

Incidencia y características de las reacciones adversas a medicamentos en un hospital de alta especialidad, Mérida. Yucatán, México

Abraham Arcos-Díaz¹, Luis Alberto Soberanis-Monseral², Julio César Lara-Riegos³, Víctor Ermilo Arana-Argáez⁴, Carmen Patricia Marín Alvarado⁵, Mario Alberto Ramírez-Camacho⁵

¹Centro Institucional de Farmacovigilancia, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán; ²Farmacia Clínica, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán; ³Laboratorio de Bioquímica y Genética Molecular, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán; ⁴Laboratorio de Farmacología, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán; ⁵Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán, México.

ABSTRACT

Incidence and characteristics of adverse drug reactions in a high specialty hospital, Merida. Yucatan, Mexico.

Background. Adverse drug reactions (ADRs) are the cause of up to 12% of hospital admissions, in addition to aggravating the clinical condition of hospitalized patients, since they are more vulnerable to developing ADRs, given their pathophysiological conditions and the polypharmacy to which they are subjected. In this context, it is important to know the incidence and characteristics of ADRs, as an important element in the safety of hospitalized patients.

Objective. To determine the incidence and characteristics of ADRs reported to the Institutional Center for Pharmacovigilance of a high specialty hospital in the Yucatan Peninsula.

Material and methods. A retrospective study of the ADRs reported during 2017-2018. The incidence and characteristics of ADRs were analyzed regarding the type, imputability, and severity, affected systems and organs (SOC) and associated drugs.

Results. A total of 324 ADRs were analyzed, corresponding to 186 patients. The group aged 18-39 years old was the most affected. Obesity, diabetes, and hypertension were the diagnoses most associated with ADR and the most affected SOC were gastrointestinal, skin and subcutaneous tissue, and blood-lymphatic system. The drugs mainly associated with ADR were antibacterials, analgesics, and antineoplastics. 80.9% of the ADRs were type A, 53.7% were imputability grade possible and, 56.5% were of moderate severity.

Historial del artículo

Recibido: 20 jul 2021

Aceptado: 8 dic 2021

Disponible en línea: 1 ene 2022

Palabras clave

Farmacovigilancia, reacciones adversas a medicamentos, farmacia hospitalaria, pacientes hospitalizados.

Keywords

Pharmacovigilance, adverse drug reactions, hospital pharmacy, hospitalized patients.

Copyright © 2022 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

Mario Alberto Ramírez-Camacho, Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán, Calle 43 No. 613 x Calle 90 Col. Inalámbrica. C.P. 97069. Mérida, Yucatán, México.

<https://www.quimica.uady.mx/>

E-mail: mario.ramirez@correo.uady.mx

<https://revistabiomedica.mx>.

Conclusions. Most of the ADRs were type A, of possible imputability and moderate severity, associated with the use of antibacterials, analgesics and antineoplastics, demonstrating the need to strengthen the hospital pharmacovigilance program and improve the safe use of drugs in hospitalized patients.

RESUMEN

Introducción. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son causa de hasta el 12% de ingresos hospitalarios, además de agravar el estado clínico de los pacientes hospitalizados, debido a que son más vulnerables a desarrollar RAM, dada sus condiciones fisiopatológicas y a la polifarmacia a la que están sujetos. En este contexto es importante conocer la incidencia y características de las RAM, como elemento importante en la seguridad del paciente hospitalizado.

Objetivo. Determinar la incidencia y características de las RAM reportadas al Centro Institucional de Farmacovigilancia de un hospital de alta especialidad en la península de Yucatán.

Material y métodos. Estudio retrospectivo, de las RAM reportadas durante 2017-2018. Se analizó la incidencia y características de las RAM respecto al tipo, imputabilidad y severidad, los sistemas y órganos afectados (SOC) y los medicamentos asociados.

