabapentina, cisplatino, azatioprina, metformina, digoxina, imipenem, ketoprofeno y meloxicam. El manejo de estos casos, fue principalmente con ranitidina, monitoreo de electrolitos y en los casos más persistentes, suero glucosalino, interconsulta con gastroenterólogo y EDA (Endoscopía Digestiva Alta).

La náusea y el vómito en ciertos casos presenta gran importancia clínica, puesto que cuando no pueden controlarse, pueden causar trastornos en la nutrición (anorexia y malabsorción) y desequilibrios electrolíticos que incluyen pérdida de electrolitos, alcalosis sistémica y deshidratación (Hall, 1997). Tal como ocurrió en una paciente, que fue hospitalizada con una

gastritis medicamentosa, asociada a ketoprofeno y meloxicam, que luego de 18 días de manejo, sin obtener resultados favorables, desarrolló una Insuficiencia Renal Aguda, a consecuencia de la gastritis, 11 días después fue dada de alta con niveles de urea y creatinina, algo mejores, pero aún elevados.

En cuanto a los **efectos a nivel del SNC**, se vieron marcados por cuadros de evolución febril, producto reacciones alérgicas preferentemente a antibióticos. Además se destacan 2 casos de cefalea uno por isosorbide y otro por nitroglicerina. Finalmente un caso de Síndrome extrapiramidal que cursó con tortícolis, dolor progresivo e hipertonía muscular, en un paciente que recibía Risperidona.

Respecto a los **efectos hepáticos**, el aumento de transaminasas fue el más frecuente, asociado especialmente a antibióticos como Isoniazida y Rifamicina, además de otros casos por L-Asparaginasa, Dexametasona, Fluconazol y Cloxacilina. Cabe mencionar el caso de un paciente afectado por una diabetes, al parecer provocada por Prednisona, la cual por tratarse de un paciente que estaba recibiendo esta droga como parte de su quimioterapia, no le fue suspendida, sin embargo, fue tratada con insulina y monitoreo diario de los niveles de glucosa hasta lograr su estabilización.

En relación a los **efectos respiratorios**, a este nivel la manifestación clínica que se vio con mayor frecuencia fue la disnea, asociada a amoxicilina, ceftriaxona y en dos oportunidades a L-asparaginasa, casos que fueron tratados con hidrocortisona y clorfenamina endovenosa, oxigenoterapia y suspensión del fármaco sospechoso. En los casos por L-asparaginasa, además se

indicó el cambio por PEG-Asparaginasa, dejándose constancia de la RAM, en la ficha clínica del paciente.

Cabe destacar que dentro de los pacientes que presentaron toxicidad respiratoria, se encuentra un caso de neumonitis por bleomicina, siendo ésta la reacción adversa más grave asociada a este fármaco.

Los **efectos cardiovasculares** estuvieron principalmente asociados a taquicardia y cianosis, posteriores a quimioterapia con L –Asparaginasa,, en 4 de estos casos se realizó el cambio por PEG-Asparaginasa en los ciclos posteriores; en otros las medidas preventivas fueron la premedicación con 200 mg Hidrocortisona e.v. y ½ amp Clorfenaina e.v., además de disminuir la velocidad de infusión de la droga en cuestión.

Finalmente, los **efectos hematológicos** se vieron preferentemente en pacientes que recibían quimioterapia con L-Asparaginasa, quienes presentaron disminución importante en sus niveles de fibrinógeno, con consecuente riesgo hemorrágico. Estos pacientes presentaron valores que oscilaban los 53mg/dl, lo que es considerable si pensamos que el valor de referencia es 150-400 mg/dl. El manejo de estas sospechas, fue con monitoreo hematológico con exámenes de coagulación y administración endovenosa de Fitomenadiona (Konakion).

#### 6.4.12 Medicamentos con Mayor Frecuencia Sospechas de RAM

**Tabla N°9: Fármacos involucrados en mayor número de RAM**

<i>Fármacos sospechosos</i>	<i>N° de sospechas de RAM</i>
L-asparaginasa	9
Ceftriaxona	4
Vincristina, Dacarbacina, Amoxicilina	3
5'Fluoruracilo, Bleomicina, Cisplatino, Vancomicina, Cloxacilina, Rifampicina, Clindamicina, Cotrimoxazol, Isoniacida	2

La Tabla N°9 hace referencia de los fármacos que estuvieron involucrados en mayor número de sospechas de RAM, es así como, **L-Asparaginasa** fue asociada a **9** casos de RAM, Ceftriaxona a 4 casos, Vincristina, Dacarbacina y Amoxicilina en 3 casos y por último 5'Fluoruracilo, Bleomicina, Cisplatino, Vancomicina, Cloxacilina, Rifampicina, Clindamicina, Cotrimoxazol e Isoniacida estuvieron asociados a 2 casos de RAM cada uno.

La L-Asparaginasa es una enzima que degrada el aminoácido asparagina, el cual es necesario para el mantenimiento y el crecimiento celular. En varios casos de leucemia, en contraste con las células normales, las células leucémicas son incapaces de producir su propia asparagina y deben

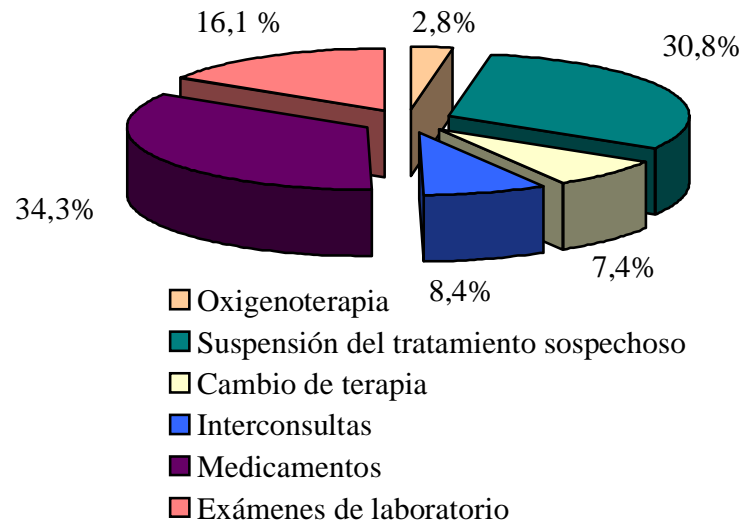
de tomarla de recursos externos. Al depletar la asparagina libre en el cuerpo, este tratamiento resulta en una depleción de células cancerosas mientras que las normales parecen ser conservadas. Sin embargo, como toda terapia farmacológica, tiene un potencial riesgo de producir reacciones adversas entre las que se conocen, variación en los niveles de distintos componentes sanguíneos, como hipofibrinogenemia, hiperglicemia, hipercalemia, hipertrigliceridemia y aumento de transaminasas entre otras. Además de reacciones alérgicas como, erupciones, urticarias, artralgia, distrés respiratorio, anafilaxia aguda, hipertermia. En algunos casos somnolencia, fatiga, depresión, coma, confusión, agitación, alucinaciones. Raramente náuseas vómitos, escalofríos y fiebre. (Drugdex drug evaluations, BC Cancer Agency)

#### **6.4.13 Descripción de las acciones desarrolladas en el manejo de las RAM**

Las acciones desarrolladas, en las 65 sospechas de RAM notificadas, fueron ejecutadas bajo el criterio médico que evaluó el uso de los medicamentos involucrados. Como se observa en el Gráfico N°8, en 49 (34,3%) pacientes se empleó un tratamiento farmacológico para asistir la RAM, 44 (30,8%) casos en que se suspendió el fármaco sospechoso, en 23 (16,1%) pacientes se realizaron exámenes de laboratorio pertinentes al caso, 12 (8,4%) pacientes recibieron interconsulta con un especialista, en 11 (7,7%) casos se recurrió a un cambio de terapia farmacológica y en 4 (2,8%) pacientes se recurrió a oxigenoterapia. Cabe destacar que en 4 pacientes no fue posible realizar el seguimiento descrito.



**Gráfico N°8: Acciones desarrolladas en el manejo de las sospechas de RAM notificadas durante el estudio**



Respecto al manejo de las RAM a través de terapia farmacológica, principalmente se administraron antihistamínicos (clorfenamina), corticoides (hidrocortisona, prednisona, betametasona) y en menor grado ranitidina dependiendo del caso. Lo anterior concuerda con los resultados, puesto que las RAM de mayor frecuencia fueron dermatológicas y gastrointestinales.

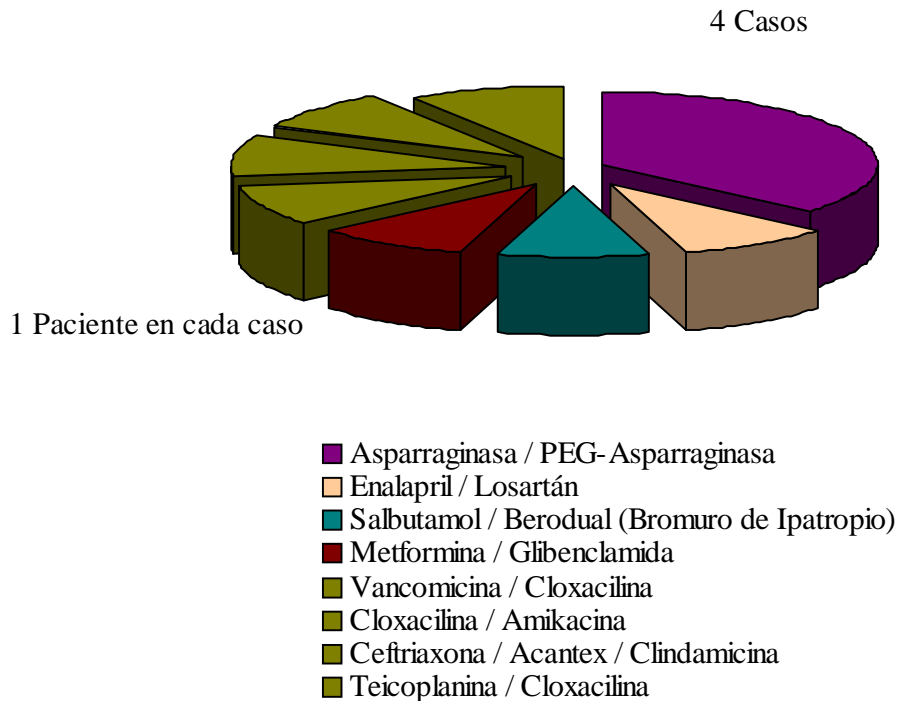
La suspensión del tratamiento farmacológico sospechoso, fue una medida efectuada en un importante número de casos (44 / 30,8%), cabe considerar que dicha medida, en el caso de pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica, podría influir de manera notable en los resultados terapéuticos, puesto que dichos tratamientos se rigen según protocolos que establecen la administración continua del fármaco, por un determinado número de días, que de ser interrumpida, podría influir por ejemplo en los niveles plasmáticos de la droga, y por ende en su efecto farmacológico.

