

REPOSITORIO ACADÉMICO DIGITAL INSTITUCIONAL

“PREVALENCIA, FACTORES CONTRIBUYENTES E IMPACTO CLÍNICO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA”

Autor: Josué Franco Rojas

Tesis presentada para obtener el título de:
Licenciatura en Medicina

Nombre del asesor:
María Sandra Huape Arreola / Diana García Cerrillo

Este documento está disponible para su consulta en el Repositorio Académico Digital Institucional de la Universidad Vasco de Quiroga, cuyo objetivo es integrar, organizar, almacenar, preservar y difundir en formato digital la producción intelectual resultante de la actividad académica, científica e investigadora de los diferentes campus de la universidad, para beneficio de la comunidad universitaria.

Esta iniciativa está a cargo del Centro de Información y Documentación “Dr. Silvio Zavala” que lleva adelante las tareas de gestión y coordinación para la concreción de los objetivos planteados.

Esta Tesis se publica bajo licencia Creative Commons de tipo “Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada”, se permite su consulta siempre y cuando se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras derivadas.



**“PREVALENCIA, FACTORES CONTRIBUYENTES E
IMPACTO CLÍNICO DE LAS REACCIONES ADVERSAS
A MEDICAMENTOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
LICENCIADO EN MEDICINA GENERAL

PRESENTA:

JOSUÉ FRANCO ROJAS

ASESORES DE TESIS:

DRA. MARÍA SANDRA HUAPE ARREOLA

M.C. DIANA GARCÍA CERRILLO

CLAVE: 16PSU0181N

ACUERDO: LIC170213

MORELIA, MICHOACÁN

AGOSTO, 2025



UNIVERSIDAD VASCO DE QUIROGA
ESCUELA DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"



TESIS

**"PREVALENCIA, FACTORES CONTRIBUYENTES E IMPACTO CLÍNICO DE
LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA"**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

LICENCIADO EN MEDICINA GENERAL

UNVAC
PRESENTA:
UNIVERSIDAD VASCO DE QUIROGA
MPSS. JOSUÉ FRANCO ROJAS

ASESORES DE TESIS:

DRA. MARÍA SANDRA HUAPE ARREOLA

M.C. DIANA GARCÍA CERRILLO

CLAVE: 16PSU0181N

ACUERDO: LIC170213

MORELIA, MICHOACÁN. AGOSTO DE 2025

El siguiente comité revisor de examen designado por la Dirección de la Escuela de Medicina y la Coordinación Técnica de Investigación, aprobó la tesis para ser presentada para su defensa por el C. Josué Franco Rojas, con matrícula 19140072, bajo la dirección de la Dra. María Sandra Huape Arreola y la M.C. Diana García Cerrillo. Titulada: “Prevalencia, factores contribuyentes e impacto clínico de las Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna”.

DR. ABEL SUÁREZ CASTRO

PRESIDENTE



DR. JAVIER MÁRQUEZ VILLANUEVA

SECRETARIO

DR. ALFREDO VILLAREAL AMARO

VOCAL

SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN

DR. ELÍAS IBARRA TORRES

SECRETARIO DE SALUD DE MICHOACÁN

DR. JUAN MANUEL MORENO MAGAÑA

SUBDIRECTOR DE CALIDAD Y ENSEÑANZA

DR. LUIS FELIPE LEÓN AGUILAR

**DEPARTAMENTO DE CAPACITACIÓN Y FORMACIÓN EN RECURSOS
HUMANOS**

DR. ABRAHAM FLORES VARGAS

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”

DRA. CLAUDIA AGUSTINA RAMOS OLMOS

JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. ASTRID SALCEDO GÓMEZ

JEFA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DRA. MARÍA SANDRA HUAPE ARREOLA

JEFA DEL COMITÉ DE FARMACOVIGILANCIA Y ASESORA CLÍNICA

M.C. DIANA GARCÍA CERRILLO

ASESORA METODOLÓGICA

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo a mi familia y mis seres queridos, quienes siempre me han apoyado en cada logro y esfuerzo, que le han dado sentido a mi caminar por este sendero llamado vida.

A mi madre Claudia, quien siempre me ha mostrado el camino de la inteligencia emocional, con un profundo cariño ha fortalecido mis cualidades, aconsejado mis pensamientos y formado mis valores. Gracias por siempre estar cuando los días parecen grises.

A mi padre Juan Gabriel, quien siempre me ha conducido por decisiones certeras, quien me ha enseñado el camino de la disciplina, con un profundo cariño ha inspirado mis metas, apoyando mis ideas y reflexionando mis aptitudes. Gracias por siempre estar cuando no veo la tierra al final del mar.

A mi hermano Diego, quien siempre he querido y apreciado incluso antes de llegar a este mundo, me ha enseñado sobre la persistencia, la firmeza, la confianza, la amabilidad y la comprensión. Gracias por regalarme tu sonrisa desde niño.

A mi novia Miranda, quien siempre ha buscado la forma de apoyarme con paciencia y cariño, me ha impulsado en mis metas y alentado a conseguir mis objetivos. Gracias por ser la alegría de este inmenso cielo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a la Universidad Vasco de Quiroga por la formación que me ha otorgado, brindándome los conocimientos y herramientas necesarias para mi desarrollo profesional, así como personal y humano. También quiero agradecer a los docentes que han formado parte de la trayectoria en mi desarrollo como profesionista de la salud. Con especial atención a los que han impactado en mi trayecto, como el Dr. Esteban López Gaitán, el Dr. Rodrigo Vargas Anda, el Dr. Óscar Gabriel Zambrano Vázquez, el Dr. Alfredo Villareal Amaro, la Dra. María de los Ángeles Gutiérrez López, la Dra. Elyz Ariadneth Cortez López y el Dr. Abel Suárez Castro, sin dejar de lado todas las personas que han dejado huella en mi pensamiento y desarrollo humano.

Al Hospital General “Dr. Miguel Silva” quien me dio la oportunidad de realizar el servicio social en investigación, en uno de los servicios que más me alienta, así como al comité de investigación de la Universidad Vasco de Quiroga por su profunda solidaridad y atención.

A cada uno de los pacientes incluidos en esta investigación, que a pesar de no intervenir en sus padecimientos, siguen siendo personas y no solo objeto de estudio, por lo que deseo que a cada uno de ellos una vida plena y llena de salud, y si ya prescindieron de la misma que puedan descansar en la paz de nuestro señor.

Quiero agradecer especialmente a mi asesora y directora de tesis, la Dra. María Sandra Huape Arreola, por darme confianza y empatía desde el primer momento, así como el apoyo, la comprensión y acompañamiento incondicional, siendo para mí una de las personas más amables que he conocido, con excelentes valores humanos y un corazón lleno de bondad.

Quiero agradecer profundamente a mi asesora metodológica, la M.C. Diana García Cerrillo, por otorgarme de su tiempo en cada revisión, plasmando un esfuerzo incomparable en este trabajo, así como su disponibilidad, sinceridad y entusiasmo, marcando en mí la forma correcta de hacer las cosas, el orden secuencial y lógico de los pensamientos, así como de la gratitud.

Quiero agradecer finalmente, a la Dra. Julieta de la Vega Calderón, por ser una excelente docente, investigadora y persona, con un apoyo inmenso hacia mi persona, y portando siempre ese ímpetu del conocimiento y la excelencia.



ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	x
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	xii
RESUMEN	xiii
ABSTRACT	xv
INTRODUCCIÓN	1
DESARROLLO	3
Planteamiento del problema	3
Pregunta de investigación.....	3
Justificación	4
Objetivos.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
Farmacovigilancia.....	6
Clasificaciones de las reacciones adversas a medicamentos	8
Prevalencia, factores asociados e impacto clínico de las reacciones adversas a medicamentos	11
Prevención de reacciones adversas a medicamentos	19
MATERIALES Y MÉTODOS.....	21
Tipo y diseño general del estudio	21
Universo de estudio	21
Tamaño de muestra	21
Unidad de análisis y observación	21
Criterios de inclusión	22
Criterios de exclusión	22
Criterios de eliminación	22

Hipótesis.....	22
Recolección y selección de los datos iniciales para el estudio	22
Métodos y modelos de análisis según tipo de variable	25
Programas estadísticos y versión que utilizará para análisis de datos	28
Instrumentos por utilizar y métodos para el control de datos	28
Aspectos éticos.....	29
Aspectos de bioseguridad.....	30
Recursos materiales	31
Recursos humanos	31
Recursos financieros	32
RESULTADOS.....	33
DISCUSIÓN	50
CONCLUSIONES.....	59
INTERVENCIONES PROPUESTAS	61
BIBLIOGRAFÍA.....	62
ANEXOS	66
Anexo 1: Sistema de reporte VigiFlow con los casos de las RAM reportadas en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”	66
Anexo 2: Interfaz de registro del reporte de la RAM a reportar en el sistema VigiFlow	66
Anexo 3: Interfaz para la descripción del evento sucedido sobre la RAM a reportar en el sistema VigiFlow	67
Anexo 4: Interfaz para la introducción de datos relacionados al fármaco sospechoso relacionado a la RAM en el sistema VigiFlow	67
Anexo 5: Algoritmo de causalidad de Naranjo	68
Anexo 6: Interpretación del algoritmo de causalidad de Naranjo	69

Anexo 7: Clasificación de Thompson y Rawlins	70
Anexo 8: Escala de severidad de Hartwig	71
Anexo 9: Dictamen del Comité de Ética e Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”	72
Anexo 10: Dictamen del Comité de Investigación de la Universidad Vasco de Quiroga	73
Anexo 11: Dictamen del Comité de Bioética de la Universidad Vasco de Quiroga	74
Anexo 12: Aprobación de los resultados finales del proyecto de investigación por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”	75



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados divididos en pacientes con y sin reacciones adversas a medicamentos	38
Tabla 2. Reacciones adversas a medicamentos	40
Tabla 3. Medicamentos involucrados en las RAM	41
Tabla 4: Evaluación de las reacciones adversas a medicamentos	42
Tabla 5. Evaluación de la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov en pacientes con y sin reacciones adversas a medicamentos	43
Tabla 6. Coeficiente de correlación entre peso y presencia de la RAM.....	44
Tabla 7. Coeficiente de correlación entre edad y presencia de la RAM	44
Tabla 8. Coeficiente de correlación entre total de medicamentos y presencia de RAM	45
Tabla 9. Coeficiente de correlación entre estancia hospitalaria y aparición de RAM	46
Tabla 10. Coeficiente de correlación entre la totalidad de medicamentos y estancia hospitalaria	47
Tabla 11. Análisis inferencial de reacciones adversas a medicamentos.....	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de Flujo	33
Figura 2. Distribución de sexo en pacientes con RAM	34
Figura 3. Distribución de sexo en pacientes sin RAM	34
Figura 4. Distribución de la Edad y el Peso en función de la presencia de reacciones adversas a medicamentos.....	35
Figura 5. Media del número medicamentos en función de la presencia de RAM..	36
Figura 6. Media de los días de estancia hospitalaria en función de la presencia de RAM	37
Figura 7. Distribución de las defunciones en función de la presencia de RAM	37
Figura 8. Distribución de las altas hospitalarias y defunciones durante el estudio en función de presencia de las RAM.....	38
Figura 9. Frecuencia de medicamentos asociados a las RAM por cada grupo farmacológico.....	41
Figura 10. Gráfica de dispersión entre la totalidad de medicamentos administrados y estancia hospitalaria.....	47

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADR: Adverse Drugs Reactions.

AINE: Antiinflamatorios No Esteroideos.

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

kg: Kilogramos.

L: Litros.

m: Metros.

ml: Mililitros.

NOM: Norma Oficial Mexicana.

NSAID: Non-Steroidal Analgesics Inflammatory Drugs.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OMS-UMC: Centro de monitoreo de Uppsala perteneciente la Organización Mundial de la Salud.

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos.

SPSS: Statical Package of the Social Sciences.

UI: Unidades Internacionales.

RESUMEN

Introducción: Las reacciones adversas a medicamentos, constituyen una problemática relevante dentro del ámbito de la salud pública, originadas de un conjunto de factores que predisponen su aparición, afectando la evolución clínica, aumentando la estancia hospitalaria y suponen un riesgo de complicaciones graves.

Objetivo: Determinar la prevalencia de las reacciones adversas a medicamentos, sus factores asociados y su impacto clínico en pacientes hospitalizados del servicio de Medicina Interna en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Materiales y métodos: Se trató de un estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo, con una muestra de 168 pacientes hospitalizados seleccionados aleatoriamente entre septiembre de 2024 y culminando en abril de 2025. Se utilizaron herramientas para evaluar las reacciones adversas, como el algoritmo de causalidad de Naranjo para determinar la probabilidad causal entre el evento adverso y el fármaco sospechoso, la clasificación de Thompson y Rawlins para clasificar a las reacciones categóricamente dependiendo de su mecanismo de acción y presentación del evento, por último, se empleó la escala de severidad de Hartwig asignando niveles de gravedad dependiendo del desenlace de cada evento particular. Así mismo, se incluyó análisis estadístico con pruebas de normalidad, coeficiente de correlación de Spearman, chi cuadrada y odds ratio.

Resultados: Se detectó una prevalencia de reacciones adversas a medicamentos del 8.92%. El grupo de las reacciones adversas a medicamentos destacó mayor media de edad (53.86 años), mayor número de medicamentos administrados (8.83) y estancia hospitalaria significativa (23.73 días) respecto al grupo sin reacciones adversas a medicamentos. La correlación entre presencia de reacciones adversas a medicamentos y estancia hospitalaria fue estadísticamente significativa ($r_s=0.155$, $p=0.045$; $U=788.5$, $p=0.046$), mientras que también se encontró asociación entre la presencia de polifarmacia y estancia hospitalaria ($r_s=0.361$, $p<0.001$). Las reacciones adversas más frecuentes fueron el sangrado de tubo digestivo (33.3%) y la infección por *Clostridium difficile* (33.3%), asociadas principalmente a antibióticos (53.5%) y AINEs (46.7%). De acuerdo con el algoritmo de Naranjo, el

80% de las reacciones fueron clasificadas como probables, mientras que por la escala de Hartwig, solo el 26.6% de los casos fueron graves.

Conclusión: Las reacciones adversas a medicamentos son eventos clínicamente relevantes en pacientes hospitalizados, con impacto significativo en la duración de la estancia hospitalaria, así como patrones clínicos que, si bien no son estadísticamente significativos, otorgan información relevante para conocer la distribución en la población y generar estrategias adecuadas de prevención, abordaje y detección oportuna.

Palabras clave: *Reacciones adversas a medicamentos, Farmacovigilancia, Estancia hospitalaria, Impacto clínico, Seguridad del paciente.*



ABSTRACT

Introduction: Adverse drug reactions constitute a relevant issue within the field of public health, originating from a set of factors that predispose their appearance, affecting clinical evolution, increasing hospital stay, and posing a risk of serious complications.

Objective: To determine the prevalence of adverse drug reactions, their associated factors, and their clinical impact in hospitalized patients in the Internal Medicine service at the “Dr. Miguel Silva” General Hospital.

Materials and methods: This was an observational, descriptive, cross-sectional, and prospective study, with a sample of 168 hospitalized patients randomly selected between September 2024 and concluding in April 2025. Tools were used to evaluate adverse reactions, such as the Naranjo causality algorithm to determine the causal probability between the adverse event and the suspected drug, the Thompson and Rawlins classification to categorically classify reactions depending on their mechanism of action and event presentation; finally, the Hartwig severity scale was used to assign severity levels depending on the outcome of each particular event. Likewise, statistical analysis was included with normality tests, Spearman correlation coefficient, chi-square test, and odds ratio.

Results: A prevalence of adverse drug reactions of 8.92% was detected. The group with adverse drug reactions showed a higher mean age (53.86 years), a greater number of administered drugs (8.83), and a significant hospital stay (23.73 days) compared to the group without adverse drug reactions. The correlation between the presence of adverse drug reactions and hospital stay was statistically significant ($r_s = 0.155$, $p = 0.045$; $U = 788.5$, $p = 0.046$), while an association was also found between the presence of polypharmacy and hospital stay ($r_s = 0.361$, $p < 0.001$). The most frequent adverse reactions were gastrointestinal bleeding (33.3%) and Clostridium difficile infection (33.3%), mainly associated with antibiotics (53.5%) and NSAIDs (46.7%). According to the Naranjo algorithm, 80% of the reactions were classified as probable, while according to the Hartwig scale, only 26.6% of the cases were severe.

Conclusion: Adverse drug reactions are clinically relevant events in hospitalized patients, with a significant impact on the length of hospital stay, as well as clinical patterns that, although not statistically significant, provide relevant information to understand their distribution in the population and generate appropriate prevention, management, and timely detection strategies.

Keywords: *Adverse drug reactions, Pharmacovigilance, Hospital stay, Clinical impact, Patient safety.*



INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos representan un problema complejo en el ámbito clínico relacionado a la salud pública, especialmente en la identificación y reporte de estos eventos, donde puede significar la diferencia entre una evolución clínica favorable por su detección y tratamiento o la aparición de complicaciones graves debido a su omisión o subestimación. A pesar de contar con una normativa nacional centrada en la farmacovigilancia, como lo es la NOM-220-SSA1-2016, la notificación en México continúa siendo insuficiente, generando un subregistro que impacta en retrasos diagnósticos y terapéuticos, así como en la retroalimentación a los servicios de salud (1).

La importancia de las reacciones adversas a medicamentos radica en el impacto hacia la salud del paciente, ya que algunas de estas llegan a deteriorar el estado clínico o suponen un cambio en el estado de salud de la persona implicada, además no suponen una sospecha clínica en la mayoría de ocasiones, cabe señalar que esta es una situación que puede ser prevenida mediante la regulación en la prescripción de medicamentos, así como su identificación, detección y reporte, no obstante, existe heterogeneidad tanto en su prevalencia como los factores asociados a su aparición y desenlace (2–4). En respuesta a la necesidad creciente de identificar las reacciones adversas, se han creado distintas herramientas que permiten establecer su clasificación, causalidad y severidad, esto ha favorecido la comprensión de su distribución e impacto en la población, situando un punto de partida para realizar las intervenciones adecuadas que permitan generar un mayor reporte y detección de las reacciones adversas a medicamentos (5,6).

En el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, a pesar de la existencia de un comité de farmacovigilancia, el número de reportes es escaso, lo que plantea la necesidad urgente de un abordaje estructurado y activo. En ese contexto, se justifica la realización del presente estudio, con el objetivo de cuantificar la prevalencia de las reacciones adversas a medicamentos, identificando sus factores asociados y evaluando el impacto clínico en los pacientes hospitalizados del servicio de Medicina Interna.

Con esto, se pretende aportar evidencia local hacia el hospital y la literatura correspondiente, así como establecer una base sólida que permita futuras investigaciones institucionales con enfoque en la prevención, detección y abordaje de las reacciones adversas a medicamentos, así como de sus riesgos asociados.



DESARROLLO

Planteamiento del problema

La prescripción adecuada de medicamentos es una actividad fundamental en la práctica médica diaria, no obstante, es bien sabido que ningún fármaco resulta inocuo para la homeostasis del organismo humano. En consecuencia, cabe la posibilidad de que suscite un conjunto complejo de interacciones entre factores individuales, internos o externos al compuesto que terminan desencadenando la presencia de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).

Debido al riesgo que presentan eventos prevenibles relacionados a los fármacos se han desarrollado estrategias para su monitorización y reporte, destacándose la farmacovigilancia como una herramienta crucial para la seguridad del paciente en las unidades de atención a la salud. En nuestro país se encuentra ampliamente abordada en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 “Instalación y operación de la farmacovigilancia”, donde se establecen las responsabilidades de los centros de farmacovigilancia y organismos involucrados, así como la importancia de los reportes de las RAM.

Pese a su relevancia, en el comité de farmacovigilancia del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, integrado en 2003 pero con actividad más reciente hace 3 años, realmente existen pocos reportes de RAM, además de existir literatura nacional limitada al respecto.

Ante esta situación, surge la necesidad de determinar la prevalencia de las reacciones adversas en nuestro medio, qué impacto clínico tienen en los pacientes hospitalizados y los factores contribuyentes o asociados a la presencia de estos eventos y sus desenlaces.

Pregunta de investigación

En Pacientes Hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Miguel Silva” ¿Cuál es la prevalencia de Reacciones Adversas a Medicamentos y los factores contribuyentes durante su hospitalización?

Justificación

Magnitud del problema: Las reacciones adversas a medicamentos conforman uno de los problemas más relevantes en el medio hospitalario y extrahospitalario dentro de la salud pública, sin embargo, el reporte de estos eventos es muy bajo. En algunos estudios, las RAM se sitúan entre las seis primeras causas de muerte en Estados Unidos y pese a que la mayoría son prevenibles según la clasificación de Thompson y Rawlins no se lleva a cabo una vigilancia adecuada en las unidades de salud (7).

Trascendencia: El impacto del estudio se sitúa en cuantificar la prevalencia de las reacciones adversas en el hospital, dando relevancia e importancia a estos eventos, promoviendo la farmacovigilancia adecuada y el reporte oportuno. Considerando que estas acciones determinen una mejoría en la seguridad y atención al momento de prescribir, retirar o vigilar un medicamento.