Resultados. Se analizaron 324 RAM, correspondientes a 186 pacientes. El grupo entre 18-39 años de edad, fue el más afectado. Obesidad, diabetes e hipertensión fueron los diagnósticos mayormente relacionados con RAM y los SOC más afectados fueron el gastrointestinal, la piel y tejido subcutáneo y sangre-sistema linfático. Los medicamentos principalmente asociados a RAM fueron los antibacterianos, analgésicos y antineoplásicos. El 80.9% de las RAM fueron tipo A, el 53.7% de imputabilidad posible y el 56.5% de severidad moderada.

Conclusiones. La mayoría de las RAM fueron tipo A, de imputabilidad posible y severidad moderada, asociadas al uso de antibacterianos, analgésicos y antineoplásicos; lo que evidencia la necesidad de fortalecer el programa de Farmacovigilancia

hospitalaria y mejorar el uso seguro de medicamentos en pacientes hospitalizados.

INTRODUCCIÓN

Cualquier medicamento puede generar reacciones nocivas y no deseadas tras su administración a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para prevenir, diagnosticar, tratar, o para modificar funciones fisiológicas; estas reacciones son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como reacciones adversas a medicamentos (1).

Las RAM pueden repercutir negativamente en la evolución clínica de los pacientes, generando un incremento en la morbi-mortalidad, así como en los costos de los servicios de salud, principalmente en términos de estancia hospitalaria, exámenes paraclínicos, medicamentos y costos indirectos (2-5). Aunado a lo anterior, los pacientes hospitalizados frecuentemente presentan condiciones fisiopatológicas que requieren el uso simultáneo de varios medicamentos para su tratamiento, estas situaciones pueden producir alteraciones en la farmacodinamia y/o farmacocinética de los fármacos administrados, lo cual provoca que se incremente el riesgo de desarrollar RAM (6,7).

Aunque las RAM son reconocidas como un problema clínico en el ámbito hospitalario, su reporte en pacientes hospitalizados es bajo, se ha informado que entre 1.5 al 44% de los pacientes hospitalizados pueden presentar una o más RAM (5) y que hasta el 12% de los ingresos hospitalarios son atribuidos a éstas (8,9).

En México, a pesar de que la notificación de las RAM a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia es de observancia obligatoria desde hace más de 20 años, en la actualidad la información referente a la situación en hospitales del sistema de salud mexicano es limitada (10).

El objetivo de este estudio fue determinar la incidencia y características de las notificaciones de RAM en pacientes hospitalizados realizadas por el Centro Institucional de Farmacovigilancia del Hospital Regional de Alta Especialidad de la

Península de Yucatán (CIFV-HRAEPY) durante el período 2017-2018.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, en el cual se analizaron las notificaciones de RAM reportadas al CIFV-HRAEPY de pacientes hospitalizados durante el período enero 2017 a diciembre 2018.

Se definió como RAM, a la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible (11). El CIFV-HRAEPY, para la detección de RAM, emplea los métodos de farmacovigilancia pasiva, en donde los reportes son generados por los profesionales de la salud mediante un formato impreso interno que es llenado y entregado al CIFV-HRAEPY y una activa, en donde el personal adscrito al CIFV-HRAEPY realiza auditorías diarias de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados mediante muestreo aleatorio no probabilístico intencional. Los reportes de RAM se capturan en una base de datos interna para su posterior envío al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Se incluyeron en el estudio notificaciones de RAM de pacientes ingresados en la torre de hospitalización, en las cuales estuvieran contenidos datos del paciente como: sexo, edad, patologías, y antecedentes alérgicos; datos de la farmacoterapia empleada, tales como: principio activo, concentración, dosis, vía de administración, fecha de inicio y final de tratamiento. Se excluyeron RAM que no contaran con datos completos. Los pacientes se categorizaron en cuatro grupos etarios, grupo I (cero a 17 años), grupo II (18 a 39 años), grupo III (40 a 59 años) y grupo IV (\geq 60 años).