No obstante, en 17 (27,9%) pacientes no se suspendió terapia, dado la relevancia terapéutica, beneficio del medicamento y estado clínico del paciente. Sin embargo se tomaron medidas tales como: premedicación en posteriores administraciones (por ejemplo, administración de Clorfenamina o Hidrocortisona previo al fármaco en cuestión, a modo de prevenir una reacción alérgica), cambio de dosis o variación en la velocidad de infusión del medicamento, monitoreo con exámenes de laboratorio (hemogramas, glicemia, perfil bioquímico, etc), cambio de laboratorio fabricante del medicamento, no readministración, y en varios casos, advertencia en la ficha clínica de que el paciente presentó una RAM a tal medicamento.

Los exámenes de laboratorio, permitieron detectar, confirmar y seguir la evolución de las sospechas de RAM, entre los más recurrentes se encuentran perfil bioquímico, hemograma, examen de coagulación, GOT/GPT (transaminasas hepáticas), glicemia y en algunos casos EDA (endoscopia digestiva alta).

En algunos pacientes entre las medidas realizadas, se solicitó interconsulta con especialista, dichos pacientes dependiendo del caso, fueron evaluados por un dermatólogo o gastroenterólogo. La oxigenoterapia fue necesaria en cuatro casos, siendo dos de ellos graves, disnea progresiva por L-Asparaginasa en un paciente de 7 años y un paciente adulto que desarrolló neumonitis por bleomicina, el cual estuvo en manejo con oxígeno durante 10 días.

**Gráfico N°9: Cambio de terapia farmacológica, como método empleado en el manejo de sospechas de RAM**



En 11 pacientes la medida efectuada en el manejo de la RAM fue cambio en la terapia farmacológica. Es así como en el Gráfico N°10 se observa que en 4 casos el cambio considerado fue Asparaginasa por PEG-Asparaginasa, y de los restantes, 4 cambios consideraron fármacos antibióticos. Cabe considerar que en 10 casos la medida efectuada fue favorable, lográndose la recuperación del paciente.

La PEG-L-asparaginasa representa una forma alternativa de la L-asparaginasa en la que la enzima *E.coli* está modificada por el adjunto covalente glicol polietileno. La PEG-L-asparaginasa tiene una vida media sérica mucho más prolongada que la L-asparaginasa, lo cual le permite propiciar una reducción de la asparagina con una administración menos frecuente. (Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, et al. 2002). Una dosis única intramuscular de PEG-L-asparaginasa administrada

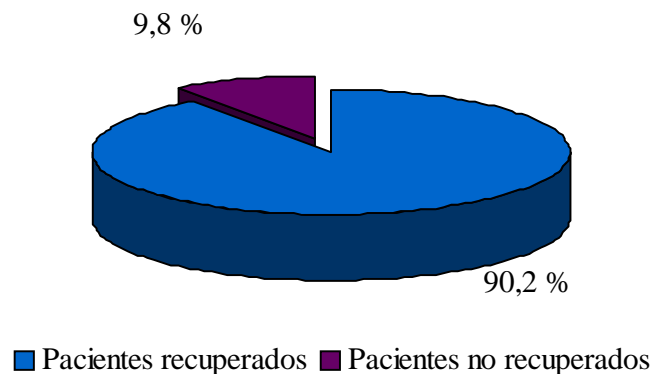
conjuntamente con vincristina y prednisona, parece tener una actividad y toxicidad similar cuando se administró, a la de 9 dosis de L-asparaginasa intramuscular (tres veces a la semana por tres semanas). (Avramis V., Sencer S., Periclou A., et al. 2002). Lo anterior demuestra la razón por la cual se escoge este fármaco como alternativa terapéutica, en pacientes que presentan RAM por L asparaginasa. Sin embargo se debe considerar que este cambio involucra un costo económico mayor en la terapia, además del riesgo inminente de que el paciente presente de igual manera una reacción adversa al fármaco.

**Tabla N°10: Días de duración de las sospechas de RAM notificadas**

<i>Rango de días</i>	<i>N° de casos</i>	<i>%</i>
1 - 5	41	67,2
6 - 10	13	21,3
11 - 30	3	4,9
Desconocido	4	6,6
<b><i>Total</i></b>	<b><i>61</i></b>	<b><i>100</i></b>

En la Tabla N°10 se observa que en 41(67,2 %) pacientes la duración de la RAM fue entre 1 – 5 días, en 13 (21,3%) casos 6 – 10 días y en 4 (6,6%) pacientes este dato es desconocido. Por último cabe señalar que en 3 (4,9 %) casos la duración de la RAM contempló entre 11-30 días de recuperación, lo cual sin dudas implicó un mayor costo tanto en la calidad de vida del paciente, como económico para el hospital.

**Gráfico N°10: Recuperación de los pacientes después del manejo de las sospechas de RAM**



Considerando los 61 casos en que se realizó seguimiento clínico, en el Gráfico N°10 se observa que 55 (90,2%) pacientes se recuperaron satisfactoriamente, después del manejo de la RAM. No obstante 6 (9,8%) pacientes no obtuvieron recuperación, tratándose de casos en que se recurrió a todos los recursos sanitarios considerados pertinentes, sin embargo a pesar de los esfuerzos, estos pacientes fueron dados de alta sin encontrarse completamente recuperados, encontrándose dentro de este grupo un desenlace fatal.

**Tabla N°11: Readministración del fármaco sospechoso de haber causado la RAM en los 61 casos de seguimiento clínico**

<i>Readministración del fármaco sospechoso</i>	<i>N° de casos</i>	<i>%</i>
No	32	52,5
Si	18	21,3
Si, con premedicación	9	14,7
Desconocido	2	6,6
<b><i>Total</i></b>	<b><i>61</i></b>	<b><i>100</i></b>

Según lo expuesto en la Tabla N°11 en 32 (52,5%) pacientes no se readministró el fármaco sospechoso, y en 27 (44,2%) casos hubo readministración, sin embargo, de éstos 9 (14,7%) correspondieron a pacientes que previo a la administración del fármaco sospechoso, fueron premedicados, lo que demuestra la atención prestada por parte del equipo médico en prevenir RAM, lo cual es uno de los objetivos importantes que persigue la farmacovigilancia.

## 6.5 DESCRIPCIÓN DE LOS COSTOS DIRECTOS INVOLUCRADOS EN EL MANEJO DE LAS RAM

Considerando una evaluación de 61 pacientes, el costo total involucrado en el manejo de las sospechas de RAM en el período de estudio, fue de \$ 2.728.015,78 detectándose un costo mínimo de \$ 45,8 y uno máximo de \$ 833.273,8. Sin embargo hubo algunos casos en que no hubo costo económico involucrado, puesto que el manejo implicó la suspensión del fármaco sospechoso o cambio de la terapia farmacológica.

**Tabla N°12: Costo de los recursos sanitarios empleados en el manejo de las sospechas de RAM**

<i>Tipo de costo</i>	<i>Valor total</i>	<i>%</i>
Medicamentos	325.985	12
Exámenes de laboratorio	531.720	19,5
Interconsulta	69.310	2,5
Hospitalización	1.666.000	61,1
Oxigenoterapia	135.000	4,9
<b>Total</b>	<b>2.728.015</b>	<b>100</b>

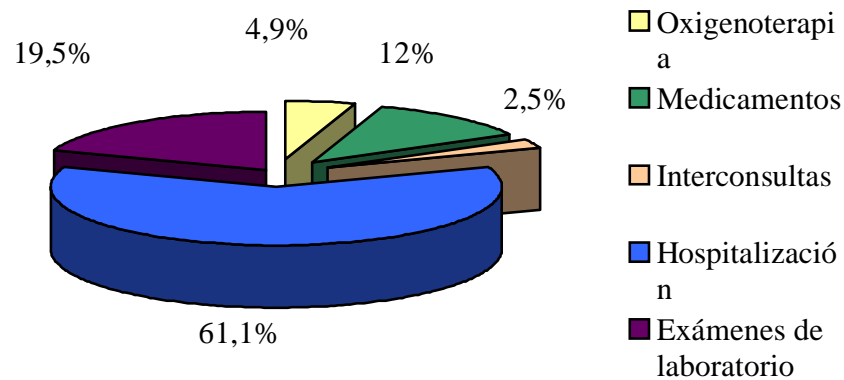
En cuanto al consumo específico de los recursos sanitarios empleados, como se describe en la Tabla N°12, se puede afirmar que el mayor costo recayó en la hospitalización de pacientes, con un valor de \$1.666.000, seguido del gasto en exámenes de laboratorio, que implicaron un costo de \$531.720. Los medicamentos empleados en asistir las RAM incluyeron un costo de \$325.985, en los casos en que fue necesario recurrir a la oxigenoterapia el costo involucrado fue de \$135.000. Finalmente \$69.310, fue el costo consumido en casos en que los pacientes fueron derivados a interconsulta con un especialista.