Vulnerabilidad: El problema planteado puede ser resuelto en su mayor parte, ya que esta investigación puede aportar al conocimiento de las reacciones adversas a medicamentos en nuestro medio, no obstante, depende de los profesionales de la salud llevar acciones de farmacovigilancia y reportes pertinentes permitiendo a su vez que se continúe el estudio de estos eventos en el hospital.

Contribución de investigación a la solución del problema: Los resultados obtenidos podrían marcar un antecedente de referencia para posteriores estudios y reportes, teniendo una base de datos más amplia dentro del comité de farmacovigilancia en nuestro hospital, además dará pie al planteamiento de estrategias para mejorar la prevención y atención de estos eventos de manera hospitalaria.

Factibilidad: Dado que el Hospital General “Dr. Miguel Silva” ya cuenta con un comité de farmacovigilancia, el desarrollo de un protocolo para la identificación activa de reacciones adversas a medicamentos es factible.

Además, se dispone de los recursos necesarios como los expedientes clínicos para llevar a cabo la recolección y análisis de datos.

Objetivos

Objetivo general:

Determinar la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos, sus factores contribuyentes y el impacto clínico en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Objetivos específicos:

1. Determinar las variables sociodemográficas de la población perteneciente al estudio y su asociación con las reacciones adversas a medicamentos.
2. Identificar y clasificar los tipos de reacciones adversas a medicamentos, así como su prevalencia, en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna.
3. Analizar la terapia farmacológica múltiple y edad como factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes durante su hospitalización.
4. Evaluar el impacto clínico de las reacciones adversas a medicamentos en la evolución y desenlace de los pacientes, así como la prolongación de su estancia hospitalaria o incremento de la mortalidad.

MARCO TEÓRICO

Para este estudio se precisó de tener un entendimiento claro sobre el contexto de las reacciones adversas a medicamentos a lo largo de la historia, así como las distintas clasificaciones, medicamentos asociados, factores contribuyentes y el impacto clínico que llega a tener en los pacientes, culminando con la identificación de áreas de oportunidad que puedan mejorar las condiciones de reporte tanto en los hospitales como en los centros de farmacovigilancia.

Farmacovigilancia

La farmacovigilancia supone un desafío crucial para la seguridad de la salud pública, reconociendo históricamente que su importancia radica en prevenir desenlaces nocivos hacia la integridad de las personas. Reconociendo entonces, que el primer reporte documentado de una reacción adversa a medicamentos sucedió en 1848, cuando en Inglaterra una niña de 15 años se sometió a un procedimiento para remover una uña infectada, exponiéndose a la anestesia general con cloroformo descubierto en esa época, unos instantes después falleció sin motivo aparente, en búsqueda de una explicación se sospechó que el medicamento habría sido la causa al ocasionarle una fibrilación ventricular no documentada. Este evento impulsó a la revista "The Lancet" a solicitar a todos los médicos británicos que reportaran cualquier eventualidad respecto a anestésicos, marcando así uno de los primeros esfuerzos por documentar reacciones adversas a medicamentos (8).

Posteriormente, en 1937 fueron reportadas 107 defunciones atribuidas al dietilenglicol, usado como solvente de la sulfanilamida, no obstante, a pesar de ello no se prestó la suficiente atención por parte de las empresas farmacéuticas. No obstante, la United States Food and Drug Administration (FDA) fundada en 1906, tomó medidas al declarar como su objetivo principal renovar el sistema de salud pública, exigiendo que la seguridad de los medicamentos debía demostrarse previo a su comercialización, además de establecer inspecciones a las fábricas (6).

Así mismo, podríamos situar un punto álgido y sumamente trascendente en la historia de la vigilancia farmacológica, ubicado durante el siglo pasado: en 1961 se logró detectar un efecto adverso crítico de la talidomida durante el embarazo.

Este evento fue reportado notoriamente en The Lancet por el médico austriaco McBride, quien documentó un incremento significativo de malformaciones congénitas en los fetos de mujeres embarazadas, alcanzando una incidencia del 20% (9); en su momento se sospechaba que las malformaciones eran dependientes de la semana de gestación en que se administrara el medicamento, observándose amelia, focomelia, atresia esofágica, anal y defectos auditivos (10,11). Sin embargo, posteriormente se descartó la relación de temporalidad, encontrando que su consumo previo al embarazo tenía un efecto acumulativo que disparaba su efecto teratogénico en la formación de extremidades, situado en la sexta a séptima semana de gestación (12).

En años posteriores se observó un incremento en el número de reportes y casos relacionados a las RAM, de esta manera, en la décimo quinta asamblea de la salud se solicitó una solución hacia la Organización Mundial de la Salud (OMS). En respuesta, la OMS consideró realizar un proyecto piloto desde la vigésima asamblea mundial de la salud, cuyo objetivo era evaluar la viabilidad de desarrollar un sistema internacional de monitoreo de RAM. En el proyecto participaron diez países y se recopilaron tres mil reportes de caso, cumpliendo con los criterios establecidos en su protocolo y llegando a la conclusión de que un sistema internacional sería factible según los resultados (13), no obstante, fue evidente la deficiencia de vigilancia activa previamente a la investigación. Ante esto la OMS, en 1972, convocó a una reunión con la finalidad de establecer los objetivos principales de los centros nacionales para la vigilancia farmacológica, haciendo las siguientes recomendaciones:

- Cada hospital debe encargarse de promover el reporte de reacciones adversas a los centros apropiados.
- Los médicos deben aceptar la responsabilidad de realizar esta acción.
- Debe hacerse énfasis en las reacciones adversas en las escuelas de medicina, salud pública, odontología, enfermería y farmacología.
- Debe establecerse el monitoreo intensivo en hospitales que sirvan como centro de referencia de diferentes países y reporten a los centros nacionales.

Asimismo, se formuló una de las definiciones más aceptadas en los estudios, estableciendo el concepto de RAM como cualquier respuesta nociva, no deseada o no intencionada de un agente terapéutico, misma que puede ser esperada o no esperada, a dosis normales para uso profiláctico, diagnóstico o terapéutico, incluso para modificación de una función fisiológica (14).

Clasificaciones de las reacciones adversas a medicamentos

Una de las primeras clasificaciones, y que ha ido actualizándose con el paso del tiempo, es la propuesta por Thompson y Rawlins, la cual actualmente divide las reacciones en (15,16):

- Tipo A: Aquellas respuestas anormales o exageradas derivadas de su mecanismo de acción, sucede a dosis terapéuticas del medicamento donde su efecto farmacológico sería normal y generalmente no se asocian con un desenlace mortal, como boca seca de algunos antidepresivos o tos seca de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Tipo B: No se relacionan ni al mecanismo de acción ni a la dosis del medicamento, son impredecibles e infrecuentes, suelen ser mortales, como las reacciones anafilácticas por antibióticos.
- Tipo C: Están relacionadas a la dosis acumulada por un tratamiento a largo plazo
- Tipo D: Son reacciones que se suscitan tiempo después de haber consumido el fármaco, como los corticoesteroides o efectos teratogénicos.
- Tipo E: Aquellas que aparecen después de retirar inmediatamente el fármaco y pudieron prevenirse con disminución paulatina, como las benzodiacepinas
- Tipo F: Ocurren cuando existe una falla terapéutica debido a un agente externo al principio activo como una interacción medicamentosa.

Además, se ha visto asociado a un metabolismo anormal por el citocromo P450 CYP 2D6 y CYP 3A4 que pueden determinar la velocidad del metabolismo de cada individuo, propiciando que los sustratos se eliminen lentamente y por consiguiente puedan experimentar reacciones adversas a medicamentos, sin embargo, es difícil establecer esta asociación en nuestro entorno (17).

Las reacciones adversas tienen muy poco reporte a nivel mundial, a pesar de que tienen una gran importancia, hecho que afecta directamente a los pacientes, ya que el hecho de no detectarlas puede prolongar la estancia hospitalaria, incrementar gastos médicos e incluso empeorar el estado de salud de los pacientes, es por ello que, establecer una estadificación de causalidad es crucial para definir y detectar eventos adversos.

Con el objetivo de discernir la causalidad entre las manifestaciones clínicas y el medicamento probablemente asociado, se han desarrollado varias herramientas con el pasar del tiempo, como los criterios de la OMS, los criterios de Karch Lasagna y el algoritmo de Naranjo (18). Más específicamente, se pudieran dividir en distintas categorías para evaluar la causalidad, dentro de las que están herramientas enfocadas al juicio de experto, herramientas logarítmicas y herramientas probabilísticas, cada una puede ser aplicable en contextos distintos. El sistema de evaluación del centro de monitoreo de Uppsala perteneciente la Organización Mundial de la Salud (OMS-UMC) se basa en un modelo de juicio de expertos desarrollado por centros nacionales pertenecientes al programa internacional de monitorización de medicamentos, donde la causalidad se encuentra estandarizada y dividida en seis diferentes bloques que evalúan la relación temporal, la ausencia de situaciones diferenciales, la respuesta a la retirada del medicamento o la disminución de su dosis y la respuesta a la reexposición al medicamento (5,19). De igual manera, el algoritmo de naranjo es uno de los métodos más aceptados que permite establecer una probabilidad de que la reacción adversa sea ocasionada debido al fármaco o por otros factores, consta de 10 preguntas que deben responderse como “sí”, “no” y “no sé”, asignando una puntuación objetiva a cada una, en conjunto forman un puntaje que permitirá clasificar las reacciones en cuatro categorías, las reacciones definitivas se ven relacionadas cronológicamente con la exposición al medicamento y el efecto nocivo, la reacción esperada para el fármaco sigue una evolución determinada, responde a la retirada de la droga y reaparece cuando hay una reexposición; las reacciones probables siguen una secuencia temporal y efecto esperado, pero solo se puede confirmar la retirada del fármaco, pese a eso no se puede explicar por alguna otra

causa; las reacciones posibles siguen una secuencia temporal y mantienen parcialmente el curso de la reacción esperada, los efectos pueden explicarse por el estado clínico del paciente; por último, una reacción dudosa se plantea cuando se asocia a factores distintos al fármaco. Otorgando los siguientes puntajes (5,20,21):

- Causalidad definitiva: Igual o mayor a 9 puntos.
- Causalidad probable: Entre 5 y 8 puntos.
- Causalidad posible: Entre 1 y 4 puntos.
- Causalidad dudosa: Sin ningún puntaje obtenido.

A su vez han existido herramientas similares como la escala de Karch y Lasagna, la cual evalúa la causalidad dependiendo de la relación temporal, el retiro del medicamento, la reexposición y las causas diferenciales, asignando un puntaje hasta de 9 puntos indicando una mayor asociación con el medicamento sospechado (22). Asimismo, la escala de Hartwig y Siegel es una herramienta útil para determinar la severidad en las reacciones adversas a medicamentos con la finalidad de determinar su impacto en los desenlaces y necesidad de intervención, esta escala estratifica los sucesos en leve, moderado, grave, peligroso para la vida y fatal, sin embargo, puede prestarse a la interpretación del aplicante. Teniendo los siguientes niveles de severidad (5,23):

- Nivel 1: Reacción adversa que no requirió cambio en el tratamiento del agente sospechoso.
- Nivel 2: Reacción adversa que requirió cambio en el tratamiento, suspensión del agente o sustitución por otro medicamento. Sin requerir administración de antídoto o tratamiento específico además de no aumentar la estancia hospitalaria.
- Nivel 3: Reacción adversa que requirió cambio en el tratamiento, suspensión del agente o sustitución por otro medicamento. Requiriendo administración de antídoto o tratamiento específico, sin incrementar la estancia hospitalaria.
- Nivel 4: Reacción adversa de nivel 3 con incremento de estancia hospitalaria de al menos 1 día o cuando la reacción adversa sea la razón de la hospitalización.

- Nivel 5: Reacción adversa de nivel 4 que requiere cuidado médico intensivo.
- Nivel 6: Reacción adversa que ha causado daño permanente en el paciente.
- Nivel 7: Reacción adversa que ocasionó directa o indirectamente el fallecimiento del paciente.

Dado que existen diferentes herramientas para determinar la causalidad de los efectos adversos, un estudio retrospectivo observacional recopiló 842 reportes de reacciones adversas en un instituto de atención médica en la India, su principal objetivo fue comparar la asociación entre el algoritmo de Naranjo y los criterios de la OMS-UMC, las dos herramientas más utilizadas en estudios de farmacovigilancia, resultando en una asociación negativa estadísticamente significativa entre ambas herramientas ($k=0.048$, IC 95%, $p< 0.001$), siendo así que difieren en tiempo y objetividad al momento de recopilar la información o datos clínicos del paciente (24).

Prevalencia, factores asociados e impacto clínico de las reacciones adversas a medicamentos

Es complicado establecer una prevalencia común de las reacciones adversas a medicamentos, dentro de las razones se encuentra la heterogeneidad de los estudios, el empleo de herramientas y el rigor para reportar las reacciones, sin embargo, existen algunas investigaciones que pretenden abordar la frecuencia desde un punto local hacia uno nacional o internacional.

En un estudio prospectivo observacional llevado a cabo en un hospital de tercer nivel en España se monitorizó a 253 pacientes, recabando 54 RAM (21.34%) y asociándose con la edad ($p=0.012$), la cual a su vez se encontró relacionada a la polimedicación al momento del alta, con una media de $6,10 \pm 2.68$ desviaciones estándar de fármacos ($p=0.046$) y su presencia en el 72.2% de los casos asociados a reacciones adversas. También encontraron como fármacos más frecuentes a los agentes cardiovasculares, antiinfecciosos y del sistema nervioso, afectando principalmente la función gastrointestinal, metabólica y vasculares (25).

Por otro lado, en un meta análisis de 42 estudios, que incluyó pacientes mayores a 60 años, se evaluó la incidencia resultante de las admisiones hospitalarias debidas a reacciones adversas, obteniendo un 8.7% de prevalencia de

todos los ingresos (IC 95%, 7.6 – 9.8%), donde los antiinflamatorios no esteroideos fueron el grupo farmacológico más frecuente (2.3 – 33.3%), seguido de los beta bloqueadores (1.8 - 66.7%) y antibióticos (1.1 – 22.2%), ocasionando desenlaces como sangrado de tubo digestivo alto, hipertensión, eventos coronarios y falla renal, cabe señalar que las herramientas de causalidad más utilizadas en estos estudios fueron algoritmo de Naranjo (34.1%), criterios OMS-UMC (17.1%), Hallas (9.7%) y la escala francesa (5%), además de recopilar a la bradicardia como la manifestación clínica más frecuente mencionada por los estudios (n=10), lesión renal aguda (n=9) y hemorragia gastrointestinal (n=9) (26).

Otro metaanálisis de estudios prospectivos buscó evaluar la incidencia de RAM, reuniendo información de 39 estudios en hospitales de Estados Unidos, encontrando una incidencia total de 10.9% (IC 95%, 7.9% - 13.9%), donde las reacciones graves, definidas como aquellas que prolonguen la estancia hospitalaria, incapaciten permanentemente al paciente o lleven al fallecimiento, representaron el 6.7% (IC 95%, 5.2 - 8.2%) documentando a su vez desenlaces fatales en un 0.32% (IC 95%, 0.23 – 0.41%). Teniendo de esa manera aproximadamente 2,216,000 pacientes que experimentaron una reacción adversa grave y 106,000 defunciones por este motivo, posicionándose como la sexta causa de muerte en Estados Unidos desde 1994 (7).

Durante un periodo de 5 años distintos investigadores se encargaron de llevar a cabo un estudio observacional y descriptivo en un hospital de segundo nivel en un estado de nuestro país, obteniendo una muestra de 137 notificaciones de reacciones adversas a medicamentos provenientes tanto de atención ambulatoria (33.5%) como de la atención hospitalaria (66.5%), distinguiendo a los antimicrobianos como los más frecuentes (23.4%), seguidos de analgésicos (13.5%) y antiepilépticos (6.4%). A su vez por la evaluación de causalidad mediante el Algoritmo de Naranjo obtuvieron como más frecuentes a las probables (54%), seguidas de las posibles (32.9%), definitivas (10.2%) e indefinidas (2.9%), en contraste, mediante los criterios de la Norma Oficial Mexicana obtuvieron distintas distribuciones catalogándolas como probables (41.5%), definitivas (36.4%) y

posibles (22.1%). Dentro del estudio se destacó que la mayor parte de notificaciones fueron realizadas por químicos farmacobiólogos (86.1%), mientras que los médicos tuvieron muy poca participación en el reporte de las reacciones adversas a medicamentos (13.9%) (27)

Por otra parte, durante la pandemia de COVID19 se efectuó un estudio de cinco países en América Latina, fue un estudio observacional y descriptivo, recabando 3,490 notificaciones de reacciones adversas a medicamentos de medicamentos destinados al tratamiento de la enfermedad por SARS-COV2, provenientes de Perú (n=3,037), Cuba (n=270), Colombia (n=108), Chile (n=72) y El Salvador (n=3), cabe señalar que originalmente México estaba considerado como parte de este estudio, no obstante fue retirado debido a que no se obtuvo respuesta del comité de bioética correspondiente a nuestro país. Los medicamentos más asociados fueron la azitromicina, ivermectina e hidroxiclороquina, asociando como evento más frecuente la presencia de diarrea (15%) y como evento más frecuente de reacciones adversas graves (11.9%) a la prolongación de QT por hidroxiclороquina. La prevalencia reportada fue notablemente predominante en adultos mayores de 65 años (54.5%), y las causalidades obtenidas con mayor frecuencia fueron probables (77.7%) y posibles (12.9%) de acuerdo con las categorías por la Organización Mundial de la Salud, también obtuvieron una asociación positiva débil entre la edad y gravedad de la RAM ($p < 0.001$, coeficiente: 0.2049). Dentro del personal notificante enfermería fue el que documentó mayores reportes (43.8%) mientras que el personal médico tuvo la menor participación (10.4%) (28). Este estudio a pesar de tener un enfoque muy específico hacia medicamentos con el objetivo de tratar una enfermedad emergente, enfatiza la importancia de promover el reporte de reacciones adversas a medicamentos tanto en el personal médico por su baja participación, así como situar la relevancia del tema en nuestro país promoviendo su actividad nacional e internacional.

Además, Montastruc y colaboradores llevaron a cabo un estudio retrospectivo observacional con el objetivo de determinar los desenlaces fatales debidos a reacciones adversas. Analizaron la base de datos de farmacovigilancia

perteneciente a la OMS, en un periodo situado entre el 1 de enero del 2010 y el 31 de diciembre del 2019, incluyendo pacientes mayores a dieciocho años de ambos sexos, obteniendo 3,250,967 casos después de su selección, de estos, se encontraron 43,685 reportes con desenlace fatal, siendo así que los grupos más afectados fueron el sexo masculino ($ROR = 1.47 [1.44 - 1.50]$) y adultos mayores a 65 años ($ROR = 13.45 [13.19-13.72]$), teniendo a los medicamentos inmunomoduladores, antineoplásicos y cardiovasculares como más frecuentes asociados a la mortalidad, encabezados por el denosumab (5.4%), la lenalidomida (4.8%) y la talidomida (4.3%), siendo así que los desenlaces fatales representan el 1% de los reportes de reacciones adversas a medicamentos recopilados (29).

En un estudio de casos y controles de tipo observacional analítico realizado en nuestro país durante un periodo de tres años se registraron 132 pacientes, perteneciendo 66 al grupo control (pacientes sin reacciones adversas) y 66 del grupo de casos (detectando 26 errores de medicación y 40 debido a reacciones adversas a medicamentos). La prevalencia de reacciones adversas fue de 3.6% con base en 1,800 pacientes atendidos durante el estudio, con antibióticos y antiinflamatorios como los medicamentos más asociados, la edad promedio fue de 35 años ± 17.41 y los síntomas más frecuentes fueron manifestaciones cutáneas como el prurito en un 85% ($n=34$), las erupciones cutáneas en un 82.5% ($n=33$) y el eritema en un 70% ($n=28$). Los factores asociados a reacciones adversas fueron género femenino ($RM\ 2.6, p=0.05, IC\ 95\%: 1.33-5.43$), antecedente de alergia ($RM\ 3.4, p=0.033, IC\ 95\%: 1.04-8.40$) y estancia intrahospitalaria prolongada ($RM\ 5.4, p=0.023, IC\ 95\%: 3.82-6.74$). Analizaron la variable de polifarmacia con referencia a partir de 2 medicamentos, pese a ello no mostró ser significativamente estadística, además se identificaron 22 casos de reacciones tipo A y 18 casos de reacciones tipo B (30).