Los diagnósticos principales de ingreso y asociados a las RAM se catalogaron acorde con la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión, CIE-10 (12). Las manifestaciones clínicas de las RAM se codificaron utilizando la terminología MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) (13) y los

medicamentos implicados se clasificaron según el sistema de clasificación Química, Terapéutica y Anatómica (ATC, por sus siglas en inglés) de sustancias farmacéuticas para uso humano (14).

La evaluación de las RAM incluyó, tipo: según los criterios de Rawlins y Thompson: A y B (15); imputabilidad, determinada mediante el algoritmo de Naranjo: dudosa, probable, posible y definida (16) y severidad, clasificada: leve, moderada y severa (11).

Para el análisis estadístico de variables cualitativas, se calculó la distribución de frecuencias y porcentajes para cada categoría y para variables cuantitativas se calcularon el promedio y la desviación estándar en caso necesario.

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética y de Investigación del hospital, en concordancia con las guías de la Declaración de Helsinki y lo establecido en el artículo 14 de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud, respetando la confidencialidad de los datos personales de los pacientes.

RESULTADOS

Durante el período de estudio ingresaron a la torre de hospitalización un total de 8270 pacientes y se reportaron al CIFV-HRAEPY 995 RAM, la incidencia global acumulada de RAM fue de 20.22 %. Se incluyeron en el estudio 324 RAM correspondientes a 186 pacientes hospitalizados, representando un promedio de 1.74 ± 0.6 RAM por paciente y una incidencia acumulada de 2.25 %. El sexo femenino fue el de mayor frecuencia (60.8 %), la edad general promedio fue 45.2 ± 17.7 años y más del 80 % de los pacientes reportaron no contar con antecedente alérgico a algún medicamento, el 18.3 % que reportó antecedente alérgico a algún fármaco, lo refirieron principalmente a los J-01-antibacterianos de uso sistémico ($n=10$, 29.4 %) y N-02-analgésicos ($n=3$, 8.8 %). Respecto al diagnóstico principal de ingreso, los de mayor frecuencia fueron: tumores malignos (31.7 %) y enfermedad infecciosa no especificada (25.4 %). La mayor frecuencia de RAM ($n=71/38.2$ %) se observó en el grupo etario II (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes con RAM incluidos en el estudio (n=186).

Variable	Descripción	Frecuencia n (%)
Sexo	Femenino	113 (60.8)
	Masculino	73 (39.2)
Edad promedio	45.2 ±17.7 años	--
Antecedente alérgico a algún fármaco	Sí	34 (18.3)
	No	152 (81.7)
Diagnóstico principal de ingreso (CIE-10)	Tumores malignos (C00-C97)	59 (31.7)
	Enfermedad infecciosa no especificada (B99.9)	47 (25.4)
	Diabetes mellitus (E10-E14)	37 (19.8)
	Enfermedad renal crónica (N18-N18.9)	19 (10.3)
	Enfermedades hipertensivas (I10-I15)	18 (9.7)
Presencia de RAM por grupo etario	Otros	6 (3.1)
	Grupo I (cero-17 años), n=3	5 (1.6)
	Grupo II (18-39 años), n=71	136 (38.2)
	Grupo III (40-59 años), n=63	108 (33.9)
	Grupo IV (≥ 60 años), n=49	75 (26.3)

Se observó una relación directa entre el número de pacientes y las RAM para cada grupo etario; se calculó la relación RAM/paciente, siendo mayor para el grupo etario II (1.9 RAM/paciente) (Figura 1).

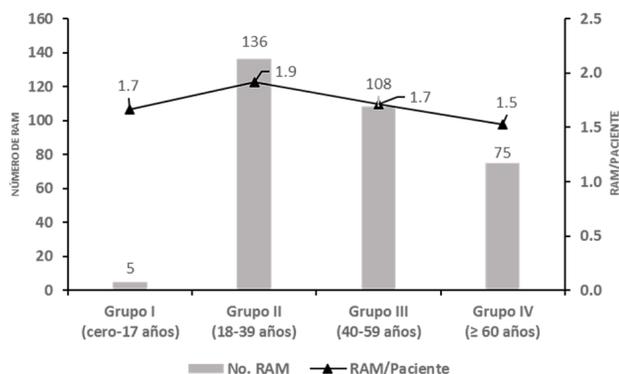


Figura 1. Número de RAM y relación RAM/paciente por grupo etario.