Cabe destacar que en el costo de hospitalización, se consideró el día cama sólo en aquellos pacientes que fueron hospitalizados a causa de una reacción adversa, y no aquellos que la presentaron durante su estadía hospitalaria, aunque en muchos de estos casos la RAM fue motivo de prolongación de ésta, sin embargo tal variable no fue cuantificada. De haber sido así probablemente las cifras serían aún mayores.

Al analizar los componentes del costo en recursos sanitarios, en el Gráfico N°11, se observa que el 61,1% de ellos estaban relacionados con la hospitalización, el 19,5 % en exámenes de laboratorio, el 12% en medicamentos, el 4,9 % del costo total correspondió a oxigenoterapia, y finalmente el 2,5% a interconsultas con especialistas.



**Gráfico N°11: Componentes del costo en recursos sanitarios empleados en el manejo de las RAM**



En cuanto a como afecta la edad en el costo del manejo de las RAM, en la Tabla N°13 se observa que el grupo etáreo que implicó un mayor costo fue el de pacientes adultos mayores (> 65 años) \$1.227.538,44, seguido de los adultos (20-64 años) \$977.771,7. Finalmente en niños (0-10 años) se consideró un costo de \$388.371,25 y en adolescentes (11-19 años) \$134.334,44. No obstante, cabe resaltar que el grupo de pacientes que presentó el mayor número de notificaciones fueron los niños, sin embargo el mayor costo en el manejo recayó en adultos y adultos mayores. Lo anterior pudo deberse a que este grupo de pacientes tubo mayores complicaciones o bien tardó mas en recuperarse que los pacientes más jóvenes.

**Tabla N°13: Costos directos involucrados en el manejo de RAM, en relación con el grupo etáreo de los pacientes**

<i>Rango de edad</i>	<i>Valor total</i>	<i>Media</i>
Niños 0-10 años	388.371	17653.23
Adolescentes 11-19 años	134.334	26866.88
Adultos 20-64 años	977.771	57515.98
Adulto mayor > 65 años	1.227.538	87681.32
<b><i>Total</i></b>	<b><i>2.728.015</i></b>	<b><i>189717.41</i></b>

Sin duda las Reacciones Adversas a Medicamentos, además de involucrar un costo económico, implican un costo sanitario para el paciente, puesto que su calidad de vida se ve afectada, ya que a veces, además de verse interrumpida la terapia farmacológica, se debe añadir un tratamiento adicional para el manejo de las RAM. A lo anterior se suma el costo social que implica el ausentismo laboral o académico, si consideramos que en muchos casos las RAM prolongan la estadía hospitalaria, o son motivo de ésta.

## **6.6 DISEÑO DE UNA GUÍA INFORMATIVA PARA EL FUNCIONAMIENTO DE UN PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA EN EL HOSPITAL.**

Con el fin de cumplir con uno de los objetivos planteados en este trabajo, se confeccionó una Guía Informativa para el funcionamiento de un Programa de Farmacovigilancia en el Hospital, a objeto de proporcionar las guías prácticas e información necesaria para establecer un Programa de notificación de sospechas de RAM, en el Hospital Clínico Regional de Valdivia. Este manual contiene la ayuda sobre la manera de implementar dicha actividad, considerando aspectos tales como: que es la farmacovigilancia y sus objetivos, métodos de notificación, utilización del formulario amarillo, importancia y ventajas de la farmacovigilancia hospitalaria. (Anexo N°9).

## 7. CONCLUSIONES

La estadía del farmacéutico en los servicios clínicos, permite detectar y notificar un mayor número de RAM. Durante el periodo de estudio, se realizaron 89 notificaciones de sospechas de RAM, lo que demuestra resultados satisfactorios, considerando que el promedio de notificaciones desde el año 1999 al 2004 fue de 13,8 casos, lo que corresponde a un aumento del 84,8%.

De las 65 sospechas de RAM caracterizadas, a través del seguimiento clínico, se describe que adultos y niños fueron los que presentaron mayor número de sospechas de RAM, con 21 (32,3%) y 23 (35,3%) casos respectivamente, predominando los pacientes de sexo masculino con 36 (55,4%) casos. Las RAM dermatológicas fueron las más frecuentes (30 casos), con predominio de rash eritematoso, en concordancia con lo descrito en la literatura.

La notificación espontánea o voluntaria, resultó ser la principal metodología para el reporte de RAM, siendo los servicios clínicos que presentaron mayor frecuencia de notificaciones, Medicina 30 (46,2%) y Segunda infancia 21(32,3%).

En relación a la gravedad de las RAM, las que presentaron mayor frecuencia fueron las moderadas con 48 casos (62,3%). Sin embargo, cabe destacar que un paciente (1,3%) presentó una RAM de carácter letal.

Se registró un total de 50 fármacos sospechosos, pertenecientes a 20 grupos terapéuticos diferentes, de éstos los antineoplásicos fueron los más notificados con 25 (32,1%) casos, seguido

de los antibióticos en 24 (30,8%). La L-asparaginasa fue el fármaco más asociado a RAM, considerándose en 9 sospechas, posteriormente la Ceftriaxona en 4 casos.

Referente al manejo de las RAM, el empleo de un tratamiento farmacológico (34,3%) y la suspensión del fármaco sospechoso (30,8%), fueron las acciones más desarrolladas. A diferencia del cambio de terapia, medida ejecutada en sólo 11 (7,7%) casos.

Este trabajo logró cuantificar los costos directos implicados en el manejo de RAM, en pacientes que las presentaron y fueron notificadas en los servicios de Medicina, Pediatría y Oncología del HCRV, los cuales resumen un total de \$ 2.728.015,78. El grupo etáreo que implicó un mayor costo en el manejo de RAM fueron los pacientes adultos mayores (> 65 años) \$1.227.538,44, seguido de los adultos (20-64 años) \$977.771,7. De lo anterior se concluye que la aparición de RAM en los pacientes que siguen algún tratamiento medicamentoso, encarece los costos de éste.

El medio Hospitalario es un buen lugar para realizar Farmacovigilancia, puesto que permite obtener un seguimiento continuo de los pacientes, siendo posible el acceso a fichas clínicas como también a médicos y personal tratante, lo cual facilita la notificación.

Este trabajo nos demuestra la importancia de integrar al Químico Farmacéutico al equipo de Salud a través de su presencia en los servicios clínicos, ya que permite aumentar la sensibilización hacia los profesionales de la necesidad de reconocer y notificar las RAM, comparado con lo que ocurrido en el hospital, sin la presencia de un Químico Farmacéutico dedicado exclusivamente a esta actividad.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- § Ajayi F.O., Perry J. (2000) “Adverse drug reactions: a review of relevant factors”. *J Clin Pharmacology*. 40, 1093-1101.
- § Arancibia A., Cid E., Domecq C., Paulos C., Pezzani M., Pinilla E., Rojas M., Ruiz I., Vargas M. (1998) “Fundamentos de Farmacia clínica”. Facultad de ciencias químicas y farmacéuticas, Universidad de Chile, capítulo Reacciones adversas a medicamentos, 309-328.
- § Aronson J.K., Ferner R.E. (2003) “Joining the Do TS : new approach to classifying adverse drug reactions”. *BMJ* 327, 1222-1225.
- § Asselin B.L., Whitin J.C., Coppola D.J., *et al.* (2002): “Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations”. *J Clin Oncol* 11 (9): 1780-6.
- § Avramis V.I., Sencer S., Periclou A.P., *et al.* (2002): “A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study”. *Blood* 99 (6): 1986-94.
- § Bagheri, H., Frelezeau, F., Montastruc, J.L. (2000) “Adverse affects of locally applied drugs” *Therapie* JAN-Feb; 55 (1): 211-219.
- § Bardán B., Rodríguez I., López V., Fernández E., Freire A. (2000) “Implantación y seguimiento de un programa de farmacovigilancia: validación del método de trabajo”. Servicio de Farmacia Hospital Arquitecto Marcide. Coruña, España.
- § Backstrom M., Mjorndal T. (2002) “Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses”. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 11, 647-650.

- § BC Cancer Agency. Care & Research. An Agency of the Provincial Health Services Authority. (Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/default.htm> Consultado el: 26 de Octubre de 2005).
- § Bécares, J., Pérez, F., García, B., De juana, P., Bermejo, T., González, M. (2000) “Síndrome de hombre rojo por vancomicina en el lactante : descripción de un caso”. Servicio de Farmacia, Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Madrid.
- § Bégaud B., Martin K., Fourrier A., Haramburu F. (1994) “Does age increase the risk of adverse drug reactions?”. *BJ Clinic Pharmacology*. 32,675-682.
- § Bruce A., Ryan D., (2003) “Quimioterapia de Enfermedades Antineoplásicas. Fármacos Antineoplásicos”. En: Hardman J., Limbird L., editores. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 10 ed., Mc Graw-Hill Interamericana, 1405-1462.
- § Bruneau, S., Bruhat, C., Lagarce, L., Laine-Cessac, P. (2000) “Retrospective study of adverse drug reactions in the elderly: experience of regional center for pharmacovigilance”. *Therapie* Nov-Dec; 56 (6): 785-791.
- § Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF) – Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). (2005) “Instructivo para completar la ficha sobre notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)”.
- § Chutka R., Takahashi P., Hoel R. (2004) “Inappropriate medications for elderly patients” *Mayo Clin Proc*. 79, 122-139.
- § De Abajo F., Montero D. (2000) “Farmacovigilancia I: Origen, fines y estrategias”. División de farmacoepidemiología y farmacovigilancia, Agencia Española del medicamento. Curso sobre el control de calidad de medicamentos y farmacovigilancia. Santa Cruz de la Sierra – Bolivia.