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en Australia se recabaron datos de 2,000 pacientes hospitalizados con edades superiores a los 75 años y se analizó la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes de acuerdo con la presencia del diagnóstico de demencia, encontrando un 25.9% de

pacientes con el diagnóstico de demencia (n=517). Utilizando la codificación automatizada mediante CIE-10 para Australia se identificaron 8.3% (n=43) de reacciones adversas en pacientes con demencia y 14.6% (n=217) de reacciones adversas en pacientes sin demencia ($p<0.001$), obteniendo una prevalencia total del 13% (n=260). No obstante, se realizó un subgrupo de 600 pacientes aleatorizados para comparar la evaluación de un investigador farmacéutico con la realizada por el sistema de CIE-10, en esta muestra el farmacéutico pudo detectar 61.8% reacciones adversas (n=371), mientras que el sistema de CIE-10 solo captó 12.5% (n=75) de los casos, coincidiendo en 11.3% (n=68) de las reacciones captadas por ambos métodos. La causalidad fue evaluada por el investigador mediante el algoritmo de naranjo categorizando las reacciones como definitivas en un 1.1% (n=4), probables en un 21.0% (n=78), posibles en un 93.3% (n=346) y dudosas en un 3% (n=11), detectando reacciones adversas graves en un 97.3% (n=361) de estos casos. Además, las manifestaciones más frecuentes fueron las caídas en un 25.1% (n=93), constipación en un 18.3% (n=68) y lesión renal aguda en un 9.7% (n=36). Los medicamentos más asociados para la cohorte de 2,000 pacientes con 260 reacciones identificadas fueron los agentes antitrombóticos con un 26.2% (n=68), analgésicos en un 20% (n=52) y antibióticos sistémicos en un 11.9% (n=31), mientras que en la cohorte de 600 pacientes se identificaron como medicamentos más frecuentes a los inhibidores del sistema renina angiotensina en un 29.9% (n=111), analgésicos en un 21.8% (n=81) y diuréticos en un 21.6% (n=80). Finalmente se identificaron como factores de riesgo asociados por análisis multivariado a la estancia hospitalaria prolongada (OR 1.01, 95% IC 1.01-1.02) y al aumento en medicamentos inapropiados prescritos al ingreso (OR 1.17, 95% IC 1.00-1.38) (31)

Un estudio retrospectivo realizado en tres unidades médicas de Malawi analizó a 304 pacientes con la finalidad de determinar la relación entre las reacciones adversas a medicamentos en los medicamentos antibióticos, obteniendo una prevalencia de reacciones adversas en un 24% (n=73) de los pacientes. La media fue de 42 años para edad y de 4 días para estancia hospitalaria en los pacientes que no presentaron reacciones adversas, mientras que la media fue de

48 años para edad, de 6 días para estancia hospitalaria en los pacientes que presentaron este evento. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las afectaciones gastrointestinales (42.5%), seguido de musculoesqueléticos (26.3%), cardiovasculares (16.3%), de sistema nervioso central (13.8%) y urinarios (1.3%). Como antibióticos más frecuentes se identificaron la ceftriaxona (47.6%), seguido del metronidazol (22.9%) y la bencilpenicilina (13.3%). Respecto a la causalidad por algoritmo de Naranjo se clasificaron 71 reacciones posibles (83.6%), 11 reacciones probables (15.1%), 1 reacción definitiva (1.4%) y ninguna como dudosa. Se encontró mayor riesgo de presentar reacciones adversas en pacientes mayores de 65 años (OR 4.35, IC 95%: 2.21-9.28, $p < 0.001$), pacientes con más de un antibiótico en su tratamiento (OR 2.14, IC 95%: 1.18-3.90, $p < 0.012$) y estancia hospitalaria mayor de 3 días (OR 5.11, IC 95%: 2.47-10.55, $p < 0.001$) (32)

En un estudio retrospectivo, llevado a cabo en un hospital de tercer nivel de atención en China, se analizaron 1,803 reportes de reacciones adversas a medicamentos en una base de datos de 9 años, donde encontraron por el algoritmo de Naranjo 1,058 reacciones probables (58.68%), 739 reacciones posibles (40.99%) y 6 reacciones definitivas (0.33%), con una severidad mediante la escala de Hartwig distribuida en 663 reacciones leves (36.77%), 780 reacciones moderadas (43.26%) y 360 reacciones graves (19.97%). Teniendo a los antibióticos sistémicos como los más frecuentes (22.75%), seguido de los agentes cardiovasculares (12.41%) y aquellos relacionados a trastornos digestivos y metabólicos (12.06%), mientras que, de manera particular, la aspirina representó la mayoría de las reacciones adversas graves ($n=52$), seguido del clopidogrel ($n=17$) y levofloxacino ($n=16$). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron los trastornos de la piel y sus anexos (22.44%), trastornos gastrointestinales incluyendo el sangrado de tubo digestivo (30.38%) y trastornos hepáticos y de vías biliares (14.19%). Encontraron una correlación positiva al relacionar las reacciones adversas graves con la edad ($r_s=0.167$, $p < 0.001$), el número de medicamentos ($r_s=0.136$, $p < 0.001$) y la posibilidad de prevención de las reacciones ($r_s=0.299$, $p < 0.001$) (4).

En un estudio de cohortes multicéntrico realizado en cuatro hospitales de Etiopía se estudiaron los factores relacionados a reacciones adversas a medicamentos en adultos mayores, incluyendo a 373 pacientes obteniendo una incidencia de 31.10% (n=121, IC 95%: 26.38-35.82), identificando como manifestaciones más frecuentes a las afectaciones gastrointestinales (28.92%), seguido de cardiovasculares (19.01%) y endocrinas (16.53%), mientras que de manera individual las reacciones más reportadas fueron las úlceras estomacales (9.09%), hipotensión (8.26%) y el edema (7.44%). Mediante el algoritmo de Naranjo se obtuvo como causalidad más frecuente a las reacciones probables (54.45%), seguidas de las posibles (45.37%), las definitivas (12.11%) y las dudosas (7%), por otra parte, usando la escala de Hartwig identificaron una predominancia de reacciones moderadas (56.2%), seguidas de reacciones leves (35.53%) y reacciones graves (8.27%). Los fármacos más asociados fueron los antibióticos (21.49%), seguidos de los anticoagulantes (12.40%) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (9.92%), a su vez, se encontró como asociaciones a la presencia de RAM el sobrepeso (OR= 3.761; IC 95%:1.72-8.21; p <0.001), antecedente de hospitalización 6 meses previos (OR =5.585; IC 95%: 2.71–11.49; p=0.000) y la “hiperpolifarmacia” (OR= 2.812, IC 95%: 1.02-8.51, p=0.047) definida como la presencia más de 10 medicamentos durante el tratamiento (33).

En un estudio prospectivo observacional realizado en Inglaterra, se registraron todas las admisiones médicas en un periodo de 24 horas durante un mes, recabando 1,187 ingresos de los cuáles 218 tuvieron casos de RAM (18.4%), donde la mayoría fueron la causa principal de la admisión hospitalaria (90.4%). Los pacientes que presentaron reacciones adversas registraron un promedio de edad más alto que los que no presentaron RAM (73.2 ± 14.5 años y 66.7 ± 19.2 años, respectivamente). La media de medicamentos para los pacientes con RAM fue de 10.5 ± 4.6 , mientras que los que no presentaron el evento fue de 7.8 ± 5.1 , relacionándose directamente con la probabilidad de tener una RAM (OR 1.11, IC 95%: 1.07-1.14, p<0.01), con polifarmacia presente en el 91.3% de la población con el evento estudiado en contraste con el 72.9% de la población sin presencia de reacciones adversas, a su vez también se encontró una asociación positiva entre la

presencia de más comorbilidades con la posibilidad de presentar una RAM (OR 1.08, IC 95%: 1.04-1.13, $p < 0.01$). Los medicamentos implicados en su mayoría fueron diuréticos (14.2%), seguidos de esteroides inhalados (12.4%), anticoagulantes (9.6%) e inhibidores de la bomba de protones (8.3%), así mismo, las manifestaciones más frecuentes fueron la insuficiencia renal (11%) y la insuficiencia hepática (6.9%). Lograron identificar 188 reacciones tipo A (86.2%) y 30 reacciones tipo B (13.8%) según la clasificación de Thompson y Rawlins y una estancia hospitalaria de 6 días en promedio para los pacientes con RAM (34).

Un estudio observacional descriptivo transversal realizado en Honduras obtuvo una muestra de 4573 pacientes ambulatorios tratados con AINE o con antibióticos, de los cuáles 556 (12.4%) presentaron RAM. Obteniendo por algoritmo de Naranjo 291 reacciones probables (51.4%), 214 reacciones posibles (37.8%) y 45 reacciones definitivas (8%) y 16 reacciones dudosas (2.8%), además por la clasificación de Thompson y Rawlins detectaron 413 reacciones tipo A (75.1%), 68 reacciones tipo B (12.4%) y 39 reacciones tipo C (7.1%), así como 417 reacciones leves (85.6%), 67 reacciones moderadas (12.2%) y 12 reacciones graves (2.2%) mediante la escala de severidad de Hartwig. Afectando principalmente al aparato digestivo (80%), seguido del sistema tegumentario (10.2%) sistema nervioso (7.3%) y el sistema inmune (4%) (35).

Un estudio retrospectivo observacional realizado en un centro de farmacovigilancia de la India recopiló datos de 5 años, registrando 252 reacciones adversas. Los medicamentos más asociados fueron los antibióticos (59.1%), seguido de suplementos vitamínicos y minerales (13.8%), medio de contraste (6%), antituberculosos (6%), analgésicos (5.2%) y medicamentos gastrointestinales (3.2%), mientras que las manifestaciones más comunes fueron reacciones tegumentarias (77,8%) y trastornos gastrointestinales (10.7%). Por algoritmo de Naranjo se obtuvieron 179 reacciones probables (71%), 55 reacciones posibles (22%), 10 reacciones definitivas (4%) y 8 reacciones dudosas (3%), mientras que la clasificación de Thompson y Rawlins categorizó a 81 reacciones como tipo A (32%) y 171 reacciones como tipo B (68%), así como la escala de severidad de Hartwig

determinó como más frecuentes a las reacciones leves (58%), seguidas de las reacciones moderadas (39%) y las reacciones graves (3%) (36).

A pesar de que existe poca evidencia procedente de nuestro país, se denota la importancia que representan las reacciones adversas a medicamentos dentro de la salud pública, no solo por su impacto en el estado clínico de pacientes hospitalizados o ambulatorios, sino también por la oportunidad de mejora en nuestros sistemas de farmacovigilancia y así realizar una prevención efectiva.

Prevención de reacciones adversas a medicamentos

Vallano y colaboradores llevaron a cabo un estudio de tipo cualitativo con la finalidad de identificar las problemáticas percibidas sobre el reporte de reacciones adversas por parte de los médicos adscritos y residentes. Lograron recabar 208 médicos que fueron divididos en 15 grupos, a cada uno se les impartió una sesión de 1 a 2 horas moderada por un farmacólogo clínico que introdujo los temas de la notificación espontánea y algunas otras preguntas para conducir la discusión sin que los participantes estuvieran enterados de la recolección de datos, mientras tanto tres diferentes farmacólogos clínicos tomaban nota de los temas emergentes para explorar y entender más acerca de la perspectiva de los médicos sobre las reacciones a medicamentos. Tras un periodo de 6 meses culminando los grupos de enfoque, identificaron que los principales problemas fueron la falta de sospecha clínica al momento de hacer diagnósticos diferenciales, la deficiencia en insumos para el reporte de reacciones adversas además de la falta de organización en el comité de farmacovigilancia, la carga de trabajo que no permitía reportar las reacciones percibidas sin implicaciones mayores para el paciente y los potenciales conflictos médico legales con los pacientes. Concluyendo como posibles soluciones a los problemas definir las prioridades en los reportes espontáneos dependiendo de los servicios y áreas donde se presente la reacción, hacer que el contacto con el comité de farmacovigilancia sea más sencillo ya sea mediante contacto telefónico, posters, contactos de correo electrónico, cajas destinadas a formatos para el reporte de las reacciones adversas o asignar a un personal específico que se encargue de reportar directamente al comité permitiendo a los médicos seguir con la carga de

trabajo sin restar importancia a los eventos presentados, desarrollo de información o actividades de apoyo que ayuden a hacer más sencillo el reporte de reacciones adversas, así como realizar una retroalimentación periódica de las actividades de farmacovigilancia y reportes recabados mediante un boletín en el hospital (37).

De la mano con lo anterior, en un estudio de casos y controles de tipo observacional y analítico se recabaron 11 ensayos clínicos aleatorizados entre Europa y Asia, incluyendo a 5,097 médicos y 887 farmacéuticos, además de personal de enfermería en unidades de atención primaria, evaluando si las intervenciones educativas podían aumentar la incidencia de reportes de reacciones adversas a medicamentos, obteniendo que hubo un incremento significativo respecto a los grupos control (OR=4.75, IC 95%, 2.46-9.12, 5 estudios), recalcando que en un análisis de subgrupos el que tuvo mejores resultados fueron los talleres sobre el reporte de reacciones adversas a medicamentos (OR=6.26, IC 95%, 4.03-9.73, I 57%, 3 estudios), mientras que otras estrategias como intervenciones combinadas (OR=5.14, IC 95%, 0.97-27.26, I 98%, 3 estudios) o intervenciones de asesoría telefónica (OR= 2.59, IC 95%, 0.77-8.73, I 29%, 2 estudios) no mostraron diferencias sustanciales. También se encontró que la estrategia de talleres incrementó el número de informes significativamente durante un periodo de 16 meses para reacciones adversas totales y graves y de 12 meses para reacciones inesperadas, altamente relacionadas y nuevos fármacos, mientras que las intervenciones combinadas solo aumentaron reportes 12 meses para reacciones inesperadas y nuevos fármacos, y las intervenciones de llamadas telefónicas sobre capacitación solo aumentaron el reporte durante 4 meses. Estableciendo así que la intervención más eficaz para incrementar el reporte de las reacciones adversas es mediante talleres, posiblemente debido a la interacción con la audiencia, con una gran variación en su ejecución, yendo desde dos sesiones de dos horas en un día, una sesión de una hora, una sesión mensual o dos sesiones de media hora (38).

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo y diseño general del estudio

- Intervención del investigador: Observacional
- Enfoque: Cuantitativo
- Alcance: Descriptivo
- Tiempo: Transversal
- Planificación de toma de datos: Prospectivo

Universo de estudio

Pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Miguel Silva” durante un periodo de 8 meses (01 de septiembre del año 2024 al 30 de abril del año 2025).

Tamaño de muestra

El universo total fue de 238 pacientes, provenientes de la aleatorización de 10 camas censables en el servicio de medicina interna, así como de reportes de otros servicios en el hospital, generando una base de datos para el comité de farmacovigilancia del hospital, posteriormente se aplicaron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación definidos para este estudio, obteniendo un tamaño de muestra fue de 168 pacientes, siendo estos últimos el objeto de análisis para este trabajo.

Unidad de análisis y observación

Pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Miguel Silva” mediante aleatorización de camas para detección de reacciones adversas a medicamentos previo a su ingreso o durante su estancia hospitalaria en un periodo comprendido entre 01 de septiembre del año 2024 al 30 de abril del año 2025.

Criterios de inclusión

- Pacientes masculinos y femeninos en un rango mayores de 18 años y menores de 80 años que se encuentren hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna.

Criterios de exclusión

- Pacientes que se encuentren en cuidados paliativos
- Pacientes referidos de otro hospital con reacción adversa a medicamentos presente en ese nosocomio.

Criterios de eliminación

- Pacientes que desarrollen un aislamiento estricto que impida su seguimiento individual.
- Pacientes que cuenten con datos incompletos o ausentes en el expediente médico necesarios para su estudio.

Hipótesis

H1: Existe asociación significativa entre la terapia farmacológica múltiple y la edad avanzada con la presencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

H0: No existe asociación significativa entre la presencia de reacciones adversas a medicamentos y factores como la terapia farmacológica múltiple y la edad avanzada en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Recolección y selección de los datos iniciales para el estudio

Se realizó una aleatorización de 10 camas de hospitalización en el servicio de medicina interna con la finalidad de evitar sesgos durante el estudio, consecuentemente durante el periodo de observación se recolectaron los datos pertinentes de cada paciente, realizando una vigilancia intensiva por parte del

Médico Pasante de Servicio Social para lograr captar las reacciones adversas a medicamentos y dar seguimiento a su desenlace.

A su vez se recabaron datos de pacientes no pertenecientes al servicio de medicina interna que presentaron reacciones adversas a medicamentos y que fueron informadas por el personal de salud al comité de farmacovigilancia. Esta decisión fue considerada importante por dicho comité, ya que el estudio de investigación puede aportar datos sustanciales hacia el Hospital General “Dr. Miguel Silva” para su retroalimentación particular, no obstante, en el producto final de esta tesis no fueron considerados ya que no cumplían con criterios de inclusión del estudio.

Los datos pertinentes fueron recolectados de los expedientes en el área de hospitalización, no obstante, se realizó interrogatorio directo a pacientes o familiares además de consultar al personal médico del servicio en caso de existir alguna variable omitida en el expediente clínico que pudiera ser obtenida por estos medios. Cabe señalar que en conjunto con la encargada del comité de farmacovigilancia durante el tiempo del estudio, se tomó la decisión de no elaborar una carta de consentimiento informado, debido a las características del estudio, además de que existe intervención nula sobre el manejo de los pacientes, esto con fundamento en la NOM-012-SSA3-2012 “Investigación para la salud en seres humanos”, que regula la necesidad de consentimiento informado por escrito únicamente cuando existen maniobras experimentales o riesgo mayor al mínimo beneficio, por lo que en el presente estudio, siendo de carácter observacional, descriptivo y limitado a revisión y análisis de expedientes clínicos con registro de las reacciones adversas a medicamentos y camas de hospitalización, no se requiere de dicha autorización firmada.

Al momento de detectar una RAM, se consultó con el personal médico a cargo del paciente, y con la finalidad de tener mayor certeza sobre el agente sospechoso, se indagó tanto en los antecedentes personales, el padecimiento actual y la medicación previa como en el historial de indicaciones terapéuticas del personal médico y de enfermería.

Para las reacciones presentadas durante el periodo de hospitalización, se solicitó a enfermería el medicamento administrado, obteniendo así información relevante como el lote farmacéutico, la fecha de caducidad, forma de presentación, concentración, empresa farmacéutica de elaboración, empaque y evidencia en formato de fotografía digital, en aquellos casos donde el personal de enfermería no contaba con el medicamento se hizo seguimiento con el personal de farmacia o de sesiones de quimioterapia, situando los máximos esfuerzos posibles para obtener los datos imprescindibles para el reporte de las reacciones adversas.

Para las reacciones presentadas de manera ambulatoria pero que ingresaron a hospitalización durante su manifestación, se solicitó a los familiares el medicamento sospechoso y de ser posible los fármacos pertenecientes a su tratamiento ambulatorio, no obstante, en algunos casos fue complicado conseguir dicho medicamento por circunstancias fuera de nuestro alcance como eliminación del empaque por los familiares o dificultad en su desplazamiento desde su hogar hasta el hospital.

Cada reacción adversa a medicamento detectada, corroborada y recabada fue reportada en el sistema VigiFlow (Anexo 1, 2, 3 y 4) perteneciente al centro de monitorización de Uppsala de la Organización Mundial de la Salud, instalado en el ordenador del comité de farmacovigilancia del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y así mismo vinculada a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), coincidiendo en la base de datos global denominada VigiBase, contando con un tiempo máximo de 7 días naturales para RAM graves y de 90 días para RAM no graves según lo establecido en la NOM-220-SSA1-2016. Cabe aclarar que, únicamente las reacciones no reportadas fueron aquellas donde se agotaron todos los esfuerzos por recabar los datos necesarios para el reporte, así como el fármaco implicado en el evento sin haber tenido éxito en su registro.

Una vez recabada la base de datos en Excel se realizó un filtro mediante los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, con el objetivo de captar verdaderamente a la población blanco de este estudio, de esta manera se entregó la primera base de datos no filtrada al comité de farmacovigilancia con beneficio a

las estadísticas del hospital, y se utilizó la base de datos filtrada con los criterios establecidos previamente para este estudio. Posteriormente con el programa Statical Package for the Social Sciences (SPSS) se calcularon medidas de tendencia central y desviación estándar, así como pruebas de análisis inferencial con la finalidad de encontrar la distribución de las variables en la población, así como las asociaciones significativas con la presencia de RAM.

Finalmente, al culminar el proyecto de investigación se presentaron los resultados preliminares al comité de farmacovigilancia, a los jefes de servicio y a los directivos del hospital con la finalidad de situar la importancia de las RAM como un punto importante a atender en el medio, y a su vez dar a conocer el trabajo realizado durante el servicio social en investigación.

Métodos y modelos de análisis según tipo de variable

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
1. Determinar las variables sociodemográficas de la población perteneciente al estudio y su asociación con las reacciones adversas a medicamentos	SEXO	Cualitativa Nominal Dicotómica	Hombre/ Mujer
	PESO	Cuantitativa Continua	Kg
	TALLA	Cuantitativa Continua	cm
2. Identificar y clasificar los tipos de reacciones adversas a medicamentos, así como su prevalencia, en los	REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS	Cualitativa Nominal Dicotómica Cualitativa Ordinal	Si/No

pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna.	DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN TIPO DE REACCIÓN ADVERSA	Cualitativa Nominal	Definida/Probable/Posible/Dudosa Tipo A, B, C, D, E, F
3. Analizar la terapia farmacológica múltiple y edad como factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes durante su hospitalización	TOTAL DE MEDICAMENTOS POLIFARMACIA EDAD MEDICAMENTO RESPONSABLE DE LA REACCIÓN ADVERSA	Cualitativa Nominal Cualitativa Nominal Dicotómica Cuantitativa Discreta Cualitativa Nominal	Número de medicamentos Si/No Años Nombre del medicamento
4. Evaluar el impacto clínico de las reacciones adversas a	DIAGNÓSTICO	Cualitativa Nominal	No especificadas

medicamentos en la evolución y desenlace de los pacientes, así como la prolongación de su estancia hospitalaria o incremento de mortalidad	CLÍNICA	Cualitativa Nominal	No especificadas
	SEVERIDAD	Cualitativa Ordinal	Nivel 1,2,3,4,5,6,7
	DURACIÓN DE TRATAMIENTO	Cuantitativa Discreta	Días
	DURACIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA	Cuantitativa Discreta	Días
	FALLECIMIENTO	Cualitativa Nominal	Si/No
	ALTA HOSPITALARIA	Cualitativa Nominal	Si/No
	ESTANCIA DEL PACIENTE	Cuantitativa Continua	Días

Se realizaron pruebas de normalidad de Kolmogorov Smirnov para determinar la distribución de la población estudiada, consecuentemente se hicieron pruebas no paramétricas para el análisis inferencial, realizando las siguientes:

- Coeficiente de correlación de Spearman: Utilizado para determinar la dirección de asociación entre dos variables cuantitativas no paramétricas, o cuando alguna de ellas sea ordinal. Esta prueba permitió evaluar si existía

una relación entre variables como número total de medicamentos prescritos, el peso, la edad o la estancia hospitalaria con la presencia de RAM.