Los principales diagnósticos de pacientes que presentaron alguna RAM fueron obesidad y otros

tipos de hiperalimentación (30.4%), diabetes *mellitus* (13.5%) y enfermedades hipertensivas (11.2%), siendo los grupos etarios III y IV los que presentaron la mayor frecuencia con estos diagnósticos. El promedio de diagnósticos por paciente fue 2±1, siendo el grupo etario II el que presentó el mayor índice diagnóstico/paciente con un valor de 2.7 (Tabla 2).

Tabla 2. Principales diagnósticos asociados a la RAM por grupos etarios.

Diagnóstico asociado a la RAM (CIE-10)*	No. de pacientes por grupo etario					Total n (%)
	Grupo I 0-17 años	Grupo II 18-39 años	Grupo III 40-59 años	Grupo IV ≥ 60 años		
Obesidad y otros tipos de hiperalimentación (E65-E68)*	2	15	19	13	119	(30.4)
Diabetes mellitus (E10-E14)*	0	6	22	25	53	(13.5)
Enfermedades hipertensivas (I10-I15)*	0	4	18	22	44	(11.2)
Tumores malignos (C00-C97)*	1	12	11	12	36	(9.2)
Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos (D50-D77)*	0	22	9	3	34	(8.7)
Enfermedades del sistema circulatorio (I00-I09, I20-I99)*	0	7	12	13	32	(8.2)
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores (J40-J47)*	0	1	10	6	17	(4.3)
Hipotiroidismo (E02-E03)*	0	1	4	5	10	(2.6)
Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas y otras lipidemias (E78)*	0	0	3	7	10	(2.6)
Otros	1	15	12	9	37	(9.4)
Índice diagnóstico/paciente	1.3	2.7	1.9	2.3		

RAM=Reacción adversa a medicamento, (CIE-10)*=Código asignado por el CIE-10 para cada patología o grupo de patologías.

Al analizar la relación de las RAM con los órganos y sistemas afectados, por grupo etario, se observó que los trastornos gastrointestinales fueron los más frecuentes (20.7 %), seguidos por trastornos de la piel y el tejido subcutáneo (16 %) y trastornos de la sangre y del sistema linfático (11.1 %), siendo los grupos etarios II y III los que presentaron las frecuencias más altas (Tabla 3).

Tabla 3. Órganos y sistemas afectados y frecuencia acorde al grupo etario.

Órganos o sistemas afectados n (%)	Frecuencia por grupo etario			
	Grupo I 0-17 años	Grupo II 18-39 años	Grupo III 40-59 años	Grupo IV ≥ 60 años
Gastrointestinales 67 (20.7 %)	3	23	29	12
Piel y del tejido subcutáneo 52 (16.0 %)	1	27	14	10
Sangre y del sistema linfático 36 (11.1 %)	0	18	13	5
Sistema nervioso 32 (9.0%)	1	11	12	8
Generales y alteraciones en el lugar de la administración 27 (8.3 %)	0	15	7	5
Metabolismo y de la nutrición 20 (6.2 %)	0	5	6	9
Exploraciones complementarias 17 (5.1 %)	0	4	5	8
Vasculares 14 (4.3 %)	0	6	3	5
Psiquiátricos 13 (4.0 %)	0	6	5	2
Respiratorios, torácicos y mediastínicos 11 (3.4 %)	0	5	5	1
Cardiacos 10 (3.1 %)	0	6	0	4
Infecciones e infestaciones 4 (1.2 %)	0	0	2	2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos 4 (1.2 %)	0	1	2	1