- § De Abajo F., Montero D., Madurga M., Palop R. (2000) “Análisis y gestión de riesgos en farmacovigilancia”. División de farmacoepidemiología y farmacovigilancia, subdirección general de seguridad de medicamentos, Agencia Española del medicamento. Capítulo 11.
- § Doucet J., Jego A., Noel D. (2002) “Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly”. *Clin Drug Invest.* 22, 385-392.
- § Errecalde, M. F.; Prieto, M.; Aguirre, C.;Ayani, I.; Rodríguez –Sasiain, J.M. (1993) “Participación de los Farmacéuticos de hospital en la monitorización de reacciones adversas a medicamentos”. Servicio de Farmacia, Hospital de Galdakao. Galdakao. Vizcaya. País Vasco.
- § Figueras A., Napchan B., Bergsten-Mendes G. (2002) “Farmacovigilancia Acción y Reacción”. Sao Paulo, Brasil.
- § Florez J. (1997) “Farmacología Humana”. Tercera edición, editorial Masson, capítulo 9, 155-164.
- § Gad S.C. (2002) “Postmarketing Safety evaluation : monitoring, assessing, and reporting of adverse drug responses (ADRs)”. *Drug Safety Evaluation* 831-861.
- § Goldwater S.H. (1986) “Potential for Cost Saving Through Adverse Drug Reaction Monitoring”. *Hosp Pharm.* 21, 925-929.
- § González G. (2004) “Fundamentos de farmacia clínica y atención farmacéutica”. 1º edición, capítulo 9, 249 - 265.
- § Gruchalla R.S. (2000) “Clinical assessment of drug-induced disease”. *The Lancet* 356, 1505-1511.

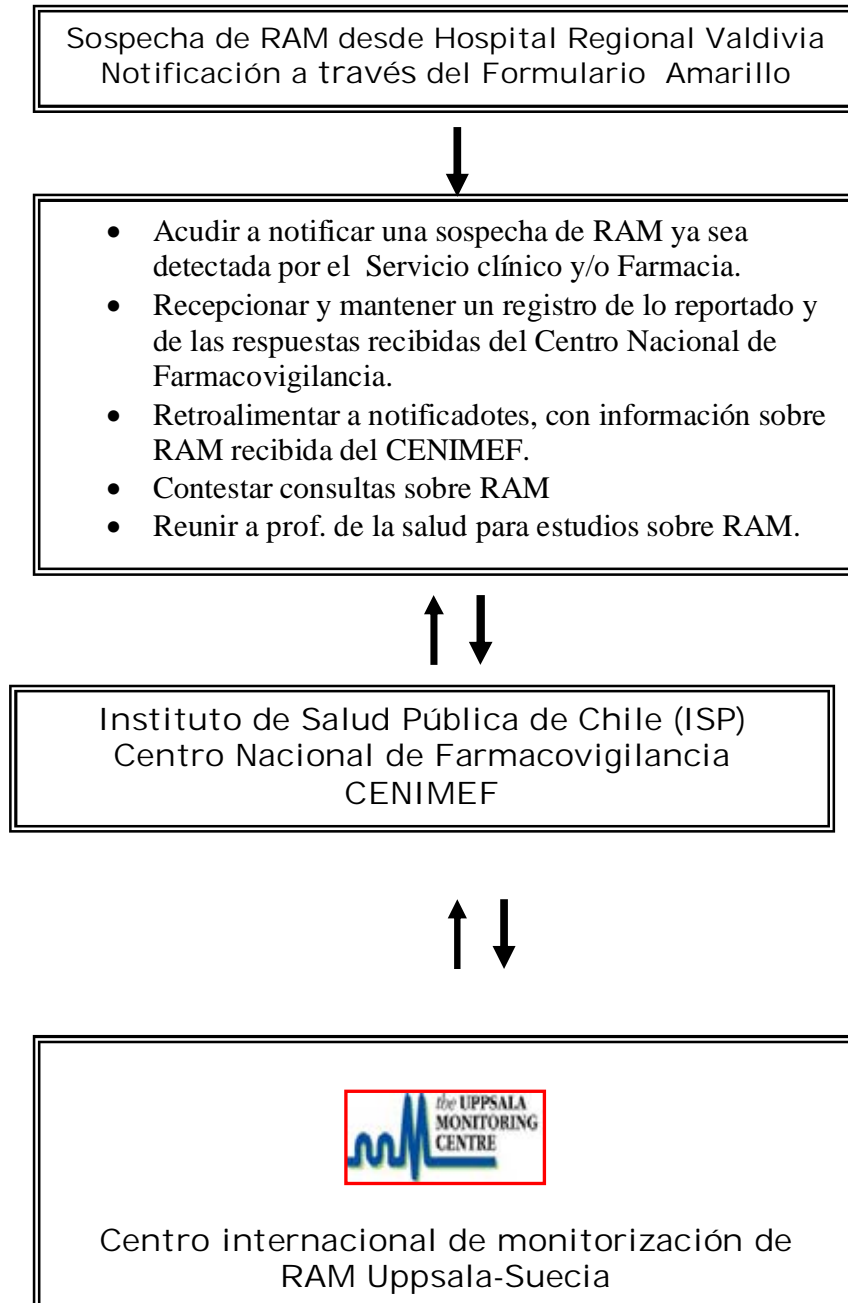


- § Hall P., Kuhn J. (1997) “Náusea y vómito. En: Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Temprano y Avanzado”. Oncología Clínica. Primera Edición. Editorial El Manual Moderno. México.
- § Instituto Catalán de Farmacología. (1999) “Efectos indeseados: un coste no sólo económico”. *Butlletí groc*; 12 (1): 4-6.
- § Jones T.A., Como J.A. (2003) “Assessment of medication errors that involved drug allergies at a University Hospital”. *Pharmacotherapy* 23.
- § Knowles S.R., Uetrecht J., Shear N.H. (2000) “Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes”. *The Lancet* 356, 1587-1591.
- § Mann R.D., Andrews E.B. (2002) “Pharmacovigilance”. Capítulo 7, 77-95.
- § Meyer U.A. (2000) “Pharmacogenetics and adverse drug reactions”. *The Lancet* 356, 1667-1671.
- § Mjorndal T., Boman M.D. (2002) “Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine”. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 11, 65-72.
- § Naranjo C.A., Busto U.E., Souich P. (1991) “Métodos en farmacología clínica”. Patrocinado por OPS capítulo 14, 330-350.
- § Laporte JR, Tognoni G. (2001) “La evaluación de los efectos de los medicamentos”. En: Laporte JR, ed. Principios básicos de la investigación clínica. Barcelona : Ediciones AstraZeneca, 1- 19.
- § Lazarou J., Pomeranz B., Correy P. (1998) “Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies”. *Journal of the Medical Association, JAMA* Vol 279, 1200-1205.

- § Onder G., Pedone C., Landi F. (2002) “Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from Italian Group of Pharmacoepidemiology in the elderly”. *JAGS* 50, 1962-1968.
- § Peters J. (1997) “Toxicidad Pulmonar. En: Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Temprano y Avanzado”. Oncología Clínica. Primera Edición. Editorial El Manual Moderno. México.
- § Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos (2004) “La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos”.
- § Routledge P.A., O’ Mahony M.S., Woodhouse K.W. (2003) “Adverse drug reactions in elderly patients”. *J Clinic Pharmacology*. 57, 121-126.
- § Ruiz Caldes MJ., Magraner Gil J., Tordera Baviera M., Aznar Prats J., Pérez Jiménez M. (2000) “Farmacovigilancia: Importancia del Farmacéutico de Hospital”. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.
- § the Uppsala Monitoring Centre, OMS. (2002) “The importance of pharmacovigilance”, Safety monitoring of medicinal products. (<http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/a75646.pdf>)
- § the Uppsala Monitoring Centre, OMS. (2001) “Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos”, Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. ([www.who-umc.org/graphics/4808.pdf](http://www.who-umc.org/graphics/4808.pdf))
- § Vervloet D., Durham S. (1998) “Adverse reactions to drugs: ABC of allergies”. *BMJ* 316, 1511-1514.

# Anexos


## Anexo N° 1: FLUJO DE LAS NOTIFICACIONES DE RAM



## Anexo N° 2: FORMULARIO AMARILLO DE NOTIFICACIÓN

NOMBRE DEL PACIENTE		N° DE FICHA	EDAD	SEXO		PESO	TALLA
				<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> F		
FECHA DE INICIO RAM <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>							
DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluidos datos de Laboratorio):							
FARMACO(S) SOSPECHOSO(S)		DOSIS DIARIA Y VIA DE ADMINISTRACION	FECHA INICIO		TERMINO	RAZON DE USO	
FARMACOS CONCOMITANTES							
TRATAMIENTO (DE LA REACCIÓN ADVERSA):							
RESULTADO:							
RECUPERADO <input type="checkbox"/>		DESCONOCIDO <input type="checkbox"/>		FATAL <input type="checkbox"/>			
NO RECUPERADO <input type="checkbox"/>		EN EVOLUCION <input type="checkbox"/>		FECHA MUERTE <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
SECUELAS: SI: <input type="checkbox"/> NO: <input type="checkbox"/>							
DESCRIBIR:							
COMENTARIOS (EJ.: ANTECEDENTES CLINICOS RELEVANTES, ALERGIAS, EXPOSICION PREVIA A ESTE FARMACO Y EVOLUCION)							
INFORMADO POR:							
MEDICO <input type="checkbox"/>		QUIMICO FARMACEUTICO <input type="checkbox"/>		ENFERMERA <input type="checkbox"/>		OTRO PROF. <input type="checkbox"/>	
NOMBRE:				TELEFONO:			
DIRECCION:				FAX:			
FIRMA:				FECHA:			
ESTABLECIMIENTO:							

## Anexo N° 3: FOLLETO INFORMATIVO


**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**  
**CENTRO NACIONAL DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS Y FARMACOVIGILANCIA**  
**CENIMEF FAX 2298760**

**NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)**  
(INTELA LA IDENTIDAD DEL INFORMANTE, DEL PACIENTE E INSTITUCION SON CONFIDENCIALES)

NOMBRE DEL PACIENTE	N° DE FICHA	EDAD	SEXO	PESO	TALLA
			<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		

FECHA DE INICIO RAM

DESCRIPCION DE LA REACCION ADVERSA (Incluídos datos de Laboratorio):

FARMACOSO SUSPECTADO	DOSIS DIARIA Y VIA DE ADMINISTRACION	FECHA		RAZON DE USO
		INICIO	TERMINO	

FARMACOS CONCURRENTES


TRATAMIENTO DE LA REACCION ADVERSA:

RESULTADO:

RECUPERADO <input type="checkbox"/>	DESCONOCIDO <input type="checkbox"/>	FATAL <input type="checkbox"/>
NO RECUPERADO <input type="checkbox"/>	EN EVOLUCION <input type="checkbox"/>	FECHA MUERTE <input type="text"/>

SEÑALES: M  N

DESCRIBE:

COMENTARIOS (EJ: ANTECEDENTES CLINICOS RELEVANTES, ALERGIAS, EXPOSICION PREVIA A ESTE FARMACO Y EVOLUCION):

INFORMADO POR: MEDICO  QUIMICO FARMACEUTICO  ENFERMERA  OTRO PROF.