- Prueba de U de Mann-Whitney: Se aplicó para comparar las diferencias entre las medianas de dos grupos independientes, analizando variables continuas como edad, peso, número total de medicamentos y duración de la estancia hospitalaria relacionados a la presencia de RAM.
- Prueba de Chi cuadrado (X^2): Se utilizó para analizar la asociación entre variables categóricas, como el sexo del paciente, la presencia de polifarmacia y el egreso hospitalario (alta hospitalaria o defunción) con relación a la ocurrencia de la RAM, permitiendo evaluar si existía una dependencia significativa entre las distribuciones de estas variables.
- Odds Ratio (OR): Se calculó como una medida de asociación entre variables categóricas dicotómicas, particularmente para estimar el riesgo relativo de desarrollar RAM en función de factores como la polifarmacia, el sexo o la condición del egreso, pudiendo permitir interpretar la probabilidad relativa de que ocurra el evento de interés, acompañándose con un intervalo de confianza del 95% para valorar la precisión de esta estimación.
- El nivel de significancia de p establecido fue: <0.05 .

Programas estadísticos y versión que utilizará para análisis de datos

Se utilizó el programa de Microsoft Excel 365 para la recopilación de los datos pertenecientes al estudio de investigación, así como su organización y categorización mediante las escalas mencionadas durante el protocolo. A su vez, se ejecutó el programa estadístico Statical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 30.0.0 para el análisis de las variables, sus correlaciones y pruebas estadísticas.

Instrumentos por utilizar y métodos para el control de datos

Se utilizaron las siguientes herramientas para evaluación de las reacciones adversas a medicamentos:

- Clasificación de Thompson y Rawlins: Permitió categorizar a las reacciones dependiendo de su mecanismo de acción, ocurrencia, presentación del evento y aparición.
- Algoritmo de Naranjo: Permitió evaluar la causalidad de las reacciones adversas con los medicamentos sospechosos, estableciendo distintas probabilidades de ocurrencia para cada fármaco con su respectiva reacción atribuible.
- Escala de Severidad de Hartwig y Siegel: Permitió clasificar la gravedad de las reacciones adversas dependiendo de su complejidad, manejo, admisión hospitalaria y desenlace posterior.

Aspectos éticos

En el presente estudio, se cumplieron rigurosamente las disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. Esta investigación se clasifica como de riesgo mínimo, ya que es un estudio prospectivo que emplea datos recabados de la evaluación del paciente y no implica intervenciones que puedan afectar la integridad física o moral de los participantes. La presente investigación tiene como objetivo principal la identificación y análisis de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados, sin realizar procedimientos que pongan en riesgo la integridad o atenten contra la dignidad de los pacientes. Se garantizó el respeto a sus derechos y bienestar, tal como se establece en el artículo 13 de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, y será llevado a cabo siguiendo principios científicos y éticos en conformidad con el artículo 14 del reglamento.

El estudio también respetó los principios éticos fundamentales para la investigación médica en seres humanos, como lo establece la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, la cual promueve el bienestar del paciente por encima de cualquier otro interés. Asimismo, se garantizó la confidencialidad de la información personal de los participantes, de acuerdo con los principios de la Declaración y el Código de Núremberg.

De acuerdo con la Ley general de protección de datos personales, en posesión de sujetos obligados a formar parte del estudio en cuestión, se respetó la integridad de datos confidenciales y se mantuvo el anonimato de los pacientes integrados en este protocolo, de acuerdo con lo establecido en el Diario Oficial de la Federación por la Ley de protección de datos personales en posesión de sujetos obligados 2017. Dando claridad a los principios y procedimientos que aseguran la protección de datos personales como derecho fundamental de toda persona y como sujetos obligados.

Dado que no se realizarán intervenciones directas en este protocolo, no se solicitó consentimiento informado de los participantes, ya que según la NOM-012-SSA3-2012 “Investigación para la salud en seres humanos”, se establece que la necesidad de consentimiento informado por escrito se obtiene únicamente cuando existen maniobras experimentales o riesgo mayor al mínimo beneficio, por lo que en el presente estudio, siendo de carácter observacional, descriptivo y limitado a revisión y análisis de expedientes clínicos con registro de las reacciones adversas a medicamentos y camas de hospitalización, no se requiere de dicha autorización firmada, agregado a esto, no se aplicó ninguna intervención terapéutica, procedimiento invasivo ni experimental, por lo que el diseño y desarrollo del estudio están justificados sin la obtención de un consentimiento informado escrito conforme a la norma mencionada. No obstante, cabe señalar que, cualquier evento adverso identificado se reportó al comité de farmacovigilancia del hospital, siendo así que la privacidad de los pacientes se mantuvo bajo estricta confidencialidad, y el análisis de los datos se hizo de manera agregada para garantizar la privacidad de la información.

Aspectos de bioseguridad

Se utilizaron medidas de protección personal básicas solo en caso de visitar a pacientes para verificar las reacciones adversas a medicamentos, llevando a cabo la higiene de manos establecida en los cinco momentos del cuidado al paciente, así como la protección mediante cubrebocas. Para pacientes aislados solo se ingresó en caso de contar con la bata desechable proporcionada en el ámbito de

hospitalización, portando cubrebocas y haciendo higiene de manos adecuada, sin tocar al paciente en ningún momento para evitar posibles riesgos de infección hacia la persona enferma.

Recursos materiales

Expedientes clínicos presentes dentro del área de hospitalización del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, del cual se extrajeron los datos hacia una base de datos inicialmente elaborada en Microsoft Office Excel, y de la cual posteriormente se vaciaron hacia el programa estadístico SPSS para su análisis e interpretación, todo fue efectuado usando una laptop HP 15-dy1xxx.

Recursos humanos

- Dra. María Sandra Huape Arreola: Asesora y revisora del proyecto, así como de sus resultados, reporte de las reacciones adversas a medicamentos presentadas y análisis estadístico para la correcta elaboración de la investigación.
- M.C. Diana García Cerrillo: Revisora del proyecto por parte de la Universidad Vasco de Quiroga perteneciente al comité de investigación y programas de tutores para el servicio social de investigación en la carrera de medicina.
- Dra. Astrid Salcedo Gómez: Jefa del servicio de Medicina Interna en el Hospital General Dr. Miguel Silva, quien nos autorizó el acceso a su servicio a cargo con la finalidad de los objetivos y metodología llevados a cabo en esta investigación.
- MPSS Josué Franco Rojas: Revisión de la literatura, elaboración del protocolo de investigación. Recopilación de datos procedentes de expedientes clínicos de pacientes hospitalizados, conjuntar información necesaria para el reporte de reacciones adversas a medicamentos, construcción de una base de datos que acapare las variables propuestas, así como su análisis estadístico, interpretación de resultados, conclusión del protocolo y producto de investigación. Presentación en congresos o carteles, así como búsqueda de revista para su publicación.

Recursos financieros

Dado que durante el protocolo se utilizaron hojas blancas, lapiceros e impresiones, lo que supuso un presupuesto de 250 pesos aproximadamente, absorbidos en beneficio del estudio por el médico pasante de servicio social, sin haber financiamiento por parte del hospital, la universidad y tampoco algún programa en particular.



RESULTADOS

En un primer momento se recabaron 238 pacientes como parte del universo total del hospital, esto incluía pacientes de otros servicios, decisión tomada por el comité de farmacovigilancia situando una base de datos importante para el hospital, no obstante, una vez realizado el filtro con criterios de inclusión, exclusión y eliminación, contemplando a las camas aleatorizadas y servicio de medicina interna correspondientes al protocolo de este estudio se obtuvieron 168 pacientes, dentro de los cuales 15 presentaron reacción adversa a medicamentos y 153 no presentaron ninguna reacción (Figura1).

Figura 1. Diagrama de Flujo



En la población total del estudio (n=168) se observó un predominio del sexo masculino, identificando a 127 pacientes como hombres (75.59%) y 41 mujeres (24.40%), en el grupo de pacientes que presentaron RAM 11 eran hombres (73.33%) y 4 mujeres (26.66%) (Figura 2), mientras que en el grupo de pacientes que no presentaron RAM, 116 eran hombres (75.81%) y 37 mujeres (24.18%) (Figura 3), siendo así que la población tuvo predominancia en el sexo masculino.

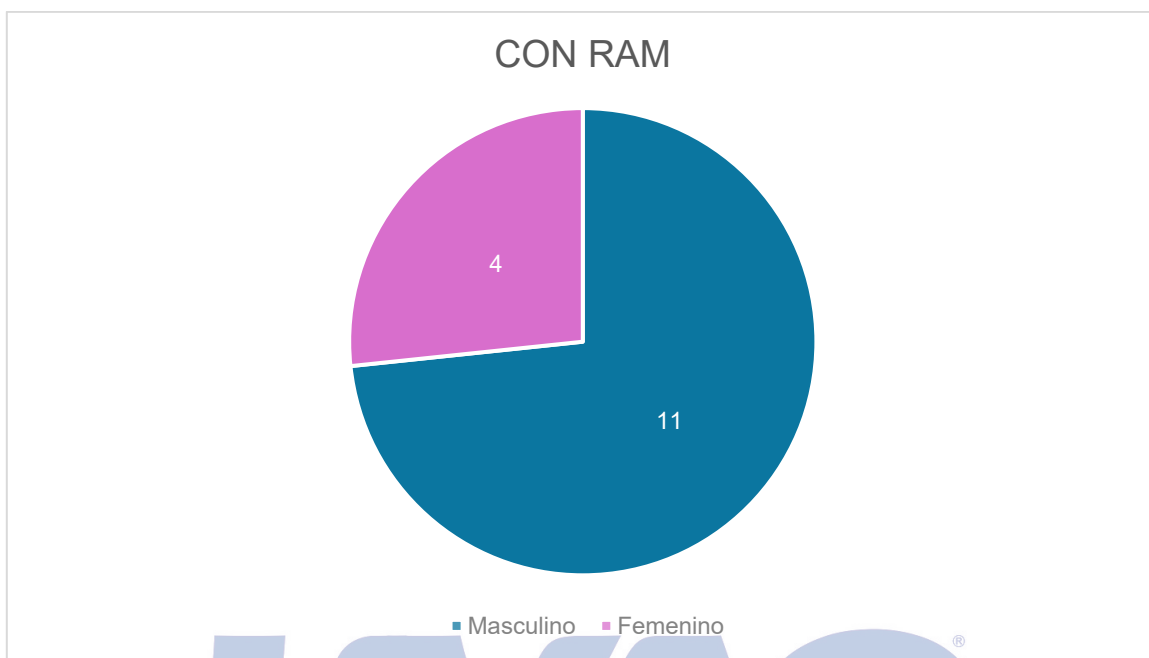


Figura 2. Distribución de sexo en pacientes con RAM

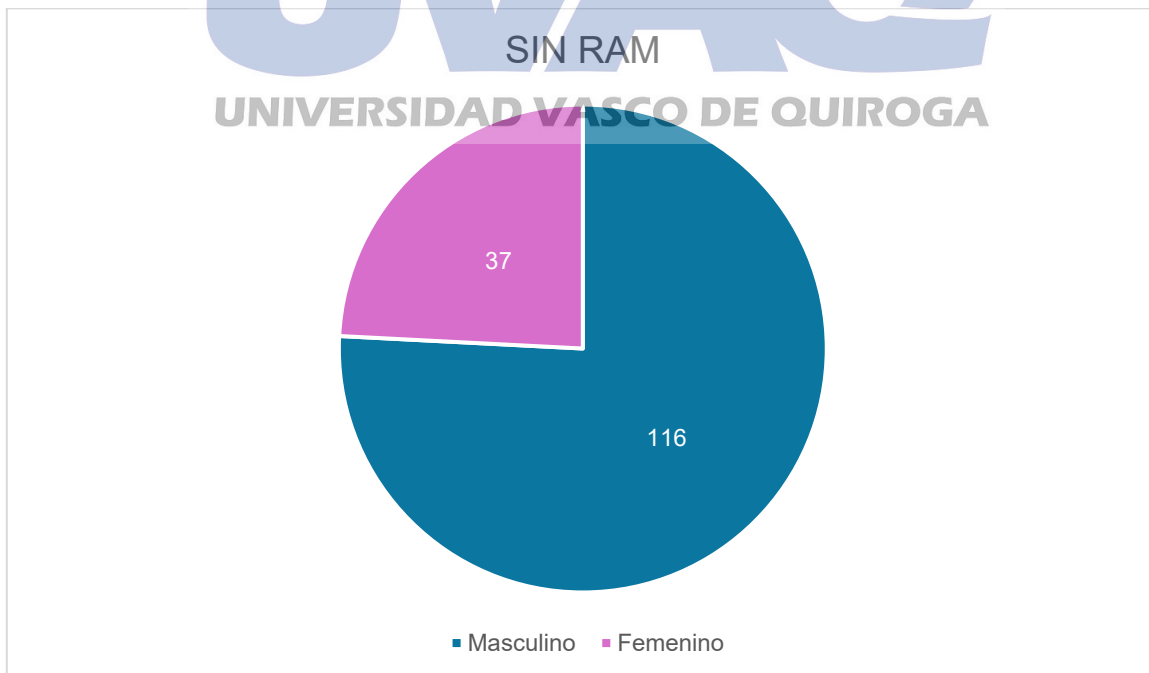


Figura 3. Distribución de sexo en pacientes sin RAM

La media de peso fue ligeramente menor en los pacientes que presentaron RAM en comparación con aquellos que no presentaron este evento (70.73 ± 16.31 kg; 73.69 ± 17.50 kg, respectivamente) (Figura 4).

No obstante, respecto a la edad, los pacientes con RAM tuvieron un promedio más grande (53.86 ± 17.6 años), en contraste con pacientes sin reacciones adversas (49.93 ± 16.1 años) (Figura 4).

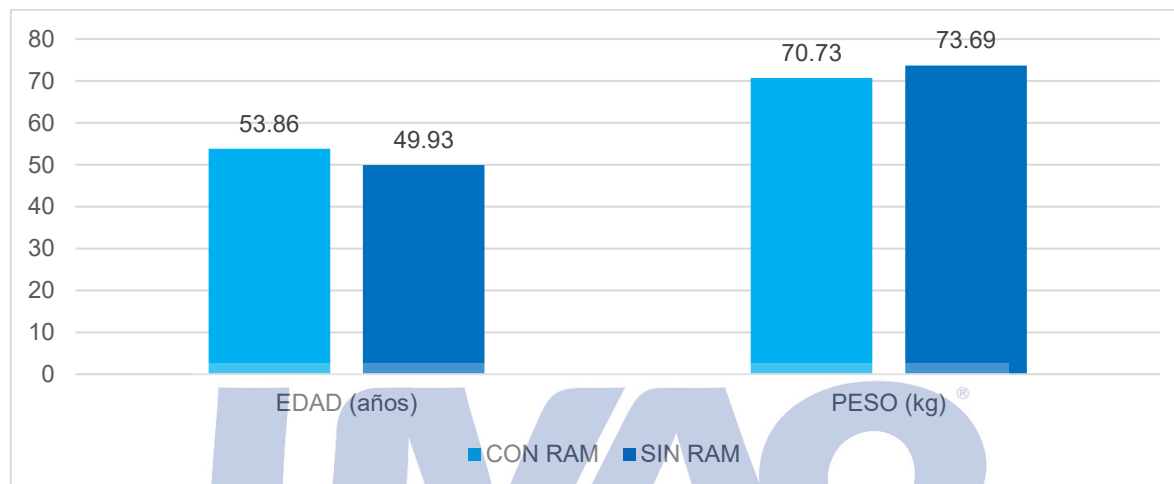


Figura 4. Distribución de la Edad y el Peso en función de la presencia de reacciones adversas a medicamentos

De igual manera, la polifarmacia, con valor de referencia situado en 5 o más medicamentos prescritos al momento de captar los datos del paciente, estuvo presente en 13 pacientes de los 15 casos de RAM (86.66%) y en 119 pacientes de los 153 que no presentaron RAM (77.77%), obteniendo un total de 132 pacientes con terapia farmacológica múltiple durante el estudio (78.57%), destacando que la media de medicamentos prescritos fue mayor en los pacientes con el evento esperado (8.33 ± 3.69) que los pacientes que no presentaron las RAM (7.11 ± 3.3) (Figura 5), indicando la presencia de polifarmacia en la mayoría de ambos grupos, no obstante, con un predominio mayor por parte de los pacientes con reacción adversa tanto en su media como en su desviación estándar.

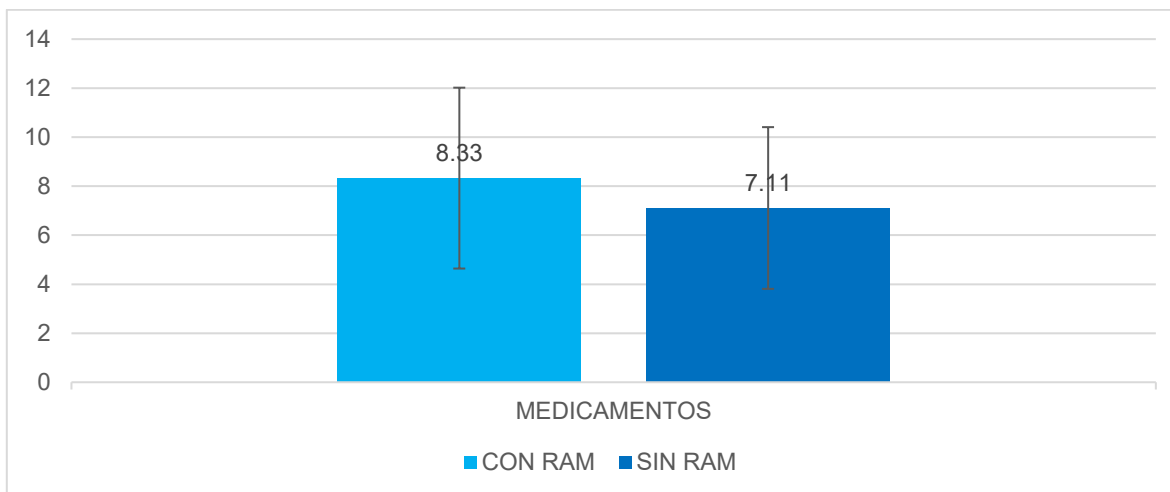


Figura 5. Media del número medicamentos en función de la presencia de RAM

La estancia hospitalaria fue notablemente mayor en los pacientes que presentaron RAM (23.73 ± 16.5) en contraste a los que no presentaron RAM (16.85 ± 15.9) (Figura 6), además, dentro del periodo de hospitalización se evaluó el desenlace de clínico de los pacientes, obteniendo 3 defunciones (20%) y 12 altas hospitalarias (80%) para el grupo que presentó RAM, en contraste con las 24 defunciones (15.68%) y 129 altas hospitalarias (84.31%) del grupo que no presentó RAM (Figura 7 y 8).