Sistema inmunológico 4 (1.2 %)	0	2	1	1
Oculares 4 (1.2 %)	0	3	1	0
Renales y urinarios 4 (1.2 %)	0	2	1	1
Hepatobiliares 3 (0.9 %)	0	1	1	1
Aparato reproductor y de la mama 1 (0.3 %)	0	0	1	0
Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo 1 (0.3 %)	0	1	0	0

Por otra parte, al analizar los grupos terapéuticos asociados con las RAM, se observó que los tres grupos con mayor frecuencia fueron: 1) los J01-antibacterianos de uso sistémico, principalmente ceftriaxona y piperacilina/tazobactam, 2) los N02-analgésicos, tramadol y paracetamol; los de mayor frecuencia y 3) los L01-agentes antineoplásicos, mayoritariamente doxorrubicina y citarabina (Figura 2).

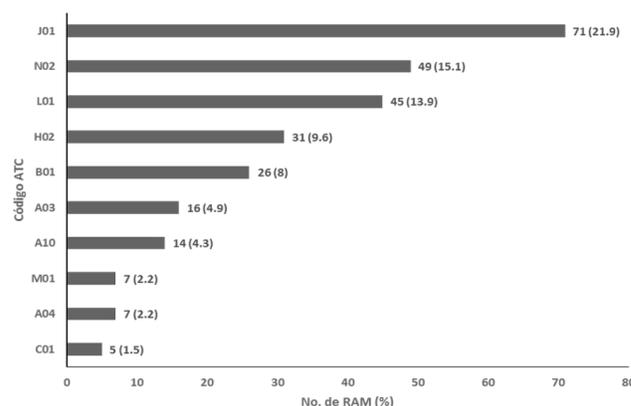


Figura 2. Diez principales grupos terapéuticos acorde al segundo nivel del Código ATC asociados a RAM. J01-Antibacterianos para uso sistémico, N02-Analgésicos, L01-Agentes antineoplásicos, H02-Corticosteroides sistémicos, B01-Agentes antitrombóticos, A03-Fármacos para alteraciones funcionales gastrointestinales, A10-Fármacos usados en diabetes, A04-Antieméticos y anti-nauseosos, M01-Productos antiinflamatorios y antirreumáticos y C01-Terapia cardíaca.

Además, se realizó un análisis por tipo de RAM y grupo etario, observándose que el 80.9 % fueron de

tipo A, la imputabilidad mostró que el 53.7 % de las RAM tuvieron una relación causal posible, seguidas por probable (43.2 %), solo en los grupos etarios II y IV se observaron RAM con una relación causal probada o cierta en un 5.2 % y 1 % respectivamente y en cuanto a la severidad, las de tipo moderada fueron las más representativas con 183 reportes; sin embargo, en los grupos etarios II, III y IV hubo RAM clasificadas como severas, representado casi un 20 % del total de las RAM (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de las RAM por grupos etarios acorde a su tipo, imputabilidad y severidad.

Criterios de evaluación de las RAM n (%)	Grupos etarios			
	Grupo I 0-17 años n (%)	Grupo II 18-39 años n (%)	Grupo III 40-59 años n (%)	Grupo IV ≥ 60 años n (%)
Tipo de RAM^α				
Tipo A 262 (80.9%)	5 (100%)	94 (69.1%)	98 (90.7%)	65 (87.9%)
Tipo B 62 (19.1%)	0	42 (30.9%)	10 (9.3%)	10 (12.1%)
Imputabilidad^β				
Dudosa 2 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.9%)	0
Posible 174 (53.7%)	2 (40%)	68 (50%)	62 (57.4%)	42 (56%)
Probable 140 (43.2%)	3 (60%)	60 (44.1%)	45 (41.7%)	32 (43%)
Probada o cierta 8 (2.5%)	0	7 (5.2%)	0	1 (1%)
Severidad^π				
Leve 78 (24.1%)	1 (20%)	33 (24%)	29 (26.9%)	15 (20%)
Moderada 183 (56.5%)	4 (80%)	78 (58%)	56 (51.9%)	45 (60%)
Severa 63 (19.4%)	0	25 (18%)	23 (21.3%)	15 (20%)