NOMBRE: \_\_\_\_\_ TELEFONO: \_\_\_\_\_

DIRECCION: \_\_\_\_\_ FAX: \_\_\_\_\_

FIRMA: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

ESTABLECIMIENTO: \_\_\_\_\_

Elaborado :Claudia Caro O. Int. de Química y Farmacia

SERVICIO DE SALUD  
HOSPITAL CLÍNICO REGIONAL VALDIVIA  
SERVICIO DE FARMACIA

UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE  
FACULTAD DE CIENCIAS  
INSTITUTO DE FARMACIA  
ESCUELA DE QUIMICA Y FARMACIA



**Instituto de Salud Pública de Chile**  
**Programa de Farmacovigilancia**  
*Centro Nacional de Información de Medicamentos y*  
*Farmacovigilancia*  
**CENIMEF**



*Aunque no siempre es posible prevenir las reacciones  
adversas a medicamentos, el estar alerta a su aparición  
puede llevar a una detección temprana de éstas*

## ¿QUÉ ES LA FARMACOVIGILANCIA?

Es una actividad de salud pública destinada a la recolección, registro y evaluación de los efectos adversos de medicamentos.

Se entiende por reacción adversa a medicamentos (RAM) "cualquier respuesta nociva y no intencionada al uso de un medicamento que ocurre a dosis normalmente administradas en seres humanos con fines de diagnóstico, profilaxis, tratamiento o modificación de una función fisiológica".

### ¿POR QUÉ SE REALIZA?

- Porque la autoridad sanitaria, es responsable de proteger la salud de los chilenos, debe estar alerta, conocer los factores de riesgo y entregar información sobre cómo utilizar los medicamentos en forma segura y efectiva.
- Porque los profesionales de la salud deben conocer los efectos de los medicamentos que prescriben, dispensan y administran.
- Porque es importante tener un conocimiento de las RAM que se producen a nivel regional y nacional.

### ¿QUÉ VENTAJAS OFRECE EL MEDIO HOSPITALARIO?

- Obtener información más completa sobre los pacientes, los medicamentos administrados y los efectos que en ellos producen.
- Hacer un seguimiento continuo a los pacientes, conversar con ellos y con los profesionales que los atienden, con el objetivo de observar su evolución clínica.
- Identificar población de alto riesgo.
- Permite un mejor reporte y análisis de las RAM.

## ¿QUÉ REPORTAR, QUIÉNES Y CÓMO?

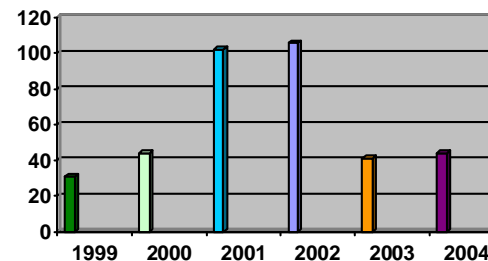
- Todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en particular.
- Todos los profesionales de la salud: Médicos, Químico-farmacéuticos, Enfermeras, Odontólogos, Matronas...
- Completar el FORMULARIO AMARILLO (ver al reverso), del Programa Nacional y enviarlo a la Unidad de Farmacia llamando al teléfono 297318 o 297313.

### SITUACIONES EN LAS QUE NO SE DEBE DEJAR DE REPORTAR

- Efecto adverso no conocido
- Efecto adverso grave (muerte, incapacidad física, malformación congénita, prolongación hospitalización)
- Aumento en la frecuencia de un efecto adverso ya conocido
- Efectos observados en medicamentos recientemente introducidos al mercado.

### Y EN EL HOSPITAL REGIONAL VADIVIA.....

Desde 1999, ha notificado voluntariamente un total de 368 sospechas de RAM. ( N° RAM NOTIFICADAS / AÑO).



## Anexo N° 4: PANTALLA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS

**DESPACHO A PACIENTES HOSPITALIZADOS (POR RECETA INDI... X**

Leer Despachar Anular Receta Imprimir Cancelar

Bodega R1 BODEGA REGIONAL Copiar ultima Receta del Paciente

**Identificación de la Receta**  
 RECETA  -  ESTUPEFACIENTE O SICOTRÓPICO ? **No** ▾

**Descripción de la Receta**

Fecha Receta Fecha Despacho N° D.T. Ficha R.u.t. Paciente Nombre del Paciente  
     -

Prev. Servicio Nombre del Servicio Prof. Nombre del Profesional

Diagnóstico Descripción del Diagnóstico Cama Fecha Hosp. Alta ? PND A ? Impres. ?  
    **No** ▾ **No** ▾ **No** ▾

Artículo	Nombre del Artículo	PRESC Cantidad	RIF Uni	CIÓN V/Día	Día: Trat	Cantidad Solicitada	Cantidad Uni	Despacha	Cd





## Anexo N° 6: "FORMULARIO DE SEGUIMIENTO"

**Formulario de seguimiento**

Nombre del paciente: .....

Antecedente de la RAM: .....

Medicamento (s) sospechoso(s): .....

Manejo farmacológico:

Medicamento	Dosis	Días de administración	Costo

Exámenes de laboratorio:

Examen	Numero de exámenes	Costo

Interconsulta (I.C.):

Especialidad	Numero de I.C.	Costo

Suspensión de terapia sospechosa: Si ..... No .....

Readministración de fármaco sospechoso: Si..... No..... Si c/premedicación....

Cambio de terapia:

Medicamento	Cambio

Fecha Inicio RAM: .... / ..... / .....

Fecha término RAM: ..... / ..... / .....





## Guía Informativa para el funcionamiento de un Programa de Farmacovigilancia en el Hospital Regional Valdivia



Esperamos que este material sea una significativa ayuda sobre la manera de organizar, iniciar y ejecutar actividades de farmacovigilancia.

## Índice

### Realizada por :

Claudia Caro Oyarzún  
Alumna tesista de Química y Farmacia  
Universidad Austral de Chile

Mónica Kyonen López  
Químico Farmacéutico  
Hospital Clínico Regional de Valdivia

### Agradecimientos a :

Dra. Q.F Cecilia Morgado (Jefe CENIMEF) y Dra.  
Q.F Ximena González, CENIMEF, Instituto de  
Salud Pública de Chile, por otorgarnos  
información sobre el funcionamiento de un  
programa de farmacovigilancia.

1. Introducción.....	1
1.1 Inicios del Programa de Farmacovigilancia en Chile y el mundo.....	2
1.2 ¿Por qué realizar farmacovigilancia?.....	3
1.3 Objetivos de la Farmacovigilancia .....	4
1.4 Métodos de detección .....	5
2. Organización de un sistema de notificación espontánea desde el Hospital.....	7
2.1 Flujo de las notificaciones de RAM.....	8
3. Formulario Amarillo .....	9
3.1 ¿Cómo utilizar el formulario de notificación? .....	10
4. ¿Qué notificar?.....	11
4.1 ¿Quiénes pueden notificar?.....	11
4.2 Para solicitar el envío del formulario.....	11
4.3 Situaciones en las que no se debe dejar de reportar.....	12
5. Farmacovigilancia Hospitalaria.....	12
5.1 Farmacovigilancia en el Hospital Clínico Regional de Valdivia .....	12
5.1.1 Acciones ejecutadas en el HCRV referente al programa .....	14
6. Proyecciones .....	16
7. Glosario de términos .....	17
8. Puntos de contacto .....	20
9. Bibliografía .....	21

## 1. Introducción

La historia de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), comenzó desde los tiempos en que los seres humanos usaron por primera vez sustancias como medicinas y constituyen un tema de preocupación, marcado por un hecho histórico que ocurriera hacia el año 1960, el desastre de la Talidomida en Alemania, que causó malformaciones congénitas en hijos de mujeres tratadas con este fármaco durante el primer trimestre de embarazo (4,8). Este ha sido quizá uno de los más importantes hechos que ha tenido consecuencias positivas relacionadas con el estudio y prevención de los efectos adversos de los medicamentos basados en los conceptos beneficio /riesgo, beneficio/ costo y eficacia de los medicamentos. Actualmente las RAM conforman un problema de salud pública de gran magnitud. Según estudios hospitalarios ponen de manifiesto la frecuencia entre el 3-6% de de los ingresos al hospital y entre los pacientes hospitalizados un 10 a 20 %, serían debidos a RAM. Además el 0,32% de los pacientes hospitalizados fallecen a consecuencia de ellas (3).

Con la recogida de datos de RAM, la Farmacovigilancia brinda aportes científicos contribuyendo a un uso óptimo de los medicamentos y a la prevención o reducción de la frecuencia y gravedad de los efectos adversos en el paciente.

Se ha diseñado este manual para proporcionar una guía práctica de información necesaria para establecer métodos de Farmacovigilancia, basado en la Notificación Voluntaria de Sospechas de RAM en el Hospital Clínico Regional de Valdivia.