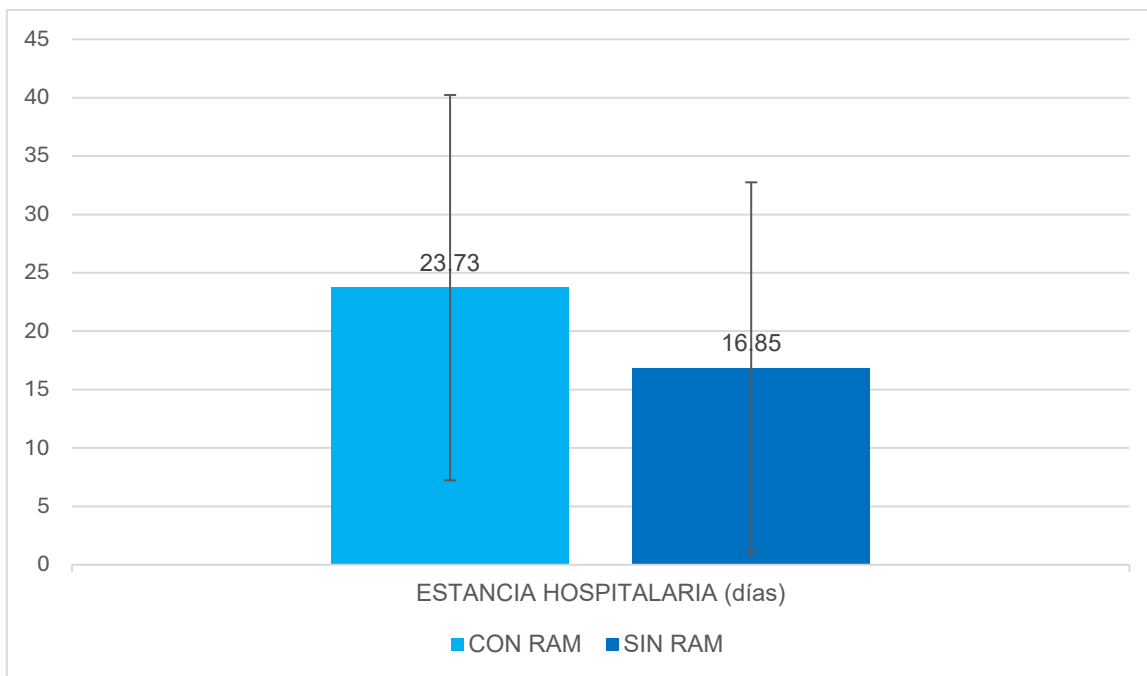


Figura 6. Media de los días de estancia hospitalaria en función de la presencia de RAM

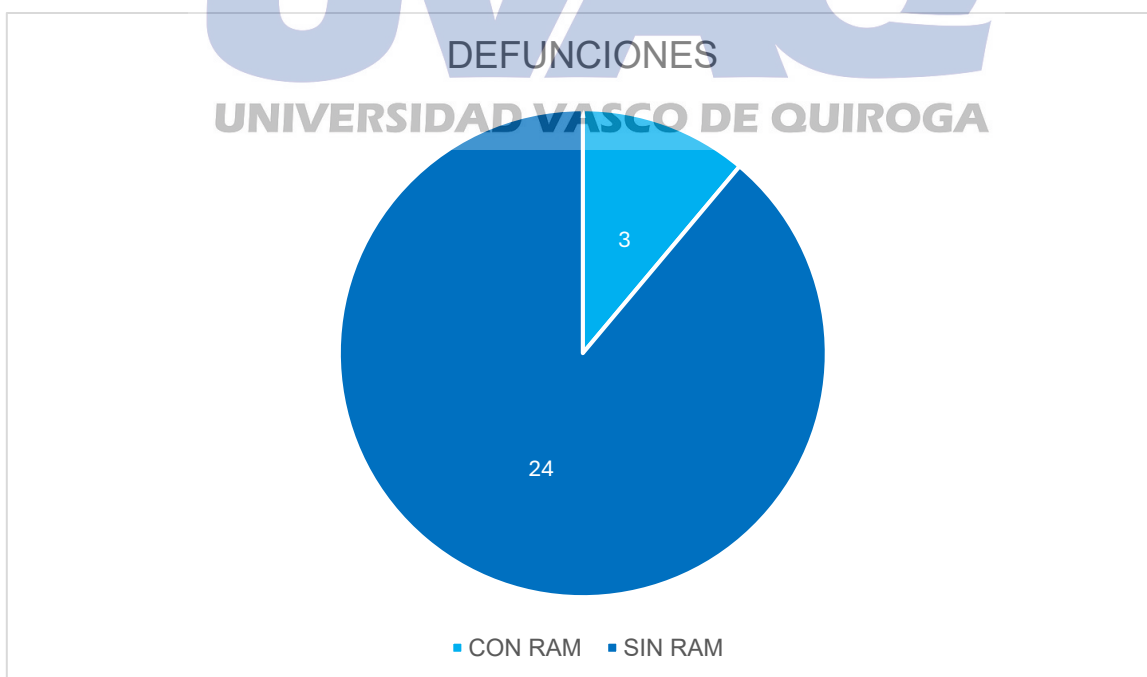


Figura 7. Distribución de las defunciones en función de la presencia de RAM

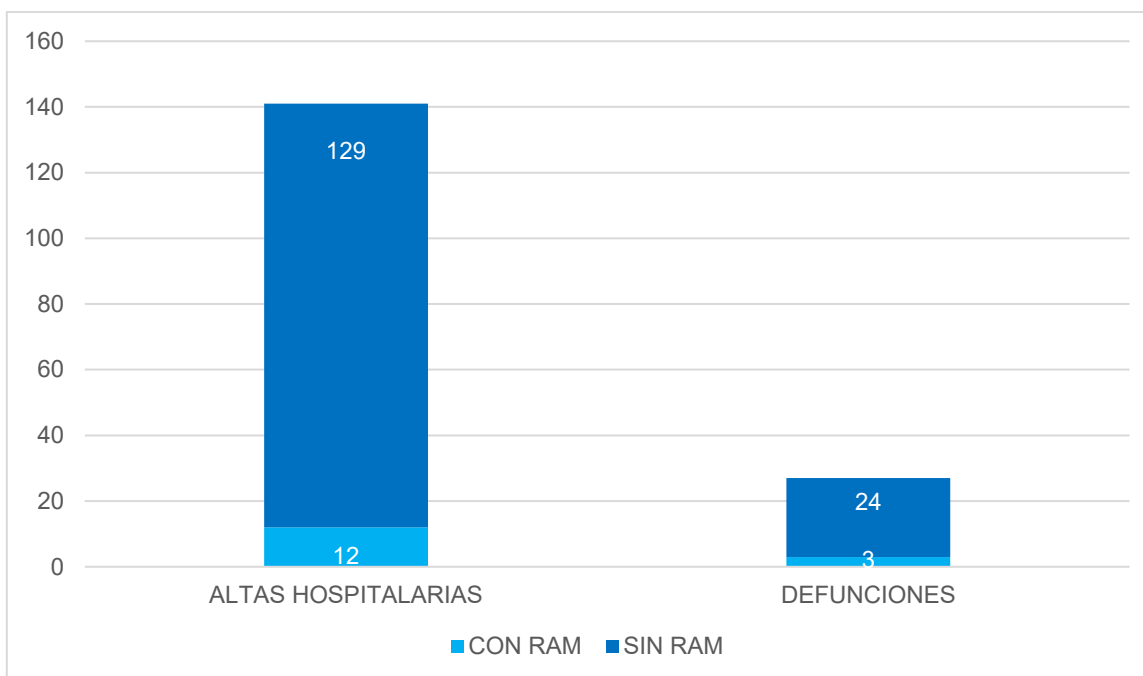


Figura 8. Distribución de las altas hospitalarias y defunciones durante el estudio en función de presencia de las RAM[®]

Todos los datos mencionados con anterioridad se exponen de manera concreta en la siguiente tabla (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados divididos en pacientes con y sin reacciones adversas a medicamentos

VARIABLES	TOTAL (168)	RAM (15)	NO RAM (153)
MASCULINO	127 (75.59%)	11 (73.33%)	116 (75.81%)
FEMENINO	41 (24.40%)	4 (26.66%)	37 (24.18%)
PESO (kg)	73.42 ± 17.4	70.73 ± 16.31	73.69 ± 17.5
TALLA (cm)	166.70 ± 7.7	166.46 ± 7.0	166.73 ± 7.8
EDAD (años)	50.28 ± 16.2	53.86 ± 17.46	49.93 ± 16.1
TOTAL DE MEDICAMENTOS	7.22 ± 3.4	8.33 ± 3.69	7.11 ± 3.3
POLIFARMACIA	132 (78.57%)	13 (86.66%)	119 (77.77%)
FALLECIMIENTOS	27 (16.07%)	3 (20%)	24 (15.68%)
ALTAS HOSPITALARIAS	141 (83.92%)	12 (80%)	129 (84.31%)
ESTANCIA (días)	17.47 ± 16.1	23.73 ± 16.5	16.85 ± 15.9

Como puede observarse se lograron detectar 15 casos de reacciones adversas a medicamentos, las cuales se clasificaron mediante herramientas como

la clasificación de Thompson y Rawlins, Algoritmo de causalidad de Naranjo y la Escala de severidad de Hartwig mencionados con anterioridad. Así lograron reportarse exitosamente 11 RAM (73.3%) en el sistema VigiFlow enlazado al comité de farmacovigilancia del hospital (Tabla 2).



Tabla 2. Reacciones adversas a medicamentos

CASO	MEDICAMENTO	DESENLACE	TIPO	CAUSALIDAD	GRAVEDAD	TOTAL DE MEDICAMENTOS	FALLECIMIENTO	ESTANCIA	REPORTE
1 A	Naproxeno, Diclofenaco, Ketorolaco	Sangrado de Tubo Digestivo Alto	A	5: Probable	Nivel 3	6	0	21	NO
4 A	Paracetamol, Tramadol, Diclofenaco	Sangrado de Tubo Digestivo Alto	A	7: Probable	Nivel 4	6	0	27	NO
5 H	Metronidazol y cefepime	Rash cutáneo	A	5: Probable	Nivel 3	18	0	34	NO
7 A	Ciprofloxacino	Pénfigo Bulloso	B	7: Probable	Nivel 5	12	0	10	SI
10 A	Indometacina y Dexametasona	Sangrado de Tubo Digestivo Alto	A	6: Probable	Nivel 4	6	0	9	NO
11 H	Quetiapina	Taquicardia Supraventricular	B	6: Probable	Nivel 3	8	0	7	SI
13 A	Indometacina Betametasona Metocarbamol	Sangrado de Tubo Digestivo Alto + Síndrome de Cushing	C	6: Probable	Nivel 4	4	0	8	SI
14 A	Fenitoína	Necrólisis Epidérmica Tóxica	B	9: Definitiva	Nivel 7	13	1	49	SI
15 A	Ácido Acetil Salicílico	Sangrado de Tubo Digestivo Alto	A	3: Posible	Nivel 4	8	0	21	SI
16 H	Ceftazidima	Infección por Clostridium	A	3: Posible	Nivel 4	7	1	11	SI
17 H	Ceftriaxona	Infección por Clostridium	A	5: Probable	Nivel 4	6	0	26	SI
22 H	Ceftazidima	Infección por Clostridium	A	5: Probable	Nivel 4	10	0	67	SI
23 H	Piperacilina Tazobactam y Citarabina	Infección por Clostridium + Mucositis	A	6: Probable	Nivel 7	10	1	18	SI
24 H	Metotrexate	Leucopatía Metabólica asociada a Fármacos	B	6: Probable	Nivel 5	3	0	9	SI
25 H	Ceftazidima	Infección por Clostridium	A	5: Probable	Nivel 4	8	0	34	SI

Los grupos farmacológicos más frecuentes implicados en las RAM fueron los antibióticos (53.3%) y los AINE (46.7%) principalmente, seguidos de corticoides (13.3%), analgésicos antipiréticos (13.3%), antineoplásicos inmunosupresores (13.3%), anticonvulsivantes (6.7%), antipsicóticos atípicos (6.7%) y relajantes musculares (6.7%) (Tabla 3). Cabe señalar que varios medicamentos estuvieron presentes en diferentes RAM por lo que su frecuencia está en relación con los fármacos involucrados, no así en relación con los casos particulares de las RAM (Figura 9).

Tabla 3. Medicamentos involucrados en las RAM

GRUPO FARMACOLÓGICO	MEDICAMENTOS INCLUIDOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ANTIBIÓTICOS	CEFEPIME, CEFTAZIDIMA (3), CEFTRIAXONA, PIPERACILINA/TAZOBACTAM, METRONIDAZOL, CIPROFLOXACINO	8	53.3%
AINE	NAPROXENO, DICLOFENACO (2), KETOROLACO, INDOMETACINA (2), ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	7	46.7%
CORTICOIDES	DEXAMETASONA, BETAMETASONA	2	13.3%
ANALGÉSICOS ANTIPIRÉTICOS	PARACETAMOL, TRAMADOL	2	13.3%
ANTINEOPLÁSICOS - INMUNOSUPRESORES	METOTREXATO, CITARABINA	2	13.3%
ANTICONVULSIVANTES	FENITOÍNA	1	6.7%
ANTIPSIÓTICOS ATÍPICOS	QUETIAPINA	1	6.7%
RELAJANTES MUSCULARES	METOCARBAMOL	1	6.7%

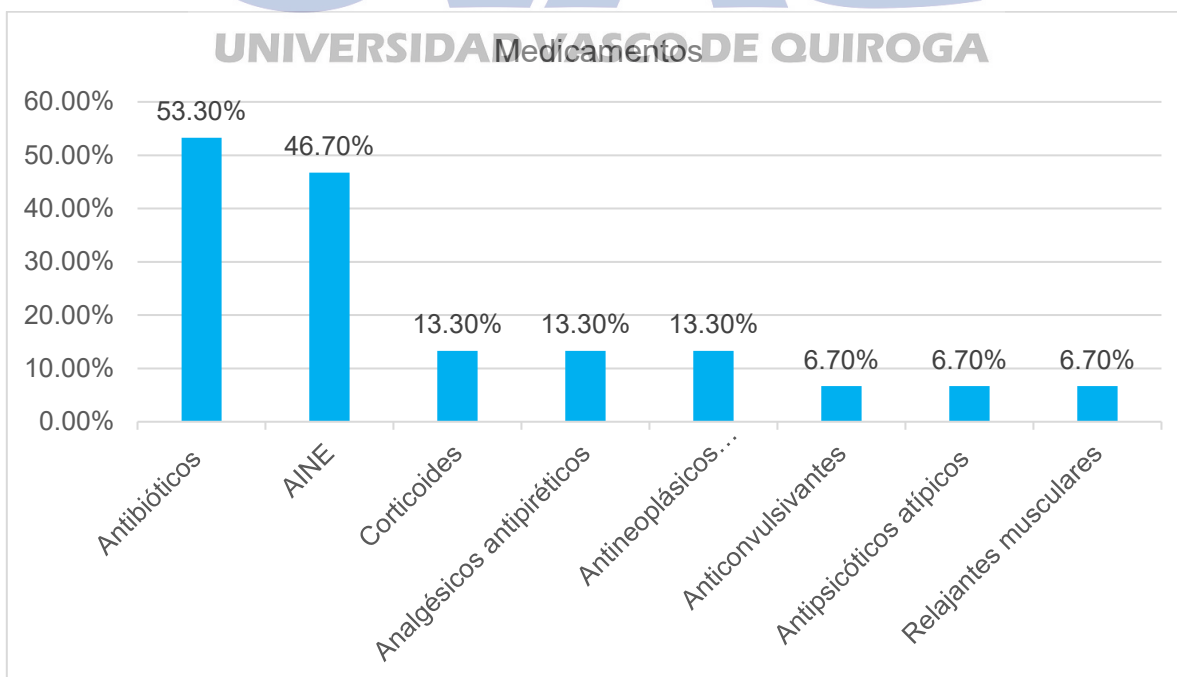


Figura 9. Frecuencia de medicamentos asociados a las RAM por cada grupo farmacológico

Las reacciones que se presentaron en la mayoría de los casos fueron el sangrado de tubo digestivo alto (33.3%) y la infección por *Clostridium difficile* (33.3%). Por clasificación de Thompson y Rawlins 10 reacciones se catalogaron como tipo A, 4 como tipo B y 1 como tipo C, por causalidad de Naranjo 2 reacciones obtuvieron el puntaje necesario para considerarse como posible, 12 como probable y 1 como definitiva, respecto a la gravedad por Hartwig y Siegel 3 reacciones fueron nivel 3, 8 fueron nivel 4, 2 fueron nivel 5 y 2 fueron nivel 7, pudiendo agruparse en 11 casos moderados (73.3%) y 4 casos graves (26.6%), por parte de esta clasificación de severidad se encontró nula gravedad leve, causa de ello es porque la mayoría de las reacciones entraron dentro del nivel tipo 4, que incluye como criterio que el ingreso de los pacientes haya sido una reacción adversa (Tabla 4).

Así mismo, durante el estudio también se recopilaron los datos de resultados de laboratorio clínicos presentes al momento de las reacciones adversas para cada caso, dentro de los cuáles se calculó la media de aquellos con importancia en la función renal y función hepática, mediante la tasa de filtración glomerular (96.25 ml/min/1.73m²), aspartato aminotransferasa (36.43 UI/L), alanina aminotransferasa (63.43 UI/L) y gamma-glutamyl transferasa (108.91 UI/L) (Tabla 4). No obstante, la presencia de los valores laboratoriales no tiene asociación con las reacciones adversas a medicamentos, ya que es probable que estén alterados por la patología de base de los pacientes además de que no se realizaron pruebas estadísticas ni comparativas para estos hallazgos.

Tabla 4: Evaluación de las reacciones adversas a medicamentos

CLASIFICACIÓN DE THOMPSON	CAUSALIDAD DE NARANJO	GRAVEDAD DE HARTWIG	HALLAZGOS LABORATORIALES	REACCIONES ADVERSAS
A: 10	Posible: 2	Nivel 3: 3	TFG: 96.25 ml/min/1.73m ²	Sangrado de Tubo Digestivo Alto (33.3%)
B: 4	Probable: 12	Nivel 4: 8	AST: 36.43 UI/L	Infección por <i>Clostridium</i> (33.3%)
C: 1	Definitiva: 1	Nivel 5: 2	ALT: 63.43 UI/L	Durante Hospitalización: 8
-	-	Nivel 7: 2	GGT: 108.91 UI/L	Durante atención Ambulatoria: 7

Por otra parte, se efectuaron pruebas de normalidad para conocer la distribución de la población estudiada. Para ello se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnov debido al tamaño de muestra de la población estudiada (n=168),

obteniendo como resultado una distribución no normal respecto a las variables edad, peso, estancia hospitalaria y total de medicamentos administrados, relacionados a la variable reacción adversa a medicamentos (Tabla 5). Se determinó así que el análisis estadístico adecuado se realizaría mediante pruebas no paramétricas, específicamente mediante las pruebas de correlación de Spearman y U de Mann Whitney.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el peso y la presencia de RAM, sin embargo, el coeficiente de correlación fue negativo ($r_s = -0.25$, $p = 0.725$; $U = 1,090.5$, $p = 0.751$) (Tabla 6). Mostrando así que el peso no tuvo influencia significativa en la presencia de las RAM, sin embargo, se observó una correlación negativa débil entre ambas variables, lo que puede sugerir una posible tendencia a que los pacientes que presentaron RAM tuvieran un peso ligeramente menor (peso promedio de 70.73kg) en comparación a aquellos que no desarrollaron este evento (peso promedio de 73.69 kg).

Tabla 5. Evaluación de la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov en pacientes con y sin reacciones adversas a medicamentos

Variable relacionada con la presencia o ausencia de RAM	Estadístico de Kolmogorov Smirnov	Significancia de Kolmogorov Smirnov (p)
Edad del paciente sin RAM	0.073	0.045
Edad del paciente con RAM	0.105	0.200
Peso del paciente sin RAM	0.106	<0.001
Peso del paciente con RAM	0.100	0.200
Estancia del paciente sin RAM	0.188	<0.001
Estancia del paciente con RAM	0.172	0.200
Total de medicamentos sin RAM	0.121	<0.001
Total de medicamentos con RAM	0.201	0.104

Tabla 6. Coeficiente de correlación entre peso y presencia de la RAM

➔ **Correlaciones no paramétricas**

Correlaciones			RAM	PESO_PAC
Rho de Spearman	RAM	Coeficiente de correlación	1.000	-.025
		Sig. (bilateral)	.	.752
		N	168	168
	PESO_PAC	Coeficiente de correlación	-.025	1.000
		Sig. (bilateral)	.752	.
		N	168	168

Tampoco hubo significancia estadística entre la edad y la presencia de reacciones adversas a medicamentos ($r_s = 0.66$, $p = 0.66$; $U = 995$, $p = 0.396$) (Tabla 7). Aunque la edad promedio fue ligeramente mayor en los pacientes que presentaron RAM, esta diferencia no es estadísticamente relevante, y en la población estudiada no fue un factor determinante para la presencia del evento observado.

Tabla 7. Coeficiente de correlación entre edad y presencia de la RAM

➔ **Correlaciones no paramétricas**

Correlaciones			RAM	EDAD_PAC
Rho de Spearman	RAM	Coeficiente de correlación	1.000	.066
		Sig. (bilateral)	.	.398
		N	168	168
	EDAD_PAC	Coeficiente de correlación	.066	1.000
		Sig. (bilateral)	.398	.
		N	168	168

De la misma manera no se encontró asociación significativa entre el total de los medicamentos administrados y la presencia de reacción adversa a medicamentos ($r_s = 0.092$, $p = 0.237$; $U = 935$, $p = 0.236$) (Tabla 8). A pesar de que los

pacientes con RAM recibieron en promedio un mayor número de medicamentos, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, por lo que en la población estudiada y con el tamaño de muestra no representó un riesgo potencial para el desarrollo de las reacciones adversas.

Tabla 8. Coeficiente de correlación entre total de medicamentos y presencia de RAM

Correlaciones			TOTAL_MED	RAM
Rho de Spearman	TOTAL_MED	Coeficiente de correlación	1.000	.092
		Sig. (bilateral)	.	.237
		N	168	168
	RAM	Coeficiente de correlación	.092	1.000
		Sig. (bilateral)	.237	.
		N	168	168

Por otra parte, se registró una correlación positiva y estadísticamente significativa entre la estancia hospitalaria y la aparición de la reacción adversa a medicamento ($r_s = 0.155$, $p = 0.045$; $U = 788.5$, $p = 0.046$) (Tabla 9). Este hallazgo sugiere que las RAM pueden contribuir a la prolongación de la hospitalización en los pacientes, además de haber existido una diferencia notable entre las medias de estancia hospitalaria entre los pacientes que presentaron RAM y los que no tuvieron el evento, por lo que, en la población y tamaño de muestra estudiados, es un factor asociado discretamente con la presencia de las RAM.