^α Clasificación en base a los criterios de Rawlins y Thompson

^β Clasificación acorde al algoritmo de Naranjo y lo especificado en la NOM-220-SSA1-2016

^π Clasificación acorde a NOM-220-SSA1-2016

DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó que, la mayor cantidad de reportes de RAM correspondieron a pacientes de sexo femenino (60.8%), al respecto, existen estudios en donde se ha asociado éste como un factor de riesgo en la presencia de RAM (17-19), está susceptibilidad puede deberse a características fisiológicas propias de cada sexo, pudiendo estar relacionada con mecanismos de interacción entre las hormonas y los fármacos, y como resultado de modificaciones en la farmacocinética y farmacodinamia (20, 21).

Por lo general las RAM se relacionan con las acciones farmacológicas del medicamento y sólo una pequeña proporción lo puede estar con reacciones de hipersensibilidad al fármaco (22), en nuestro estudio más del 80% de los pacientes que presentaron RAM no contaban con antecedente alérgico a algún fármaco y en caso de contar con dicho antecedente, las RAM no estuvieron asociadas con la administración del fármaco en cuestión, sin embargo, es importante resaltar que los grupos terapéuticos con mayor frecuencia referidos como antecedente alérgico concuerdan con los que se asociaron a la presencia de RAM, lo cual plantea la posibilidad de que la información respecto a la presencia de antecedente alérgico a algún fármaco puede ser omitida por los pacientes a su ingreso, ya sea por desconocimiento de la misma o porque aún no se les ha administrado previamente el fármaco que pudiera desarrollar dicha alergia.

El grupo etario II presentó la mayor frecuencia de RAM (n=136), así como un mayor índice RAM/paciente= 1.9 (Figura 1), esto concuerda con lo reportado por Cruz y colaboradores (2017), en donde la frecuencia más alta de RAM fue encontrada en el grupo de adultos jóvenes de 20 a 40 años (23). Por otra parte, difiere de otros estudios donde el grupo etario de ≥ 60 años presentó la mayor frecuencia de RAM, resultado de la presencia frecuente de comorbilidad y polifarmacia en dicho grupo (24-27). En nuestro estudio, los grupos etarios I, II y IV, a pesar de tener frecuencias menores de RAM, presentaron índices similares de RAM/paciente al del grupo etario II, siendo en general para la

población estudiada de 1.74 RAM/paciente; este índice es un valor que permite conocer en promedio las RAM que se presentan por paciente, estudios realizados en hospitales mexicanos han reportado índices de 1.13 (131 RAM/116 pacientes) (28) y de 1.31 (2166 RAM/1649 pacientes) (29), ambos resultados similares al reportado en el presente estudio.

Los principales diagnósticos relacionados con RAM correspondieron a las primeras causas de morbilidad-mortalidad a nivel nacional y estatal, esto es con obesidad, diabetes *mellitus* e hipertensión, así como a los grupos etarios principalmente afectados por estas patologías (≥ 40 años) (30, 31), al respecto se ha descrito que las propias patologías o la farmacoterapia empleada en su tratamiento pueden incrementar la probabilidad de RAM y por tanto se debe tener mayor cuidado en el monitoreo de los resultados clínicos y, en su caso, realizar las intervenciones necesarias para incrementar la seguridad y eficacia. (32-34)

Varios estudios han reportado que los órganos o sistemas principalmente afectados por RAM son el gastrointestinal, el dermatológico, el sistema nervioso, así como con alteraciones metabólicas (29,35-37), lo cual concuerda con nuestro estudio, donde el sistema digestivo (20.7 %) y la piel y tejido subcutáneo (16 %), fueron los más afectados, siendo las manifestaciones más frecuentes las náuseas, vómitos, prurito y erupciones cutáneas. Las frecuencias más elevadas de estos trastornos se presentaron en los grupos etarios II y III, esto pudiese estar relacionado con las patologías presentes al momento de manifestarse la RAM y a la medicación empleada en su tratamiento.