### 1.1 Inicios del Programa de Farmacovigilancia en Chile y el mundo

En 1968, se inicia el Programa Internacional de Monitorización de Medicamentos por la OMS coordinado por el centro de monitorización en Uppsala, Suecia.

En 1996, Chile fue el 5º país latinoamericano aceptado en el programa de farmacovigilancia de la OMS.

El Programa Chileno de Farmacovigilancia se establece en el Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF), dependiente del Instituto de Salud Pública (ISP) del Ministerio de Salud.

## 1.2 ¿Por qué realizar farmacovigilancia?

- La información recolectada sobre medicamentos que llegan a comercializarse durante su fase de desarrollo es incompleta con referencia a sus posibles RAM.
- Los medicamentos son investigados en condiciones ideales que difieren de la práctica clínica y la duración de los ensayos es limitada, los pacientes son seleccionados y limitados en número.
- La información, a menudo, es incompleta o no se dispone sobre: reacciones adversas graves e infrecuentes, uso en grupos especiales (niños, ancianos o mujeres embarazadas), o respecto a interacciones farmacológicas.
- La farmacovigilancia es necesaria en cada país, ya que las RAMs y otros problemas relacionados con medicamentos (PRM) difieren entre países o regiones en la distribución y uso de los fármacos (indicaciones, uso, disponibilidad), la genética, dieta y tradiciones de la población, La calidad y composición de los productos farmacéuticos fabricados localmente (11).
- La Farmacovigilancia es necesaria para la prevención de riesgos de los medicamentos en los seres humanos

y evitar los costos económicos asociados a los efectos adversos no esperados.

## 1.3 Objetivos de la Farmacovigilancia

- ⊗ Detectar tempranamente las RAM e interacciones desconocidas o poco documentadas, especialmente aquellas relacionadas con fármacos de comercialización reciente.
- ⊗ Detectar aumentos en la frecuencia de RAM conocidas.
- ⊗ Identificar factores de riesgo y posibles mecanismos subyacentes de las RAM.
- ⊗ Prevenir en pacientes de ser afectados innecesariamente por fármacos de riesgo.
- ⊗ Estimar los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/ riesgo de los medicamentos y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de éstos.
- ⊗ Evaluar y comunicar los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.
- ⊗ Educar e informar al paciente en relación con el uso y seguridad de los medicamentos.
- ⊗ Fomentar la enseñanza y formación clínica en materia de farmacovigilancia y comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y la opinión pública.



#### 1.4. Métodos de Detección de RAM

La recolección y notificación de las RAMs se lleva a cabo mediante los siguientes *métodos de detección*: (1)

- ∅ Vigilancia intensiva prospectiva
- ∅ Notificación espontánea o voluntaria de casos de RAM.
- ∅ A través de las consultas del centro de información de medicamentos (CIM) de la Farmacia.
- ∅ Comunicación sobre RAM en la participación de la visita médica.
- ∅ Prescripciones alertantes
- ∅ Diagnósticos alertantes

*1.4.1 Vigilancia intensiva prospectiva* Se realiza mediante el seguimiento diario de todos los pacientes (de un determinado servicio, que reciben un determinado medicamento).El seguimiento debe ser realizado por profesionales igualmente entrenados, los cuales pueden llegar a vigilar unos 30-50 pacientes por día. Este método permite establecer la frecuencia con que ocurren las RAM, estudiar factores asociados a su desarrollo, caracterizarlas en forma completa y aplicar métodos para evaluar causalidad de ellas.

*1.4.2 Notificación voluntaria o espontánea* de las sospechas de RAMs, observadas en los servicios clínicos y avisadas por médicos, enfermeras, matronas u otro profesional de la salud, al Servicio de Farmacia.

*1.4.3 Prescripciones alertantes*, a partir de algunos perfiles farmacológicos de los pacientes hospitalizados los cuales podrían ser motivo de una RAM, entre ellos podemos mencionar: suspensión repentina de un medicamento, disminución brusca de una dosis, prescripción de un antihistamínico y/o corticoide, prescripción de un antidiarreico.

*3.2.4 Diagnósticos alertantes*, es decir diagnósticos, signos y/o síntomas susceptibles de ser un efecto indeseable producido por un medicamento, enunciados en la receta.

## 2. Organización de un sistema de notificación espontánea desde el Hospital.

Desde el año 1999, la notificación voluntaria de RAM funciona en el Hospital Regional Valdivia, como lo establece el Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF).

Se han pautado las siguientes actividades:

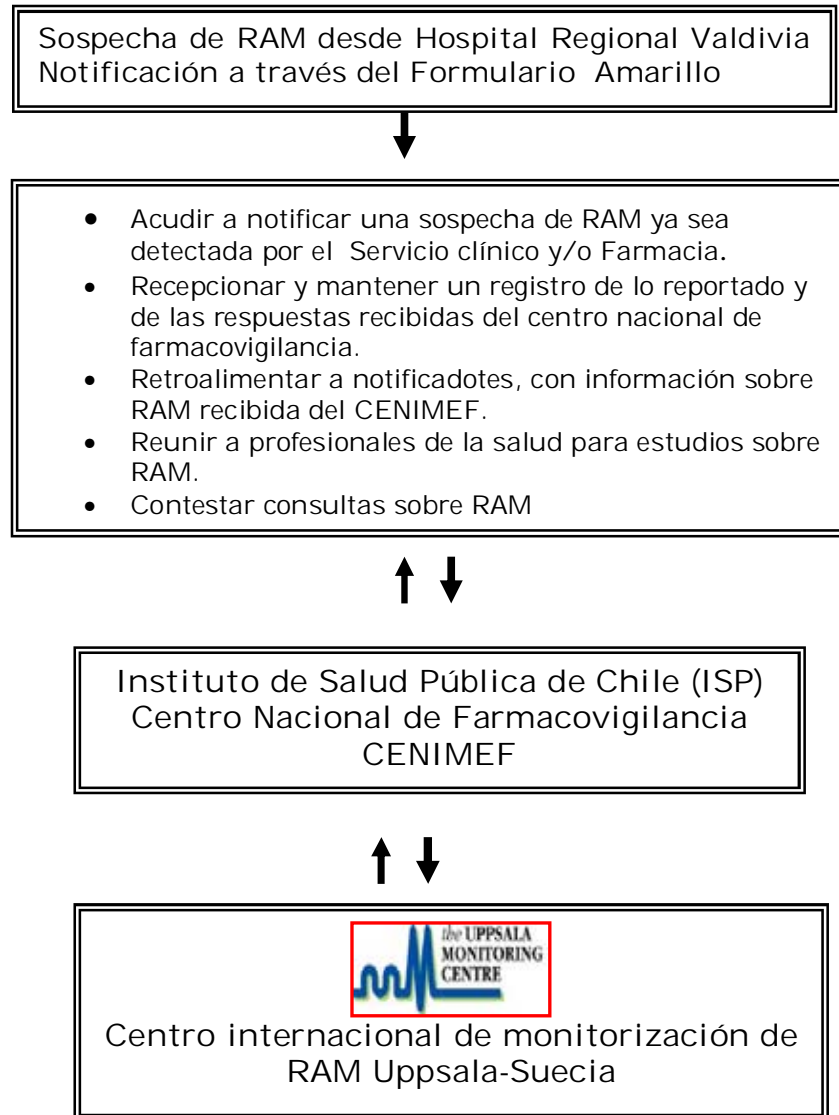
1) Los profesionales dispondrán del “formulario amarillo”, documento oficial diseñado por el centro nacional de Farmacovigilancia para recopilación de la información de una sospecha de RAM que a su vez velará por la confidencialidad de la información recibida.(ver flujo de Notificaciones de RAM)

2) Formar equipos de trabajo entre los profesionales de la salud, que comunican y reciben feedback con información de las sospechas de RAM reportadas.

3) Se cuenta con un Servicio de Información para los profesionales de la salud, con acceso a información científica actualizada, con apoyo del Centro Información de Medicamentos (CIM) del Hospital.

4) Los datos obtenidos serán usados como generación de hipótesis en la realización de estudios epidemiológicos concretos sobre RAM, de forma regulatoria, de información y educación para un mejor manejo de futuros eventos adversos en los pacientes.

## 2.1 Flujo de las Notificaciones de RAM



### 3. Formulario Amarillo

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
CENTRO NACIONAL DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS Y FARMACOVIGILANCIA  
CEBIMEF - FAX 2298760

**NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)**  
(NOTAR LA IDENTIDAD DEL INFORMANTE, DEL PACIENTE E INSTITUCION SON CONFIDENCIALES)

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_ Nº DE FICHA: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO:  M  F PESO: \_\_\_\_\_ TALLA: \_\_\_\_\_

FECHA DE INICIO RAM: [ ] [ ] [ ]

DESCRIPCION DE LA REACCION ADVERSA (Incluir datos de Laboratorio):  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

FARMACOS SOSPECHADOS	DOSES DIARIAS Y VIA DE ADMINISTRACION	FECHA		RAZON DE USO
		INICIO	TERMINO	

FARMACOS CONCOMITANTES  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO DE LA REACCION ADVERSA:  
 RESULTADO:  
 RECUPERADO       DESCONOCIDO       FATAL   
 NO RECUPERADO       EN EVOLUCION       FECHA MUERTE: [ ] [ ] [ ]

SECUELAS:    SI     NO

DESCRIBIR:  
 COMENTARIOS  
 (EJ.: ANTECEDENTES CLINICOS RELEVANTES, ALERGIAS, EXPOSICION PREVIA A ESTE FARMACO Y EVOLUCION)  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

INFORMADO POR:    MEDICO     QUIMICO FARMACEUTICO     ENFERMERA     OTRO PROF.