Tabla 9. Coeficiente de correlación entre estancia hospitalaria y aparición de RAM

Correlaciones			RAM	ESTANCIA_PAC
Rho de Spearman	RAM	Coeficiente de correlación	1.000	.155*
		Sig. (bilateral)	.	.045
		N	168	168
	ESTANCIA_PAC	Coeficiente de correlación	.155*	1.000
		Sig. (bilateral)	.045	.
		N	168	168

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

También se encontró una correlación moderada y estadísticamente significativa entre la totalidad de los medicamentos prescritos y la estancia hospitalaria ($r_s=0.361$, $p < 0.001$) (Tabla 10). A pesar de que se logra apreciar una importante dispersión de los datos, existe una tendencia positiva representada por la línea de regresión ajustada, respaldando la correlación y significancia estadística previamente obtenidas, con un coeficiente de determinación que indica que aproximadamente el 13.6% de la variabilidad en la estancia hospitalaria puede explicarse a la cantidad de medicamentos administrados (Figura 10). Siendo así que, a un mayor número de medicamentos administrados, existió una mayor duración de la estancia de hospitalización, pudiendo representar un riesgo el uso simultáneo de múltiples medicamentos dependiendo de la complejidad clínica del paciente.

Tabla 10. Coeficiente de correlación entre la totalidad de medicamentos y estancia hospitalaria

➔ **Correlaciones no paramétricas**

Correlaciones			TOTAL_MED	ESTANCIA_PAC
Rho de Spearman	TOTAL_MED	Coeficiente de correlación	1.000	.361**
		Sig. (bilateral)	.	<.001
		N	168	168
	ESTANCIA_PAC	Coeficiente de correlación	.361**	1.000
		Sig. (bilateral)	<.001	.
		N	168	168

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

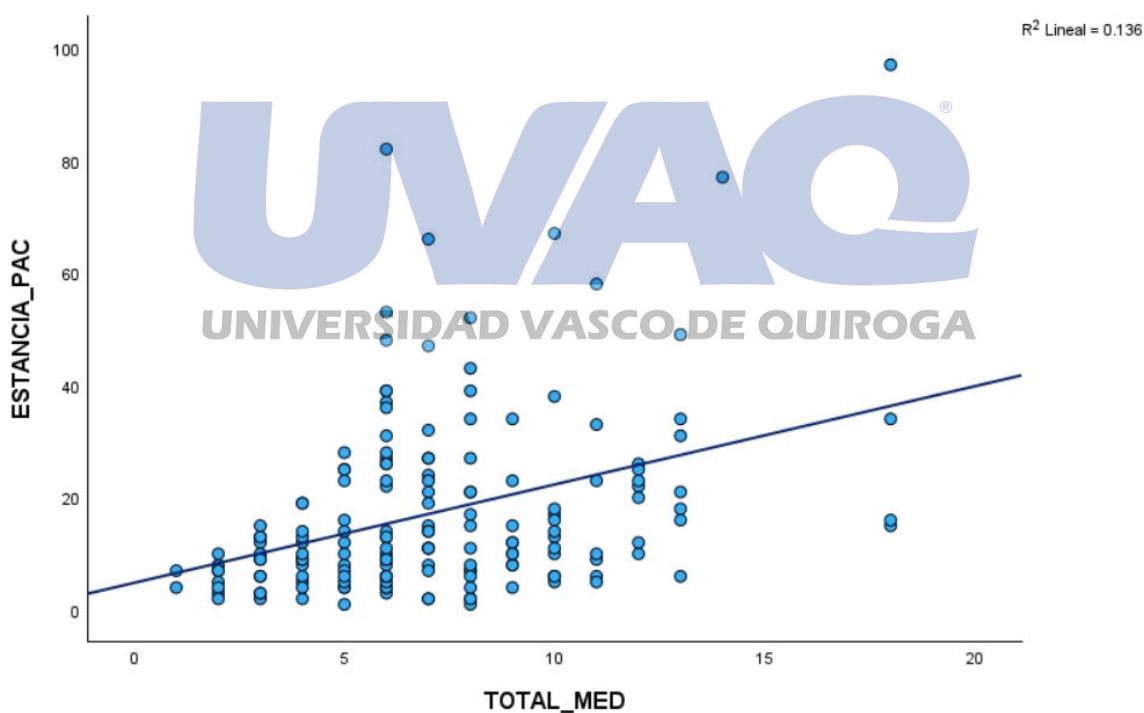


Figura 10. Gráfica de dispersión entre la totalidad de medicamentos administrados y estancia hospitalaria

Para las variables categóricas se utilizaron las pruebas de chi cuadrada y odds ratio, dentro de las cuales no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de reacción adversa a medicamentos y las variables polifarmacia ($X^2 = 0.641$, $p = 0.423$; OR = 1.857; IC 95%: 0.399–8.634), condición de egreso entre alta o fallecimiento ($X^2 = 0.188$, $p = 0.664$; OR = 1.344; IC 95%: 0.353–5.122) y sexo ($X^2 = 0.045$, $p = 0.831$; OR = 0.877; IC 95%: 0.263–2.920) (Tabla 11).

Tabla 11. Análisis inferencial de reacciones adversas a medicamentos

ASOCIACIÓN	SPEARMAN	U DE MANN WHITNEY
EDAD - RAM	$r_s 0.66$; $p 0.398$	U 995 ; $p 0.396$
PESO - RAM	$r_s -0.24$; $p 0.725$	U 1,090.5 ; $p 0.751$
ESTANCIA - RAM	$r_s 0.155$; $p 0.045$	U 788.5 ; $p 0.046$
TOTAL DE MEDICAMENTOS - RAM	$r_s 0.092$; $p 0.237$	U 935.5 ; $p 0.236$
TOTAL DE MEDICAMENTOS - ESTANCIA	$r_s 0.361$; $p <0.001$	
ASOCIACIÓN	CHI CUADRADA	ODDS RATIO
POLIFARMACIA - RAM	$X^2: 0.641$; $p 0.423$	OR 1.857 IC 95% ; 0.399-8.634
ALTAA/FALLECIMIENTO - RAM	$X^2: 0.188$; $p 0.664$	OR 1.344 IC 95% ; 0.353-5.122
SEXO - RAM	$X^2: 0.045$; $p 0.831$	OR 0.877 IC 95% ; 0.263 – 2.920

Por lo tanto, la mayoría de las variables analizadas no mostraron asociaciones estadísticamente significativas con la aparición de las RAM. Específicamente en relación con el peso corporal, la edad y el total de medicamentos prescritos, a pesar de que no hubo correlaciones significativas, si se observaron tendencias que pudieran ser clínicamente relevantes. De manera similar, la presencia de polifarmacia, el sexo del paciente y la condición de egreso (alta hospitalaria o fallecimiento) no fueron estadísticamente significativas, sin embargo, su análisis de odds ratio indicó un riesgo bajo, que queda en duda debido a la distribución de sus valores, por lo que no llegan a ser concluyentes y por lo tanto, tampoco son relevantes clínicamente.

No obstante, se identificaron dos asociaciones de interés tanto clínico como estadístico. Primeramente, se observó una correlación positiva con significancia estadística entre la estancia hospitalaria y la aparición de las RAM, esto sugiere que las reacciones adversas puedan contribuir a prolongar el tiempo de hospitalización,

llevando así a un posible deterioro clínico y riesgo de adquirir infecciones intrahospitalarias. Así mismo, se evidenció una correlación moderada y altamente significativa entre el total de los medicamentos prescritos y la duración de la estancia hospitalaria, lo cual resalta la importancia del manejo terapéutico adecuado en pacientes con múltiples comorbilidades que precisen de la administración de múltiples fármacos, a pesar de no estar directamente relacionados con la presencia de RAM en este estudio.



DISCUSIÓN

En este estudio, se encontró una prevalencia de reacciones adversas a medicamentos de 8.92%, este valor se encuentra dentro de la literatura reportada, no obstante es variable ya que en distintos estudios dependiendo del enfoque, los hospitales, recursos económicos y nivel de atención, teniendo porcentajes heterogéneos como 21.34% (n=54) observado en un estudio de 253 pacientes en un hospital de tercer nivel de España (25), prevalencia del 12.4% en un estudio realizado en Honduras (35) y prevalencia de 8.7% derivado de un metaanálisis de 42 estudios, porcentaje el cuál se acerca más a nuestros resultados (26). Por su parte, hubo un estudio de casos y controles, con un tamaño de muestra de 132 pacientes, de los cuales 40 fueron casos de RAM, donde al tomar en cuenta los 1,800 pacientes atendidos durante el estudio se determinó una prevalencia del 3.6%(30). Otros estudios muestran como la prevalencia varía dependiendo de condiciones específicas, como en un estudio de cohortes retrospectivo realizado en 2,000 pacientes mayores de 75 años se identificaron 14.6% (n=217) reacciones adversas en aquellos que no tuvieron diagnóstico de demencia, mientras que se identificaron 8.3% (n=43) reacciones adversas pertenecientes a los pacientes con diagnóstico de demencia (25.9%), teniendo una prevalencia total de 13% (n=217) de la población estudiada. Por otra parte en el mismo estudio se realizó un subgrupo de 600 pacientes aleatorizados, donde mediante el sistema de codificación CIE-10 lograron captarse una prevalencia de 12.5% (n=75), mientras que un farmacéutico investigador pudo detectar 61.8% (n=371) de RAM, coincidiendo en solo un 11.3% (n=68) de esta muestra aleatorizada (31). También en un estudio retrospectivo realizado en Malawi se analizaron a 304 pacientes con diagnósticos que precisaban tratamiento antibiótico, encontrando una prevalencia de RAM en un 24% (n=73) de los pacientes (32). A su vez un estudio realizado en Inglaterra registró 1,187 ingresos hospitalarios en un periodo de un mes con registro de las admisiones durante las 24 horas, encontrando una prevalencia de 18.4% (n=218) (34). Lo cual evidencia la dependencia que existe de la prevalencia con la metodología empleada, existiendo un subreporte de las RAM agregado a que en la literatura los

estudios suelen emplear la farmacovigilancia de manera activa e intensiva, mientras que otros pocos usan bases de datos ya establecidas en sus unidades de atención.

Respecto a la edad, en este estudio, la media obtenida fue de 53.86 ± 17.46 años en los pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos ($n=15$) y de 49.93 ± 16.1 años en los pacientes que no presentaron el evento estudiado ($n=153$), de manera similar en un estudio realizado en Inglaterra se obtuvo que los pacientes que presentaron reacciones adversas registraron un promedio de edad más alto que los que no presentaron RAM (73.2 ± 14.5 años y 66.7 ± 19.2 años, respectivamente) (34). Contrastando con la media de 42 años para pacientes con RAM y de 48 años para pacientes sin RAM en una población estudiada tratada con antibióticos (32). Por lo que de manera general se encontró relación con la literatura internacional con respecto a la edad media de los pacientes con reacciones adversas.

Durante el presente estudio, distintos fármacos estuvieron asociados con diferentes reacciones adversas a medicamentos, donde destacaron dos grupos farmacológicos principales: los antibióticos (53.3%) y los AINE (46.7%). Este resultado coincide parcialmente con un estudio realizado en un hospital de segundo nivel de México, donde obtuvieron a los antibióticos (23.4%) como los más frecuentes, seguidos de los analgésicos (13.5%) y antiepilépticos (6.4%) asociados a la presencia de RAM (27). De igual manera los antibióticos también mostraron una frecuencia destacada en un estudio llevado a cabo en un hospital de tercer nivel en China, con 1,803 casos de RAM teniendo como más frecuentes a los antibióticos sistémicos (22.75%) seguido de los agentes cardiovasculares (12.41%) y aquellos relacionados a trastornos digestivos y metabólicos (12.06%), mientras que de manera particular, la aspirina representó la mayoría de reacciones adversas graves ($n=52$) (4). A su vez, un estudio multicéntrico identificó 121 RAM en una población de 373 adultos mayores, donde los fármacos más asociados fueron los antibióticos (21.49%), seguidos de los anticoagulantes (12.40%) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (9.92%) (33). Así mismo, un estudio retrospectivo de la India con 252 RAM reportadas tuvo como principales medicamentos a los

antibióticos (59.1%), seguido de suplementos vitamínicos y minerales (13.8%), medio de contraste (6%), antituberculosos (6%), analgésicos (5.2%) y medicamentos gastrointestinales (3.2%) (36). Por otra parte, un metaanálisis de 42 artículos dentro de un periodo de 27 años encontró a los AINE como principal fármaco asociado (2.3-33%) seguido por los betabloqueadores (1.8 -66.7%) y antibióticos (1.1 – 22.2%) (26). No obstante, en un estudio retrospectivo realizado en Australia se identificaron 260 RAM asociadas principalmente a agentes antitrombóticos (26.2%), analgésicos (20%) y antibióticos sistémicos (11.9%) pertenecientes a una cohorte inicial de 2,000 pacientes mayores a 75 años codificados por CIE-10, así mismo, en ese estudio se realizó un subgrupo de 600 pacientes aleatorizados, donde se pudieron identificar como más frecuentes a los inhibidores del sistema de renina angiotensina (29.9%), analgésicos (21.8%) y diuréticos (21.6%) (31). Una frecuencia bastante distinta se encontró en un estudio de tipo prospectivo observacional, donde se registraron 1,187 ingresos provenientes de la vigilancia activa por 24 horas durante un mes, identificando 218 casos de RAM los cuales tuvieron como medicamentos más implicados a los diuréticos (14.2%), seguidos de esteroides inhalados (12.4%), anticoagulantes (9.6%) e inhibidores de la bomba de protones (8.3%) (34). Por lo que podemos afirmar que los grupos farmacológicos más frecuentes en nuestro estudio tienen consistencia con lo reportado en otras bibliografías, lo cual es importante para la sospecha y manejo de las RAM.

Las manifestaciones clínicas de las RAM identificadas en este estudio como más frecuentes fueron el sangrado de tubo digestivo alto (33.3%) y la infección por *Clostridium difficile* (33.3%), datos que contrastan con la literatura, como en un estudio de casos y controles realizado en nuestro país con identificación de 40 RAM donde las principales manifestaciones fueron cutáneas como el prurito (85%), erupción cutánea (82.5%) y el eritema (70%) (30). También, en un estudio realizado en un hospital de tercer nivel de atención se encontraron como las manifestaciones más frecuentes a los trastornos de la piel y sus anexos (22.44%), trastornos gastrointestinales incluyendo sangrado de tubo digestivo (30.38%) y trastornos hepáticos y de vías biliares (14.19%) correspondientes a 1,803 casos de reacciones

adversas (4). Por otra parte, en un estudio retrospectivo de 304 pacientes con tratamiento antibiótico se presentaron 73 reacciones adversas asociados a este grupo farmacológico, donde destacaron como más frecuentes las afectaciones gastrointestinales (42.5%), seguido de musculoesqueléticos (26.3%), cardiovasculares (16.3%), de sistema nervioso central (13.8%) y urinarios (1.3%) (32). De manera similar, en un estudio multicéntrico enfocado a los adultos mayores se identificaron como manifestaciones más frecuentes a las afectaciones gastrointestinales (28.92%), seguido de cardiovasculares (19.01%) y endocrinas (16.53%), mientras que de manera individual las reacciones más reportadas fueron las úlceras estomacales (9.09%), hipotensión (8.26%) y el edema (7.44%), provenientes de 121 RAM en una población de 373 pacientes (33). A su vez, en un estudio de cohorte retrospectivo con pacientes hospitalizados mayores a 75 años se identificaron como manifestaciones más frecuentes las caídas (25.1%), constipación (18.3%) y lesión renal aguda (9.7%)(31). Además, en un estudio prospectivo que recabó 218 casos de RAM de 1,187 ingresos hospitalarios se presentaron como manifestaciones clínicas más frecuentes a la insuficiencia renal (11%) y la insuficiencia hepática (6.9%) (34). Además, en un estudio realizado en Honduras, con una muestra de 4,573 pacientes ambulatorios tratados con AINE o con antibióticos, se identificaron como manifestaciones más frecuentes a la afectación del aparato digestivo (85.6%), seguido del sistema tegumentario (10.2%), del sistema nervioso (7.3%) y del sistema inmune (4%) (35). Cabe señalar que, en una revisión sistemática realizada en España, destacan como las manifestaciones más comunes durante la hospitalización a la hemorragia digestiva, la alteración de presión arterial, insuficiencia renal, hipoglucemia, bradicardia, somnolencia y confusión, mientras que las más frecuentes en pacientes ambulatorios son las erupciones cutáneas, náuseas, vómitos, edemas periféricos, mareos, mialgias, aunque no se mencionan las frecuencias de dichos eventos (18). Por otra parte la plataforma de UpToDate maneja como las reacciones adversas asociadas a antibióticos las alergias mediadas por inmunoglobulina E, reacciones dermatológicas como eritema multiforme, reacciones neurológicas como encefalopatía, reacciones gastrointestinales como diarrea asociada a *Clostridium*

difficile, reacciones hepáticas como hepatitis por hipersensibilidad y reacciones renales como glomerulonefritis y nefritis intersticial aguda (39), mientras que para los AINE se señalan los efectos gastrointestinales como úlcera péptica y sangrado de tubo digestivo, como efectos renales la insuficiencia renal por vasoconstricción y las alteraciones hidroelectrolíticas, efectos cardiovasculares como el incremento del riesgo cardiovascular, como efectos hepáticos la elevación de transaminasas hepatotoxicidad (40). Esto sugiere que los efectos adversos se ven reflejados dependiendo el perfil farmacológico, así como la población estudiada y las comorbilidades de los pacientes, no obstante, las manifestaciones clínicas en la población de este estudio se encontró poco relacionada a la literatura investigada, por lo que se precisaría de una muestra más grande para obtener mayores conclusiones, agregando también, que los estudios no suelen considerar a la infección por *Clostridium difficile* como una reacción adversa a pesar de estar reportada y relacionada al uso de antibióticos.

De acuerdo con el algoritmo de causalidad propuesto por Naranjo se registraron 12 reacciones adversas probables (80%) como las más frecuentes, seguidas de 2 reacciones posibles (13.3%) y 1 reacción definitiva (6.6%). Concordando parcialmente con la distribución reportada un estudio realizado en un hospital de segundo nivel de nuestro país, donde captaron hasta 137 notificaciones durante 5 años, registrando como más frecuentes a las reacciones probables (54%), seguida de las posibles (32.9%), definitivas (10.2%) e indefinidas (2.9%) (27). De la misma manera, también hay una distribución similar con un estudio retrospectivo en un tercer nivel de atención, el cual analizó 1,803 reportes de reacciones adversas en un periodo de 9 años y se encontraron 1,508 reacciones probables (58.68%), 739 reacciones posibles (40.99%) y 6 reacciones definitivas (0.33%) mediante el algoritmo de Naranjo (4). Coincide también, con un estudio de cohortes multicéntrico donde se analizaron a 373 pacientes, de los cuales 121 presentaron RAM, identificando mediante el algoritmo de Naranjo como causalidad más frecuente a las reacciones probables (54.45%), seguidas de las posibles (45.37%), las definitivas (12.11%) y las dudosas (7%) (33). También se encontró en un estudio realizado en Honduras con 556 casos de RAM presente en una población de 4,573

pacientes, se identificaron 291 reacciones probables (51.4%), 214 reacciones posibles (37.8%) y 45 reacciones definitivas (8%) y 16 reacciones dudosas (2.8%) mediante el algoritmo de Naranjo (35). Agregado a lo anterior, en un estudio realizado en la India con 252 reacciones adversas identificadas, se lograron catalogar a 179 reacciones como probables (71%), 55 reacciones como posibles (22%), 10 reacciones como definitivas (4%) y 8 reacciones como dudosas (3%) (36). De manera cercana pero con condiciones distintas por el enfoque de pacientes, contexto internacional y distinto algoritmo utilizado, en un estudio realizado durante la pandemia de la COVID19 con fármacos destinados al tratamiento de la infección por SARS-COV-2, se registraron como causalidades más frecuentes a las probables (77.7%) y las posibles (12.9%) pese a que estas no fueron categorizadas por la misma herramienta que las anteriores (28). No obstante, nuestros resultados, difieren con un estudio realizado en Australia donde se realizó un subgrupo de 600 pacientes aleatorizados derivado de una cohorte de 2,000 pacientes, donde un investigador farmacéutico identificó hasta 371 reacciones adversas, de las cuales catalogó por algoritmo de Naranjo obteniendo como más frecuentes a las posibles (93.3%), seguidas de las probables (21.0%), dudosas (3%) y definitivas (3%) (31). Así como un estudio retrospectivo realizado en 304 pacientes con tratamiento antibiótico, donde se relacionaron 73 reacciones adversas a las causalidades posibles (83.6%) como las más frecuentes, seguidas de las probables (15.1%) y definitivas (1.4%) (32).