NOMBRE: \_\_\_\_\_ DIRECCION: \_\_\_\_\_ TELEFONO: \_\_\_\_\_  
 FIRMA: \_\_\_\_\_ FAX: \_\_\_\_\_  
 ESTABLECIMIENTO: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

### 3.1 ¿Cómo utilizar el formulario de notificación? (11, 2)

En el formulario se recopila la información individual de un caso de sospecha de RAM, y debe contener los siguientes elementos:

- **Datos del paciente:** identidad, sexo, peso, talla, edad y breve historia clínica (cuando sea relevante).
- **Descripción de la RAM:** naturaleza, localización, intensidad, características, pruebas de laboratorio, fechas de inicio, evolución y desenlace del evento.
- **Fármaco(s) sospechoso(s):** nombre (genérico y comercial), serie o lote del medicamento si es que se conoce. Además debe informarse la dosis, vía de administración, razón de uso, fechas de inicio y término del tratamiento.
- **Fármacos concomitantes:** Indicar todos los demás fármacos utilizados por el paciente, recetados o automedicados, sus respectivas dosis, vía de administración, razón de uso y fechas de inicio y término.
- **Tratamiento de la reacción adversa:** medidas adoptadas frente al evento adverso (suspensión del tratamiento, administración de un medicamento específico, etc)
- **Resultado :** se considera la evolución del paciente referente a la RAM ya sea, recuperado, no recuperado, desconocido, en evolución o fatal. Este dato permitirá evaluar la gravedad del evento.
- **Comentarios:** se incluye cualquier antecedente clínico relevante tales como alergia, enfermedades concomitantes, exposición previa a los medicamentos, etc.
- **Datos del informante:** nombre, profesión, establecimiento a que pertenece, dirección, teléfono o FAX y fecha de la notificación

#### 4. ¿Qué notificar?

Son consideradas como útiles y bienvenidas las notificaciones de *todas las sospechas de RAM*.

El Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas estimula en particular a reportar:

- a) Fármacos de reciente introducción en terapéutica.
- b) Sospechas de reacciones adversas mortales, provoquen ingreso hospitalario y alarguen la estancia hospitalaria.
- c) Reacciones que aparezcan en pacientes especiales: ancianos, niños, embarazadas, diabéticos, etc.
- d) Reacciones poco frecuentes o desconocidas
- e) Interacciones

##### 4.1 ¿Quiénes pueden notificar?

- Médicos generales, especialistas.
- Químico-farmacéuticos,
- Enfermeras,
- Odontólogos,
- Matronas...

##### 4.2 Para solicitar el envío del formulario

Comunicarse con la Unidad Farmacia Hospitalizados, anexo 7318, o también de forma on-line a la página web [www.isp.cl](http://www.isp.cl).

#### 4.3 Situaciones en las que no se debe dejar de reportar

- Efecto adverso no conocido.
- Efecto adverso grave (muerte, incapacidad física, malformación congénita, prolongación hospitalización).
- Aumento en la frecuencia de un efecto adverso ya conocido.
- Efectos observados en medicamentos recientemente introducidos al mercado.

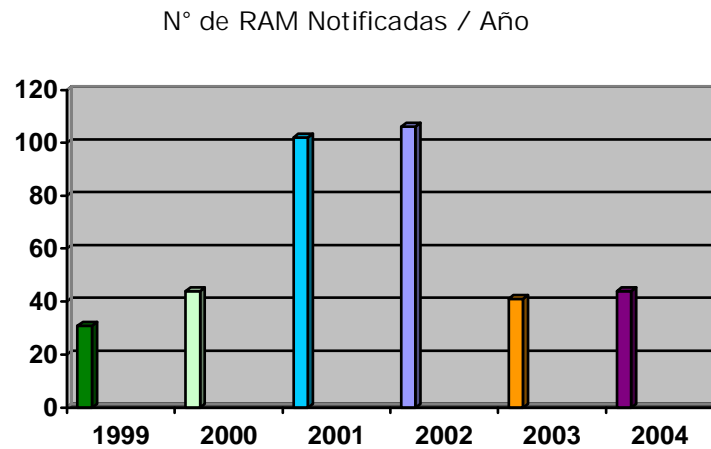
### 5. Farmacovigilancia Hospitalaria

#### 5.1 Farmacovigilancia en el Hospital Clínico Regional de Valdivia (HCRV)

Las principales ventajas que ofrece el medio hospitalario, para la realización de Farmacovigilancia son:

- Obtener información más completa sobre los pacientes, los medicamentos administrados y los efectos que en ellos producen.
- Hacer un seguimiento continuo a los pacientes, conversar con ellos y con los profesionales que los atienden, con el objetivo de observar su evolución clínica.
- Identificar RAMs no descritas anteriormente.
- Identificar población de alto riesgo.
- Permite un mejor reporte y análisis de las RAM.

El Hospital Clínico Regional Valdivia puede ser considerado un punto importante de detección de RAM, tanto por el volumen de asistencia prestada como por la formación del personal facultativo del mismo, lo que hace factible la realización de este programa. Así desde el año 1999 al 2005, se han notificado voluntariamente un total de 473 sospechas de RAM. Sin embargo, este valor es aún insuficiente por lo que se requiere la participación de todos los profesionales del equipo de salud. La notificación anual de sospechas de RAM, desde 1999 hasta el año 2006, en este centro asistencial como se refleja en la gráfica siguiente.



### 5.1.1 Acciones ejecutadas en el HCRV referente al programa

- ➔ Confección de un folleto explicativo dirigido a los profesionales de la salud sobre definiciones, objetivos y métodos de la farmacovigilancia, con el fin de dar a conocer el programa y facilitar la estadía en los servicios clínicos. Dicho folleto fue entregado junto a dos formularios amarillos, personalmente a médicos, enfermeras, alumnos internos de ambas carreras, auxiliares de enfermería y técnicos paramédicos.
- ➔ Afiches de promoción sobre el programa y como dar aviso de las RAM (notificación espontánea), estos fueron distribuidos en los ficheros de cada servicio clínico.
- ➔ Creación de una base de datos, para el registro y almacenamiento de las notificaciones, para su posterior análisis e información estadística.
- ➔ Incorporación de dos formularios amarillos de notificación, a los talonarios de recetas de determinados servicios clínicos.
- ➔ Se diseñó un logo de identificación para la actividad de farmacovigilancia en el hospital.
- ➔ Se realizaron las gestiones con el comité de farmacia, para la evaluación de implementar un sistema de alerta, a través de una etiqueta amarilla autoadhesiva para ser puesta en las fichas clínicas de pacientes que se sospecha han presentado RAM .
- ➔ Revisión diaria de las recetas recepcionadas en la Unidad de Farmacia, con el objeto de detectar diagnósticos o prescripciones alertantes, creando un listado de pacientes que posiblemente presentarán una RAM.

- ➡ Estadía en los servicios clínicos de Medicina, Pediatría (segunda infancia, lactante, UCI pediátrica) y Oncología. Donde se realizó una labor en colaboración con éstos, llevándose a cabo una revisión de la Historia Clínica de los pacientes involucrados, con la ayuda del médico o personal de enfermería para obtener información más completa y de mayor utilidad.
- ➡ Envío de las notificaciones de sospechas de RAM al Centro Nacional de Farmacovigilancia
- ➡ Seguimiento de los pacientes que presentaron sospecha de una RAM, para contemplar su evolución y analizar el costo involucrado en su manejo.
- ➡ Caracterización de las RAM notificadas, considerando aspectos tales como: tipos de RAM notificadas, órgano o sistema afectado por RAM, profesionales notificadores, criterios de gravedad y grupos terapéuticos implicados.
- ➡ Se hizo entrega a los profesionales notificadores, la información enviada por el Centro nacional, en respuesta a las notificaciones efectuadas.
- ➡ Participación activa en trabajo de farmacoeconomía “Análisis comparativo de costos y beneficios entre el uso de quimioterapia endovenosa v/s vía oral en pacientes portadores de Cáncer digestivo”, realizado por Servicio de Oncología del hospital.

## 6. Proyecciones

- Es necesario que exista una voluntad permanente de colaboración por parte del personal clínico en la detección de sospechas de RAM (4).
- Se reconoce que una futura consolidación del programa, se debe crear conciencia de la importancia de la farmacovigilancia, motivando la “cultura de la notificación” en los profesionales de la salud dando a entender que es un componente clave dentro una de política nacional de medicamentos que asegura de esta manera a la salud pública calidad, seguridad, eficacia y confianza en los tratamientos farmacológicos que reciben.
- Es necesario promover y difundir la farmacovigilancia con el fin de aumentar la cobertura de reportar RAM, a través de charlas y talleres dirigidos a los profesionales de la salud de hospitales y consultorios de la región, recolectando las RAM detectadas y enviándolas al CENIMEF.

## 7. Glosario de términos

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

*Reacción adversa a medicamento*: “cualquier respuesta al uso de un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que se produce a dosis normalmente administradas en seres humanos con fines de diagnóstico, profilaxis, tratamiento o modificación de una función fisiológica”. (8)

*Farmacovigilancia* “ciencia que recoge, vigila, investiga y evalúa la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información sobre nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes”.

*Efecto colateral*: “cualquier efecto no intencionado de un medicamento, que se produzca con dosis normalmente utilizadas en el hombre, y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento”.

*Evento o acontecimiento adverso*: “cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante un tratamiento farmacológico, pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento”.

*Reacciones adversas de tipo A*: (acciones del fármaco), son frecuentes en la población, son predecibles, relacionadas con la acción farmacológica, dependientes de la dosis y se resuelven reduciendo la dosis o retirando el medicamento.

*Reacciones adversas de tipo B*: (reacciones del paciente), son reacciones extrañas, impredecibles e independientes de la dosis, sólo se dan en individuos susceptibles y se resuelven con el retiro del fármaco. Este tipo de reacciones

puede estar mediada por mecanismos inmunológicos (frecuentemente denominadas reacciones de hipersensibilidad) o por mecanismos farmacogenéticos (reacciones idiosincráticas)

*RAM Leve*: es aquella en la que no hay riesgo de vida, no necesita tratamiento adicional y no requiere suspensión del medicamento.

*RAM Moderada*: es aquella que no involucra riesgo de vida, no requiere suspensión del medicamento causal, pero sí necesita un tratamiento adicional.

*RAM Grave o severa*: es aquella que involucra riesgo de vida o una invalidez permanente, requiere la suspensión del medicamento causal y tratamiento de la RAM.

*RAM Letal*: reacción que involucra directa o indirectamente la muerte del paciente.

*RAM Probada o definitiva*: es aquella que tiene una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento y la RAM, se suprime la reacción adversa cuando el fármaco se retira y reaparece cuando se vuelve a administrar; además no puede ser explicado por la enfermedad del paciente u otros medicamentos recibidos.

*RAM Probable*: es aquella que tiene una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento y la RAM, se suprime la reacción adversa al retirar el fármaco, pero no vuelve a ser administrado. No se puede explicar por la(s) patología(s) del paciente ni por otros medicamentos que recibe.

*RAM Posible*: Existe una secuencia temporal razonable entre la administración de fármaco y la reacción adversa, pero este evento puede ser explicado por otras circunstancias como la(s) patología(s) del paciente u otros fármacos.

*RAM Dudosa:* es aquella en la que hay una relación improbable entre el tiempo de administración y la aparición de la RAM, ya que es mejor explicado por la(s) patología(s) del paciente u otros fármacos administrados.

*Señal:* “Información notificada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación previamente desconocida o documentada incompletamente”.

*Causalidad:* relación causal o de asociación entre un evento adverso observado y un medicamento.

*Efectos secundarios:* surgen como consecuencia de su efecto buscado, pero no son los debidos a la acción farmacológica principal. Ej: la tetraciclina inhibe la síntesis bacteriana de proteínas al inhibir la subunidad 30S ribosomal, como resultado de esta acción se produce un efecto bacteriostático que afecta la flora intestinal normal, pudiendo dar un cuadro de disbacteriosis, que sería el efecto secundario. (14)

*Idiosincrasia:* respuesta atípica que ciertos individuos tienen frente a un fármaco en su primera administración. Está genéticamente determinada y muy relacionada con deficiencias enzimáticas. (14)

*Hipersensibilidad:* reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Al igual que la reacción de idiosincrasia, las reacciones de hipersensibilidad sólo se presentan en algunos individuos. Se requiere un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada), y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo. (14)

## 8. Puntos de contacto

➔ Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia - CENIMEF  
Instituto de Salud Pública de Chile – ISP.  
Tel: (02) 2398769 – (02) 3507630  
Fax: (02) 2398760  
E-mail: [cmorgado@ispch.cl](mailto:cmorgado@ispch.cl) - [xgonalez@ispch.cl](mailto:xgonalez@ispch.cl)

➔ Servicio de Farmacia  
Hospital Clínico Regional de Valdivia  
Tel: 297318 - 297313  
Anexo interno: 7318 - 7313  
Fax: 63-297317  
E-mail: [farmacia@uach.cl](mailto:farmacia@uach.cl)



## 9. Bibliografía

(1)- Bardán B., Rodríguez I., López V., Fernández E., Freire A. (2000). “Implantación y seguimiento de un programa de farmacovigilancia: validación del método de trabajo”. Servicio de Farmacia Hospital Arquitecto Marcide. Coruña, España.

(2)- Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF) – Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). (2005) “Instructivo para completar la ficha sobre notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)”.

(3)- De Abajo F., Montero D. (2000) “Farmacovigilancia I: Origen, fines y estrategias”. División de farmacoepidemiología y farmacovigilancia, Agencia Española del medicamento. Curso sobre el control de calidad de medicamentos y farmacovigilancia. Santa Cruz de la Sierra – Bolivia).

(4)- Figueras A., Napchan B., Bergsten-Mendes G. (2002). “Farmacovigilancia Acción y Reacción”. Sao Paulo, Brasil.

5)- Gad S.C. (2002) “Postmarketing Safety evaluation : monitoring, assessing, and reporting of adverse drug responses (ADRs)”. Drug Safety Evaluation 831-861.

(6)- Gruchalla R.S. (2000) “Clinical assessment of drug-induced disease”. The Lancet 356, 1505-1511.

(7)- Morales M.1-2, Ruiz I.2, Morgado C.2, González X.2. (2002). Revista Chilena de Infectología; “Farmacovigilancia en Chile y el mundo”. v.19 supl.1, Santiago, Chile.

1 Hospital Luis Calvo Mackenna. Depto. Pediatría Oriente U.Chile.

2 Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF), Instituto de Salud Pública.

(8)-OMS. (Octubre de 2004). Perspectivas políticas sobre medicamentos. “La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos”.

(9)- Ruiz Caldes MJ., Magraner Gil J., Tordera Baviera M., Aznar Prats J., Pérez Jiménez M. (2000). “Farmacovigilancia: Importancia del Farmacéutico de Hospital”. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

(10)- the Uppsala Monitoring Centre, OMS. (2002) “The importance of pharmacovigilance”, Safety monitoring of medicinal products.

(11)-the Uppsala Monitoring Centre, OMS. (2001) “Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos”, Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia.

(12)- WHO. (2002) Safety of Medicines. “A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action”, Geneva.

(13) Lazarou,J, Pomeranz,B H, Corey,P N. (1998) “Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients”. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* ;279:1200-5

(14) Laporte J, Capellá D. (1993) “Mecanismo de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos”. En: Laporte J, Tognoni G, 2ª Ed. Principios de Epidemiología del Medicamento. Barcelona. Masson - salvat,; 95-106.

## Anexo N° 10: RESUMEN DE TRABAJO

**“ANÁLISIS COMPARATIVO DE COSTOS Y BENEFICIOS ENTRE EL USO DE QUIMIOTERAPIA ENDOVENOSA V/S VÍA ORAL EN PACIENTES PORTADORES DE CÁNCER DIGESTIVO”****Servicio de Oncología Hospital Regional Valdivia****Introducción**

El 5 Fluoracilo (5-FU) es un citostático antimetabolito derivado de las pirimidinas, que inhibe la proliferación celular. En infusión continua consigue mayor exposición del tumor al fármaco y tasa de respuesta entorno 22-40%. La que asociada a Radioterapia ofrece una toxicidad aceptable. No obstante exige la colocación de un acceso venoso permanente que permita tratamiento ambulatorio o de lo contrario hospitalización durante la radioterapia.

Capecitabina corresponde a una molécula que libera 5-FU intratumoral y es de administración oral. Estudios internacionales han demostrado que es a lo menos igual de efectiva que el 5FU/LV en términos de sobrevida libre de enfermedad. En promedio, los pacientes necesitan 8 visitas al hospital versus 30 veces que requiere con 5FU/LV. Capecitabina ha demostrado una disminución del 11% en el riesgo de muerte

**Objetivos:** Comparar costos y beneficios entre el uso de quimioterapia EV v/s VO en pacientes portadores de cáncer digestivo e identificar el perfil de tolerancia a los tratamientos actuales.

**Métodos:** Seguimiento clínico de pacientes con cáncer digestivo, durante un periodo de tres meses. Estos pacientes recibían sólo quimioterapia 5FU/LV, o bien combinaban este tratamiento con radioterapia. Los resultados del seguimiento fueron comparados a los aportados por la bibliografía respecto a Capecitabina. Finalmente se realizó la evaluación de los costos directos involucrados tanto en quimioterapia, como en sus consecuentes RAM.

**Resultados:** En un total de 49 pacientes, se registraron 18 (37%) casos con buena tolerancia y 31 (63%) casos con mala tolerancia, entre éstos las principales RAM fueron 28 casos de diarrea (46%), 13 casos de náuseas (21%) y 12 pacientes presentaron vómitos (19%). Respecto al costo, el tratamiento de quimioterapia 5FU/LV con radioterapia (RT), refirió un valor promedio de \$142.216 por ciclo, (considerando día cama, sillón de quimioterapia, consulta médica, atención e insumos de enfermería, preparación de la droga, manejo de RAM, entre otros). En contraste el tratamiento con Capecitabina en combinación con RT presenta un valor total aproximado de \$90.000.

**Conclusiones:** Al realizar una comparación entre lo descrito en la bibliografía sobre Capecitabina, y lo acontecido en los pacientes que recibieron 5FU/LV en el servicio de Oncología, podemos decir que con la primera droga, los pacientes presentan una mejor tolerancia al tratamiento, por lo anterior asegura continuidad de las terapias, con menor probabilidad de suspensión por RAM, además es menos agresiva pues la administración es oral. Para el servicio de Oncología implica una disminución en costo y tiempo de estadía de los pacientes, por ende, liberación de sillones y optimización del recurso humano, además un menor tiempo de exposición a citostáticos por parte del personal.

## Anexo Figura N° 1: AFICHE DE PROMOCIÓN

**¿Sospecha una Reacción  
Adversa a  
Medicamentos?**

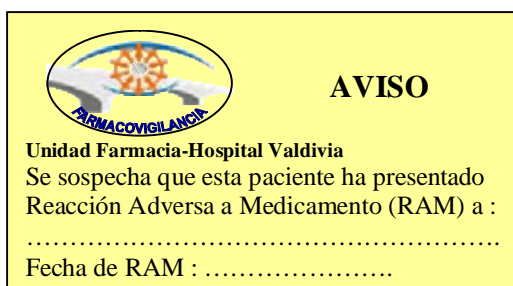
**¡ Notifíquela !**

Pida el formulario amarillo en la Unidad  
de Farmacia, llamando al teléfono  
297318



**Instituto de Salud Pública de Chile**  
**Programa de Farmacovigilancia**  
*Centro Nacional de Información de Medicamentos y*  
*Farmacovigilancia*  
*CENIMEF*

Anexo Figura N° 2 : ETIQUETA AUTOADHESIVA



Anexo Figura N° 3: LOGO DE IDENTIFICACIÓN