Mediante la clasificación de Thompson y Rawlins, en este estudio se logró identificar 10 reacciones como tipo A, siendo esta la más frecuente, 4 reacciones como tipo B y 1 reacción como tipo C, coincidiendo en frecuencia con la tipo A de los 22 casos registrados en un estudio de casos y controles de nuestro país, mientras que a la tipo B pertenecieron 18 reacciones adversas de este grupo de casos (30), así también, en un estudio de 556 reacciones adversas, realizado en Honduras, se clasificaron detectaron 413 reacciones tipo A (75.1%), 68 reacciones tipo B (12.4%) y 39 reacciones tipo C (7.1%) (35), por otro lado en un estudio realizado en Inglaterra con un periodo de observación de un mes con registro de ingresos durante las 24 horas, se identificaron 188 reacciones tipo A y 30 reacciones

tipo B (34), y a su vez, en un estudio realizado en la India se registraron 81 reacciones tipo A (32%) y 171 reacciones tipo B (68%) de 252 reacciones adversas en un periodo de 5 años (36).

Así mismo, mediante la escala de Hartwig para evaluar la severidad se registraron 11 casos moderados (73.3%) y 4 casos graves (26.6%) en el presente trabajo, datos que contrastan con un estudio llevado a cabo en un hospital de tercer nivel de atención de China con 1,803 reportes en un periodo de 9 años, registrando 663 reacciones leves (36.77%), 780 reacciones moderadas (43.36%) y 360 reacciones graves (19.97%) (4). Así mismo, en un estudio realizado en Honduras con 556 casos de reacciones adversas, se categorizaron a 417 reacciones como leves (85.6%), 67 reacciones como moderadas (12.2%) y 12 como reacciones graves (2.2%) (35). Relacionado a lo anterior, un estudio retrospectivo de la India reportó como más frecuentes a las reacciones leves (58%), seguidas de las reacciones moderadas (39%) y las reacciones graves (3%) derivadas de 252 reacciones adversas recopiladas de datos en un intervalo de 5 años (36). No obstante, en un estudio de cohortes multicéntrico se identificaron 121 reacciones adversas de una población de 373 pacientes adultos mayores, usando la escala de Hartwig identificaron una predominancia de reacciones moderadas (56.2%), seguidas de reacciones leves (35.53%) y reacciones graves (8.27%) (33).

Para el análisis inferencial con el objetivo de identificar asociaciones entre variables se utilizaron las pruebas de Spearman y U de Mann Whitney de las cuales solo destacaron la estancia hospitalaria asociada a la presencia de reacciones adversas a medicamentos ($r_s = 0.155$, $p = 0.045$; $U = 788.5$, $p = 0.046$) y el total de medicamentos asociado a los días de estancia hospitalaria ($r_s = 0.361$, $p < 0.001$), mientras que en otros estudios ha destacado como factores asociados la edad ($p = 0.012$) (25), el género femenino (RM 2.6, $p = 0.05$, IC 95%: 1.33-5.43), antecedente de alergia (RM 3.4, $p = 0.033$, IC 95%: 1.04-8.40) y estancia hospitalaria prolongada (RM 5.4, $p = 0.023$, IC 95%: 3.82-6.74) (30), estancia hospitalaria prolongada en adultos mayores (OR 1.01, IC 95%: 1.01-1.02) y al aumento de medicamentos inapropiados prescritos al ingreso (OR 1.17, IC 95%: 1.00-1.38)(31),

a su vez también se ha relacionado a una edad mayor de 65 años como punto de referencia (OR 4.35, IC 95%: 2.21-9.28, $p < 0.001$) y más de un antibiótico en el tratamiento de enfermedades que precisen de estos fármacos (OR 2.14, IC95%: 1.18-3.90, $p < 0.012$) (32), presencia de sobrepeso al momento del evento (OR= 3.761; IC 95%: 1.72-8.21; $p < 0.001$), antecedente de hospitalización 6 meses previos (OR =5.585; IC 95%: 2.71–11.49; $p=0.000$) y la “hiperpolifarmacia” (OR= 2.812, IC 95%: 1.02-8.51, $p=0.047$) definida como la presencia más de 10 medicamentos durante el tratamiento (33), asociación a mayor número de medicamentos administrados (OR 1.11, IC 95%: 1.07-1.14, $p < 0.01$) y presencia de múltiples comorbilidades (OR 1.08, IC 95%: 1.04-1.13, $p < 0.01$) (34). Respecto a la gravedad se ha reportado correlación positiva al relacionar las reacciones adversas graves con la edad ($r_s=0.167$, $p < 0.001$), el número de medicamentos ($r_s=0.136$, $p < 0.001$) y la posibilidad de prevención de las reacciones ($r_s=0.299$, $p < 0.001$) (4).

Durante el estudio se registraron 8 reacciones adversas presentes durante el periodo de hospitalización y 7 presentes en la atención ambulatoria previo al ingreso hospitalario, aunque la distribución es semejante, en otros estudios reportan una distribución mucho más predominante hacia el medio hospitalario (66.5%) más que al ambulatorio (33.5%) (27). Mientras tanto en un estudio retrospectivo se lograron identificar mayor número de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes hospitalizados (16%) a comparación de los ambulatorios (10.9%), con un tamaño de muestra de 2,148 pacientes y 3,026 pacientes respectivamente (41). Por otro lado, en una revisión sistemática se logró identificar mayor prevalencia de reacciones adversas en la atención ambulatoria (12.8%) respecto a los pacientes hospitalizados (5.1%), siendo que en los estudios prospectivos se registraron mayores tasas de prevalencia para ambos grupos (mediana 20.1% y 8.65% respectivamente) (2). Sugiriendo entonces que la detección puede presentarse en ambos tipos de atención médica, no obstante, es más reportado en el medio intrahospitalario, lo cuál pudiera deberse al tiempo de estancia en el hospital, la presencia de un comité y una mayor sospecha de estos eventos.

En esta investigación se encontró una media de medicamentos administrados durante la hospitalización de 8.33 ± 3.69 para los pacientes con reacciones adversas y de 7.11 ± 3.3 para los pacientes que no presentaron este evento, con una prevalencia de polifarmacia del 86.66% (n=13) para los pacientes con RAM y de 77.77% (n=119) para los pacientes sin RAM. Con una distribución también mayor para los pacientes con RAM, en un estudio prospectivo de Inglaterra la media de medicamentos para los pacientes con RAM fue de 10.5 ± 4.6 , mientras que los que no presentaron el evento fue de 7.8 ± 5.1 , así como se registró una polifarmacia presente en el 91.3% de la población con el evento estudiado en contraste con el 72.9% de la población sin presencia de reacciones adversas (34). Mientras que en un estudio se destacó el término denominado “hiperpolifarmacia” situado ante la presencia de más de 10 medicamentos utilizados durante el tratamiento, presente en hasta 19 pacientes con reacciones adversas y 17 pacientes sin reacciones adversas, mientras que la polifarmacia total estuvo manifiesta en 81.89%(n=95) de los pacientes con RAM y en el 57.19% de los pacientes sin RAM (n=147) (33). Por lo que a pesar de que en el análisis estadístico no se encontró asociación con la presencia de RAM, el dato acerca de la media mayor de medicamentos administrados en estos pacientes puede tener implicaciones clínicas importantes.

CONCLUSIONES

Se identificó una prevalencia de reacciones adversas a medicamentos del 8.92% en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna, lo que presentó consistencia con la literatura internacional, demostrando que muchas RAM siguen sin reportarse con la atención adecuada, evidenciando la necesidad de reforzar las estrategias en las unidades médicas y comités de farmacovigilancia.

Aunque la terapia farmacológica múltiple, el sexo y la edad no mostraron asociaciones estadísticamente significativas con la aparición de RAM, hubo tendencias que pudieran llegar a ser clínicamente relevantes. No obstante, se identificó una correlación significativa entre la duración de estancia hospitalaria y la presencia de RAM, sugiriendo que puede empeorar la evolución clínica de los pacientes, así como su vulnerabilidad a otras eventualidades.

Los fármacos más frecuentemente implicados fueron los antibióticos y los AINE, seguidos de corticoides, analgésicos, antineoplásicos, anticonvulsivantes, antipsicóticos atípicos y relajantes musculares. Por su relevancia en este estudio, así como en la literatura nacional e internacional revisada, deben ser objeto de vigilancia para los profesionales de la salud.

La gravedad identificada en las RAM principalmente como moderadas y en segunda categoría como severas, requiriendo en la mayoría de los casos hospitalización a causa propia de la reacción adversa, denota la importancia de la identificación oportuna de las RAM, así como el uso racional de medicamentos y la implementación de protocolos para la capacitación del personal por parte del comité de farmacovigilancia.

Algunas limitaciones por señalar fueron el tamaño de muestra del estudio, la falta de comunicación entre el personal de la salud para realizar reportes individuales de RAM y el horario limitado al servicio social para realizar la vigilancia activa de las RAM en un solo servicio, pudiendo cada una de estas haber inferido en los resultados de este trabajo y que constituyen un área de oportunidad importante.

El presente trabajo constituye una investigación relevante para identificar la presencia de RAM en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, situando un esfuerzo constante y documentado para abordar este tema de importancia en la salud pública, situando así una línea base para futuras investigaciones.



INTERVENCIONES PROPUESTAS

Se sugiere la intensificación en la detección de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, suponiendo un beneficio para los pacientes y para la institución, conociendo así con un mayor tamaño de muestra la prevalencia, los factores asociados y el impacto clínico que pueden suponer estos eventos.

La manera de lograr estas intervenciones expuestas en el marco teórico sería mediante la realización de talleres dinámicos, donde el público interactúe con los formatos de reporte de estas reacciones, además de brindar información relevante sobre la implicación que puede suponer la identificación temprana de estos eventos. A su vez, es importante destacar que brindar una retroalimentación al personal de la salud supondría una buena forma de llevar un seguimiento objetivo, incentivando la mejoría de las estadísticas en el hospital, con un ambiente de colaboración y competitividad sana y profesional, esta forma de intervención pudiera llevarse a cabo a través de difusiones por grupos electrónicos, correos, carteles informativos en los servicios o incluso de manera verbal por alguna persona encargada de la monitorización.

Otro punto para destacar es la priorización en las reacciones adversas, puesto que al haber alta carga de trabajo en este hospital una estrategia válida es informar al personal de salud que esté en contacto directo con los pacientes, aquellas manifestaciones clínicas prioritarias en la vigilancia durante su tratamiento, atención e incluso antecedentes alérgicos, así como los fármacos más asociados a ciertas reacciones con mayor comorbilidad y mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia [Internet]. México: Diaro Oficial de la Federación; 2017 [citado 16 de julio de 2025]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017#gsc.tab=0
2. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of Adverse Drug Events in Ambulatory Care: A Systematic Review. *Ann Pharmacother*. julio de 2011;45(7-8):977-89.
3. López LC, Botero MA, Pino J, Ramírez JH, Palacios MA. Adverse drug reactions in internal medicine units at a university hospital: A descriptive pilot study. 2010;41.
4. Jiang H, Lin Y, Ren W, Fang Z, Liu Y, Tan X, et al. Adverse drug reactions and correlations with drug–drug interactions: A retrospective study of reports from 2011 to 2020. *Front Pharmacol*. 22 de agosto de 2022;13:923939.
5. Manjhi PK, Singh MP, Kumar M. Causality, Severity, Preventability and Predictability Assessments Scales for Adverse Drug Reactions: A Review. *Cureus* [Internet]. 9 de mayo de 2024 [citado 28 de agosto de 2024];16(5). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/253638-causality-severity-preventability-and-predictability-assessments-scales-for-adverse-drug-reactions-a-review>
6. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*. agosto de 2018;40(4):744-7.
7. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA*. 15 de abril de 1998;279(15):1200.
8. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet Lond Engl*. 18 de abril de 1998;351(9110):1200-1.
9. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities McBride. *The Lancet*. 1961;(278):1358.
10. Speirs AL. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet Lond Engl*. 10 de febrero de 1962;1(7224):303-5.
11. Kajii T, Kida M, Takahashi K. The effect of thalidomide intake during 113 human pregnancies. *Teratology*. octubre de 1973;8(2):163-6.

12. Ward SP. Thalidomide and congenital abnormalities. Br Med J. 8 de septiembre de 1962;2(5305):646-7.
13. Handbook of resolutions and decisions of the World Health Assembly and the Executive Board. 2: 1973-1984. 26. to 37. World Health Assemblies, 51. to 74. sessions of the Executive Board. 6.ed. Geneva: World Health Organization; 1985. 426 p.
14. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. World Health Organ Tech Rep Ser. 1972;498:1-25.
15. Al-Worafi YM. Adverse drug reactions. En: Drug Safety in Developing Countries [Internet]. Elsevier; 2020 [citado 27 de agosto de 2024]. p. 39-57. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128198377000054>
16. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet Lond Engl. 7 de octubre de 2000;356(9237):1255-9.
17. Jutley GS, Pucci M, Ferner RE, Coleman JJ. Adverse drug reactions and interactions. Medicine (Baltimore). enero de 2024;52(1):15-22.®
18. Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. Med Clínica. 13 de marzo de 2020;154(5):178-84.
19. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Internet]. 2024 [citado 6 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf>
20. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. agosto de 1981;30(2):239-45.
21. Meyboom RHB, Egberts AC, Gribnau FWJ, Hekster YA. Pharmacovigilance in Perspective: Drug Saf. 1999;21(6):429-47.
22. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. marzo de 1977;21(3):247-54.
23. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. Am J Health Syst Pharm. 1 de septiembre de 1992;49(9):2229-32.
24. Shukla AK, Jhaj R, Misra S, Ahmed SN, Nanda M, Chaudhary D. Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for

causality assessment of adverse drug reactions. J Fam Med Prim Care. septiembre de 2021;10(9):3303-8.

25. Esteban Jiménez Ó, Navarro Pemán C, González Rubio F, Lanuza Giménez FJ, Montesa Lou C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. Rev Esp Salud Pública [Internet]. 2017 [citado 18 de agosto de 2024];91. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272017000100424&lng=es&nrm=iso&tlng=es

26. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. junio de 2017;73(6):759-70.

27. Valdez-Ramírez LA, Serrano-Medina A, Cornejo-Bravo JM. Adverse drug reactions' reporting in a Mexican hospital. Int J Pharm Pract. 6 de noviembre de 2020;28(6):660-2.

28. Orjuela-Rodríguez T, Rojas-Cortés R, Vergara V, Aldunate F, Jiménez G, Orta IA, et al. Reacciones adversas a medicamentos utilizados para la COVID-19 en cinco países de América Latina. Rev Panam Salud Pública. 30 de septiembre de 2022;46:1.

29. Montastruc J, Lafaurie M, De Canecaude C, Durrieu G, Sommet A, Montastruc F, et al. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. Br J Clin Pharmacol. noviembre de 2021;87(11):4334-40.

30. Hernandez Morales MDR, Ramírez Sánchez JM, Mancilla Hernández E, Lara Dávalos N, Nazarala Sánchez S, Aguirre Barbosa M. Eventos adversos a medicamentos en pacientes hospitalizados: prevalencia, causas y factores de riesgo. Rev Alerg México. 28 de junio de 2023;70(2):72-9.

31. Sakiris MA, Hilmer SN, Sawan MJ, Lo S, Kelly PJ, Blyth FM, et al. Prevalence of Adverse Drug Reactions in Hospital Among Older Patients with and Without Dementia. Drugs Aging. octubre de 2024;41(10):833-46.

32. Chiumia F, Chimimba F, Nyirongo H, Kampira E, Muula A, Khuluza F. Adverse Drug Reactions Related with Antibiotic Medicines in Malawi: A Retrospective Analysis of Prevalence and Associated Factors. Drug Healthc Patient Saf. julio de 2024;Volume 16:89-101.

33. Dagnaw SB, Moges TA, Ayele TM, Wondm SA, Yazie TS, Dagnaw FN. Adverse drug reactions and its associated factors among geriatric hospitalized

patients at selected comprehensive specialized hospitals of the Amhara Region, Ethiopia: a multicenter prospective cohort study. *BMC Geriatr*. 16 de noviembre de 2024;24(1):955.

34. Osanlou R, Walker L, Hughes DA, Burnside G, Pirmohamed M. Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open*. julio de 2022;12(7):e055551.

35. Orellana K, Carías A, Cruz W, Rodríguez Rivas F, Naira D, Simons Morales P. Reacciones adversas por antibióticos y anti-inflamatorios no esteroideos en pacientes ambulatorios en Honduras. *J Pharm Pharmacogn Res*. 1 de marzo de 2022;10(2):186-95.

36. Selva P, Durairajan S. Exploration and Evaluation of Adverse Drug Reactions Documented in a Tertiary-Care Hospital in Chennai: An In-Depth Retrospective Observational Study. *Cureus* [Internet]. 24 de mayo de 2024 [citado 26 de junio de 2025]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/246270-exploration-and-evaluation-of-adverse-drug-reactions-documented-in-a-tertiary-care-hospital-in-chennai-an-in-depth-retrospective-observational-study>

37. Vallano A, Cereza G, Pedròs C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol*. diciembre de 2005;60(6):653-8.

38. Cervantes-Arellano MJ, Castelán-Martínez OD, Marín-Campos Y, Chávez-Pacheco JL, Morales-Ríos O, Ubaldo-Reyes LM. Educational interventions in pharmacovigilance to improve the knowledge, attitude and the report of adverse drug reactions in healthcare professionals: Systematic Review and Meta-analysis. *DARU J Pharm Sci*. 1 de marzo de 2024;32(1):421-34.

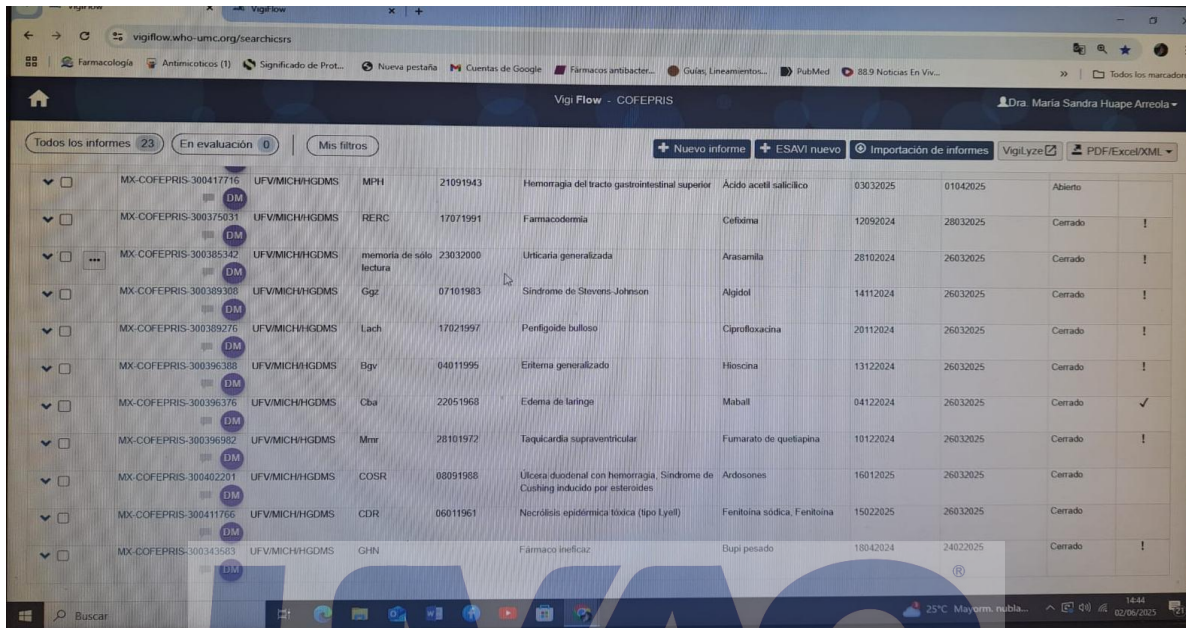
39. Letourneau A, Hooper D. Beta-lactam antibiotics: Mechanisms of action and resistance and adverse effects. *Up To Date*. 15 de noviembre de 2023;(479).

40. Solomon D, Furst D, Rigby W. Nonselective NSAIDs: Overview of adverse effects. *Up To Date*. 1 de mayo de 2025;(7991).

41. Matsuyama T, Tachi T, Katsuno H, Sugioka M, Aoyama S, Osawa T, et al. Effects of polypharmacy on the prevalence of adverse drug events resulting in outpatient visits and hospitalization. *Pharmazie*. junio de 2021;(6):279-86.

ANEXOS

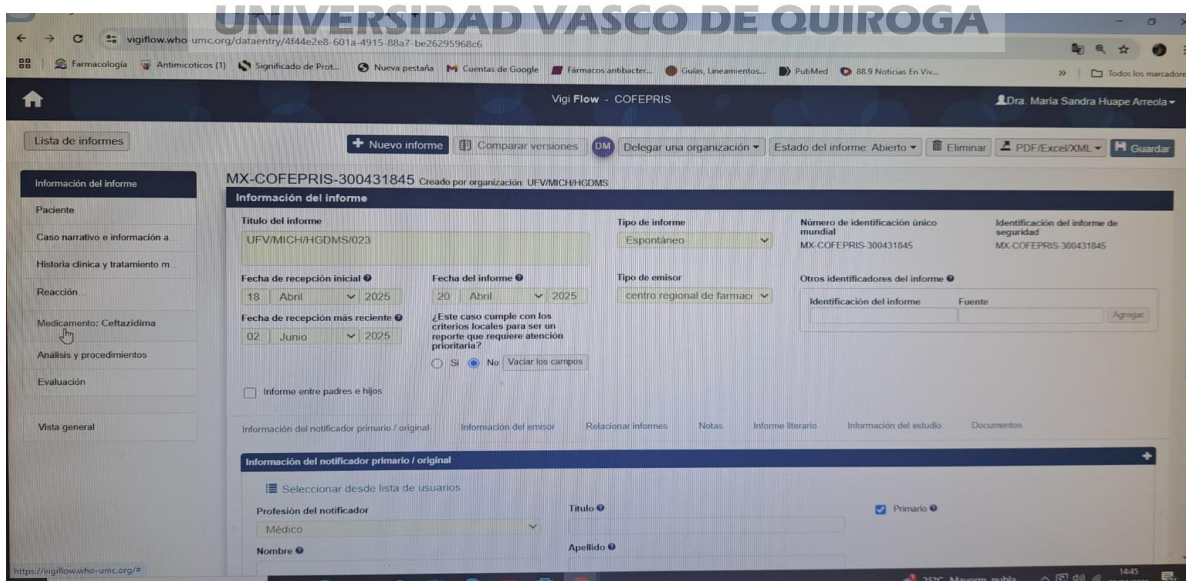
Anexo 1: Sistema de reporte VigiFlow con los casos de las RAM reportadas en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”



The screenshot displays the VigiFlow COFEPRIS search results page. The interface includes a search bar at the top, navigation tabs for 'Todos los informes' (23), 'En evaluación' (0), and 'Mis filtros'. Below the search bar, there are buttons for '+ Nuevo informe', '+ ESAVI nuevo', 'Importación de informes', 'Vigilize', and 'PDF/Excel/XML'. The main table lists various adverse drug reactions with columns for patient information, drug name, reaction type, date, and status. A large 'UVAO' watermark is overlaid on the bottom half of the image.

MX-COFEPRIS	UFV/MICH/GDMS	MPH	21091943	Hemorragia del tracto gastrointestinal superior	Ácido acetil salicílico	03032025	01042025	Abierto	
MX-COFEPRIS-300375031	UFV/MICH/GDMS	RERC	17071991	Farmacodermia	Cefixima	12092024	28032025	Cerrado	!
MX-COFEPRIS-300385342	UFV/MICH/GDMS	memoria de sólo lectura	23032000	Urticaria generalizada	Arasamila	28102024	26032025	Cerrado	!
MX-COFEPRIS-300389308	UFV/MICH/GDMS	Ggz	07101983	Síndrome de Stevens-Johnson	Algidol	14112024	26032025	Cerrado	!
MX-COFEPRIS-300389276	UFV/MICH/GDMS	Lach	17021997	Perifongoide buloso	Ciprofloxacina	20112024	26032025	Cerrado	!
MX-COFEPRIS-300396308	UFV/MICH/GDMS	Bgv	04011995	Eritema generalizado	Hioscina	13122024	26032025	Cerrado	!
MX-COFEPRIS-300396376	UFV/MICH/GDMS	Cba	22051968	Edema de laringe	Mabail	04122024	26032025	Cerrado	✓
MX-COFEPRIS-300396882	UFV/MICH/GDMS	Mmr	28101972	Taquicardia supraventricular	Fumarato de quetiapina	10122024	26032025	Cerrado	!
MX-COFEPRIS-300402201	UFV/MICH/GDMS	COSR	08091988	Úlcera duodenal con hemorragia, Síndrome de Cushing inducido por esteroides	Ardozones	16012025	26032025	Cerrado	
MX-COFEPRIS-300411766	UFV/MICH/GDMS	CDR	06011961	Necrólisis epidérmica tóxica (tipo Lyell)	Fenitoína sódica, Fenitoína	15022025	26032025	Cerrado	
MX-COFEPRIS-300343563	UFV/MICH/GDMS	GHN		Fármaco ineficaz	Dupix pesado	18042024	24022025	Cerrado	!

Anexo 2: Interfaz de registro del reporte de la RAM a reportar en el sistema VigiFlow



The screenshot displays the VigiFlow COFEPRIS registration form for a new report. The interface includes a sidebar with navigation tabs for 'Lista de informes', 'Información del informe', 'Paciente', 'Caso narrativo e información a...', 'Historia clínica y tratamiento m', 'Reacción', 'Medicamento: Ceftriaxona', 'Análisis y procedimientos', 'Evaluación', and 'Vista general'. The main form area is titled 'MX-COFEPRIS-300431845' and contains fields for 'Título del informe', 'Fecha de recepción inicial', 'Fecha de recepción más reciente', 'Tipo de informe', 'Tipo de emisor', 'Número de identificación único', 'Identificación del informe de seguridad', and 'Otros identificadores del informe'. A large 'UVAO' watermark is overlaid on the bottom half of the image.

Información del informe

Título del informe: UFMICH/GDMS/023

Fecha de recepción inicial: 18 Abril 2025

Fecha de recepción más reciente: 02 Junio 2025

Tipo de informe: Espontáneo

Tipo de emisor: Centro regional de farmaci

Número de identificación único: MX-COFEPRIS-300431845

Identificación del informe de seguridad: MX-COFEPRIS-300431845

Otros identificadores del informe:

Identificación del informe: Fuente: Agregar

☐ Informe entre padres o hijos

☐ Este caso cumple con los criterios locales para ser un reporte que requiere atención prioritaria?

☐ Sí ☐ No Vaciar los campos

Información del notificador primario / original

Profesión del notificador: Médico

Título: [] Primario

Nombre: []

Anexo 3: Interfaz para la descripción del evento sucedido sobre la RAM a reportar en el sistema Vigiflow

The screenshot displays the Vigiflow web application interface. The top navigation bar includes the 'Vigiflow' logo and the 'COFEPRIS' header. The main content area is titled 'MX-COFEPRIS-300431845' and is divided into two main sections: 'Caso narrativo' and 'Comentarios del notificador'. The 'Caso narrativo' section contains a detailed text description of a patient's medical history and symptoms, including mentions of 'MASCULINO DE LA SEXTA DECADE DE LA VIDA', 'MALESTAR GENERAL HIPOREXIA Y ADINAMIA', and 'NEOPLASIA MALIGNA PRIMARIA DE PULMÓN'. The 'Comentarios del notificador' section contains a brief summary: 'PACIENTE MASCULINO CON ALTO GRADO DE COMPLICACIÓN POR SU PATOLOGÍA DE BASE'. The interface also includes a sidebar on the left with navigation options like 'Lista de informes', 'Información del informe', and 'Paciente'. At the bottom, there is a search bar and a status bar showing the date and time.

Anexo 4: Interfaz para la introducción de datos relacionados al fármaco sospechoso relacionado a la RAM en el sistema Vigiflow

The screenshot displays the Vigiflow web application interface, specifically the 'Medicamento' section. The top navigation bar includes the 'Vigiflow' logo and the 'COFEPRIS' header. The main content area is titled 'MX-COFEPRIS-300431845' and is divided into two main sections: 'Medicamento' and 'Información de dosis utilizadas'. The 'Medicamento' section contains a form for entering drug-related information, including 'Rol del medicamento' (Sospechoso), 'Nombre del medicamento' (Cefazidima), 'Principio(s) activo(s)' (Cefazidima pentahidrato), 'País de autorización' (Mexico), 'Nombre del titular del registro' (JAYOR), 'Concentración' (1.0 g / 3 ml), and 'País donde se aplicó el medicamento' (Mexico). The 'Información de dosis utilizadas' section contains a form for entering dosage information, including 'Dosis (número y unidad)' (2 g), 'Número de dosis en el intervalo' (9), 'Intervalo de dosificación' (cada 6 horas), 'Forma farmacéutica' (Ampolla), 'Formato farmacéutico (EDQM)' (Solución inyectable), 'Via de administración' (Intravenosa), 'Via de administración (EDQM)' (Via intravenosa), 'Número de lote' (R2405101), 'Comienzo de la administración' (07 de Abril de 2025), and 'Fin de la administración' (14 de Abril de 2025). The interface also includes a sidebar on the left with navigation options like 'Lista de informes', 'Información del informe', and 'Paciente'. At the bottom, there is a search bar and a status bar showing the date and time.

Anexo 5: Algoritmo de causalidad de Naranjo

No.	Favor de llenar el siguiente cuestionario y dar la puntuación pertinente	Si	No	No se sabe	Puntaje
1.	¿Existen informes concluyentes previos sobre esta reacción?	1	0	0	
2.	¿Ocurrió la reacción adversa al medicamento después de la administración del fármaco o medicamento sospechoso?	2	-1	0	
3.	¿Mejóro la reacción adversa al medicamento cuando se suspendió el fármaco o medicamento sospechoso o se administró algún antagonista específico?	1	0	0	
4.	¿Reapareció la reacción adversa al medicamento después de la readministración del fármaco o medicamento sospechoso?	2	-1	0	
5.	¿Existen otras posibles causas alternativas que podrían haber causado la reacción por si solas?	-1	2	0	
6.	¿Reapareció la reacción tras la administración de un placebo?	-1	1	0	
7.	Se detectó el fármaco en sangre u otros fluidos en concentraciones tóxicas	1	0	0	
8.	¿La reacción fue más grave cuando se incrementó la dosis o menos grave cuando se disminuyó la dosis?	1	0	0	
9.	¿Tuvo el paciente una reacción similar a un fármaco similar o a un agente relacionado en algún historial farmacológico previo?	1	0	0	
10.	¿Se confirmó la reacción adversa al medicamento mediante una evidencia objetiva?	1	0	0	

Tabla diseñada por el autor con base al contenido original de: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. agosto de 1981;30(2):239-45.

Anexo 6: Interpretación del algoritmo de causalidad de Naranjo

Causalidad	Interpretación
Definitiva: Puntaje ≥ 9	La reacción adversa relacionada al fármaco se encontró en sangre o fluidos en concentraciones tóxicas, ocurrió poco después de la administración del medicamento o mejoró cuando hubo retirada del mismo.
Probable: Puntaje 5-8	La reacción adversa relacionada al fármaco ocurrió después de la administración del fármaco sospechoso con una respuesta reconocida, confirmada por la retirada del fármaco. No depende del estado clínico.
Posible: Puntaje 1-4	La reacción adversa siguió una secuencia temporal de la exposición al fármaco, posiblemente con un patrón reconocido del fármaco sospechoso, aunque puede explicarse por la enfermedad del paciente.
Dudosa o incierta: Puntaje 0	Existen causas alternativas distintas al fármaco para la reacción adversa.

Tabla diseñada por el autor con base al contenido original de: Manjhi PK, Singh MP, Kumar M. Causality, Severity, Preventability and Predictability Assessments Scales for Adverse Drug Reactions: A Review. Cureus [Internet]. 9 de mayo de 2024 [citado 28 de agosto de 2024];16(5). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/253638-causality-severity-preventability-and-predictability-assessments-scales-for-adverse-drug-reactions-a-review>.

UNIVERSIDAD VASCO DE QUIROGA

Anexo 7: Clasificación de Thompson y Rawlins

RAM	Características	Ejemplos
Tipo A (Aumentada)	Depende del mecanismo de acción del fármaco, son dosis dependientes, predecibles, frecuentes y con baja mortalidad.	Hiponatremia por diuréticos, úlcus gastrointestinal por AINE, infecciones por inmunosupresores, hemorragia por anticoagulantes, vómitos por opioides, neutropenia por inmunosupresores.
Tipo B (Bizarra)	Efecto colateral o secundario no relacionado al mecanismo de acción del fármaco, son impredecibles, infrecuentes, con alta mortalidad, incluso por hipersensibilidad.	Bradicardia por bloqueo AV de betabloqueadores, nefritis intersticial por AINE, Síndrome de Stevens-Johnson por alopurinol, Síndrome de DRESS por carbamazepina, hepatitis por amoxicilina y ácido clavulánico, agranulocitosis por metazolol, choque anafiláctico por penicilina
Tipo C (Crónica)	Se relaciona con la dosis y con la duración del tratamiento, suelen ser dosis acumuladas.	Supresión de eje hipotálamo hipófisis suprarrenales por corticoides, osteoporosis por heparina, fibrosis hepática por amiodarona.
Tipo D (Retardada)	Se relacionan a la tolerancia y ocurren u observan tiempo después de que se ha finalizado el tratamiento.	Defectos de tubo neural por carbamacepina, focomelia por talidomida, síndrome de Moebius por misoprostol, linfoma por fenitoína o ciclofosfamida, timoma por adalimumab, melanoma por fingolimod
Tipo E (Final del tratamiento)	Ocurren con la retirada brusca del fármaco.	Síndrome de retirada de opioides, Síndrome de interrupción por ISRS

Tabla diseñada por el autor con base al contenido original de: Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. Med Clínica. 13 de marzo de 2020;154(5):178-84.

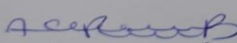
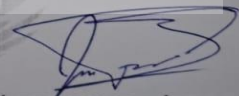
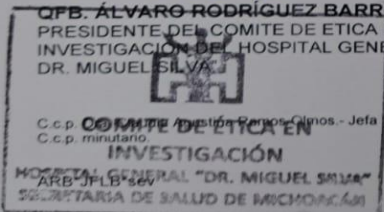
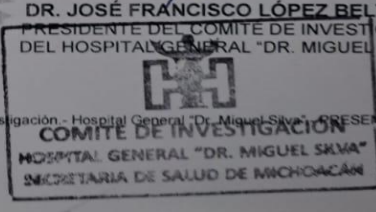
Anexo 8: Escala de severidad de Hartwig

Nivel de severidad	Interpretación
Nivel 1 – Leve	Reacción adversa que no requirió cambios en el tratamiento
Nivel 2 – Leve	Reacción adversa que requirió suspensión o cambio del fármaco sospechoso. Y no se requirió de un antídoto o tratamiento para la reacción, tampoco prolongó estancia hospitalaria
Nivel 3 – Moderado	Reacción adversa que requirió suspensión o cambio del fármaco sospechoso. Y/O se requirió de un antídoto o tratamiento para la reacción. No se prolongó la estancia hospitalaria
Nivel 4 – Moderado	Cualquier reacción adversa del Nivel 3 que aumente la duración de estancia hospitalaria al menos 1 día. O que la reacción adversa haya sido el motivo de ingreso hospitalario.
Nivel 5 – Moderado	Cualquier reacción adversa del Nivel 4 que haya requerido de manejo en cuidados médicos intensivos.
Nivel 6 – Grave	La reacción adversa causó daño permanente en el paciente.
Nivel 7 – Grave	La reacción adversa causó directamente o indirectamente la muerte del paciente.

Tabla diseñada por el autor con base al contenido original de: Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. Am J Health Syst Pharm. 1 de septiembre de 1992;49(9):2229-32.

UNIVERSIDAD VASCO DE QUIROGA

Anexo 9: Dictamen del Comité de Ética e Investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

 Gobierno del Estado de Michoacán de Ocampo	Dependencia	SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
	Sub-dependencia	HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
	Oficina	COMITÉ ÉTICA EN INVESTIGACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
	No. de oficio	
	Expediente	5009/2024/113
Asunto:		
Aprobación de proyecto de investigación "200 Años del Estado Federal de Michoacán"		
Atapaneo, Morelia, Michoacán, 24 de octubre de 2024.		
C. DRA. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA INVESTIGADORA PRINCIPAL MPSS. JOSUE FRANCO ROJAS P R E S E N T E.		
Por este conducto le informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de Registro CONBIOÉTICA-16-CEI-004-20161212 con fecha de expedición diciembre 13 del 2022 y el Comité de Investigación con número de Registro COFEPRIS-17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva", revisaron y APROBARON su proyecto de investigación con número de registro 749/02/24 titulado:		
"PREVALENCIA, FACTORES CONTRIBUYENTES E IMPACTO CLÍNICO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA"		
No omitimos mencionarle que deberá presentar a estos comités los resultados finales (TESIS), así como cualquier enmienda que se pretenda realizar en el transcurso de la investigación de acuerdo a la norma oficial mexicana que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos y a la Guía Nacional Para la Integración y funcionamiento de los comités de Ética en Investigación.		
Sin más por el momento, le enviamos un cordial saludo.		
ATENTAMENTE		
 QFB. ALVARO RODRIGUEZ BARRÓN PRESIDENTE DEL COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA	 DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN PRESIDENTE DEL COMITE DE INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".	
 COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN	 COMITE DE INVESTIGACION HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN	
El contenido del presente documento es responsabilidad directa del titular del Área Administrativa que lo genera, en apego a sus atribuciones		

Al contestar este oficio, cítense los datos contenidos en el cuadro del ángulo superior derecho.

Anexo 10: Dictamen del Comité de Investigación de la Universidad Vasco de Quiroga

DICTAMEN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



ASUNTO: DICTAMEN DE EVALUACIÓN DE
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Número de Folio: 034-2024

MPSS FRANCO ROJAS JOSUÉ

Adscrito a Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Departamento de Farmacovigilancia

PRESENTE

Estimado médico pasante Franco Rojas, el Comité de Investigación de la escuela de medicina ha revisado el protocolo de investigación titulado "Prevalencia, Factores Contribuyentes e Impacto Clínico de las Reacciones Adversas a Medicamentos en Pacientes Hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Miguel Silva" y está en cumplimiento con las normativas éticas, metodológicas y académicas vigentes. Después de un análisis exhaustivo, se emite el siguiente dictamen:

1. Descripción del Proceso de Dictamen:

La evaluación del protocolo se ha basado en los siguientes criterios:

- **Proceso metodológico:** Claridad y coherencia en el diseño del estudio, así como en las técnicas e instrumentos propuestos.
- **Pertinencia de la investigación:** Relevancia del tema para el contexto académico, científico y social.
- **Orden y estructura:** Organización lógica y adecuada de los apartados del protocolo.
- **Referencias bibliográficas:** Correcta aplicación del formato Vancouver.

2. Tipo de Dictamen Emitido:

a) Dictamen Favorable: El protocolo **ha sido aprobado** debido a que cumple satisfactoriamente con los criterios antes mencionados.

- Se ha evidenciado un diseño metodológico sólido y coherente.
- La investigación presenta pertinencia y relevancia en el ámbito propuesto.
- El protocolo está organizado de manera adecuada y las referencias bibliográficas cumplen con el formato solicitado.

Acción: Puede proceder con la implementación del protocolo de investigación.

ATENTAMENTE,

EDUCERE IN VERITATE


DCE. JULIETA DE LA VEGA CALDERÓN
Coordinación técnica de investigación
Escuela de medicina

Anexo 11: Dictamen del Comité de Bioética de la Universidad Vasco de Quiroga

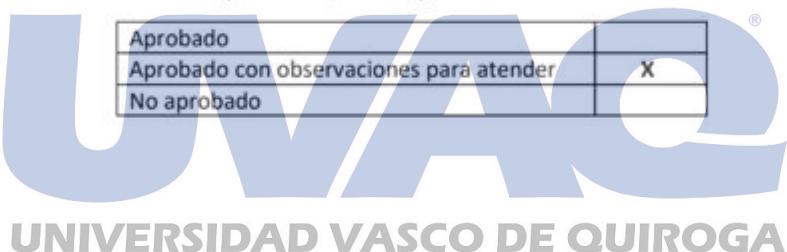


LINEAMIENTOS DE BIOÉTICA PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DEL ESTUDIANTE:	Josué Franco Rojas
FOLIO DEL PROYECTO:	034-2024
TÍTULO DEL PROYECTO:	"PREVALENCIA, FACTORES CONTRIBUYENTES E IMPACTO CLÍNICO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA"

Con base en las observaciones plasmadas, el trabajo es:

Aprobado	
Aprobado con observaciones para atender	X
No aprobado	



ATENTAMENTE

MCS Luisa Estefanía García Rojas Vázquez
Secretaria
Comité de bioética
Universidad Vasco de Quiroga

Morelia, Michoacán. 10 de marzo de 2025

Anexo 12: Aprobación de los resultados finales del proyecto de investigación por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

 Gobierno del Estado de Michoacán de Ocampo	Dependencia SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN Sub - dependencia HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" Oficina COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN - INVESTIGACIÓN No. de oficio 5009/2025/060 Expediente Asunto: APROBACION DE RESULTADOS FINALES DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN "50 Aniversario de los Santuarios de la Mariposa Monarca" Atapaneo, Morelia, Michoacán, 07 de julio de 2025. C. DRA. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA INVESTIGADORA PRINCIPAL MPSS. JOSUE FRANCO ROJAS P R E S E N T E S. Por este conducto le informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de Registro CONBIOÉTICA-16-CEI-004-20161212 con fecha de expedición diciembre 13 del 2019 y el Comité de Investigación con número de Registro COFEPRIS-17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva", y de acuerdo a la Ley de Salud, el Reglamento de Investigación y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humano, revisaron el informe técnico descriptivo final de su protocolo de investigación número registro 749/02/24 titulado: "PREVALENCIA FACTORES CONTRIBUYENTES E IMPACTO CLÍNICO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA". Otorgando su aceptación para su difusión y/o publicación de resultados ya que cumple con todos los criterios éticos y metodológicos. Sin otro particular nos despedimos con grato aprecio y consideración. ATENTAMENTE DR. ABRAHAM FLORES VARGAS DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA". QFB. ÁLVARO RODRÍGUEZ BARRÓN PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" C.c.p. Dra. Claudia Agustina Ramos Olmos. - Jefa de Enseñanza e Investigación - Hospital General "Dr. Miguel Silva". - PRESENTE COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
--	--

Al contestar este oficio, citarse los datos contenidos en el cuadro del ángulo superior derecho.