Respecto a los fármacos asociados principalmente a las RAM, fueron los J01-antibacterianos sistémicos, N02-analgésicos y L01-antineoplásicos. Los antibacterianos y los analgésicos son medicamentos comúnmente empleados en pacientes hospitalizados y han sido asociados con RAM clínicamente significativas, como desórdenes gastrointestinales, alteraciones cutáneas y en casos graves con presencia de shock anafiláctico (38-40). Por otro lado, los fármacos antineoplásicos son

considerados un grupo muy complejo, debido a sus ventanas terapéuticas estrechas y a su potencialidad de dañar células sanas de otros sistemas, siendo sus principales manifestaciones clínicas las alteraciones gastrointestinales y las correspondientes a la sangre y otros tejidos, pudiendo dar lugar a reacciones adversas severas (41,42).

La clasificación de las RAM según los criterios de Rawlins y Thompson se basa en el mecanismo que las ocasiona, siendo las de tipo A (aumentadas) aquellas que son consideradas como una extensión del efecto farmacológico, dependientes de la dosis y su mecanismo de aparición es conocido, lo que las hace predecibles y prevenibles; en tanto que las de tipo B (bizarras) no están relacionadas con la dosis, el mecanismo que las ocasiona es desconocido, dificultando que sean predecibles y prevenibles (15). Estudios previos han documentado las RAM de tipo A como las más frecuentes, con porcentajes superiores al 70% (9,28,43), en nuestro estudio en todos los grupos etarios las RAM fueron principalmente de tipo A (69.1 a 100%), se destacó el grupo etario I con un 100%, por lo que pudieron ser predecibles y prevenibles, es importante documentar estos hallazgos, ya que el grupo etario I es uno de los más susceptibles a sufrir RAM, por lo que existe un área de oportunidad en su prevención.

En los análisis de imputabilidad se evidenció que las relaciones de causalidad de tipo posible y probable fueron las más frecuentes, lo que concuerda con reportes previos (23); pero también se lograron identificar en menor cantidad RAM de tipo probada o cierta, que son difíciles de establecer ya que se requiere de la reexposición al fármaco y por cuestiones éticas o clínicas no es posible. Por otro lado, la utilidad del algoritmo de Naranjo ha sido cuestionada en recientes estudios al compararlo con nuevos instrumentos, como el método de evaluación "Liverpool ADR Causality Assessment Tool (LADRCAT)" que permite una mayor consistencia y reproducibilidad en la asignación de la imputabilidad (44), aunado a lo anterior, algunos autores sugieren que el algoritmo de Naranjo no es la mejor herramienta para la evaluación de imputabilidad de RAM en entornos hospitalarios

(45), por lo que consideramos que es una limitación del presente estudio y la comparación con otros puede ser complicada debido a los diferentes métodos empleados (46, 47), una propuesta de mejora en el análisis de imputabilidad sería comparar los resultados empleando el LADRCAT vs. el algoritmo de Naranjo para conocer el método que brinda mayor consistencia y reproducibilidad.

Respecto a la severidad de una RAM que describe la intensidad de la manifestación clínica (11), en nuestro estudio las de tipo moderada fueron las más frecuentes en todos los grupos etarios (51.9 a 80%), estos resultados concuerdan con lo reportado en estudios realizados en hospitales del sistema sanitario mexicano (23, 28, 29, 48). Es importante destacar que las RAM moderadas y severas en conjunto representaron el 75.9% del total y generalmente su manejo clínico requiere de un tratamiento específico para revertir sus efectos, lo que es un punto importante por atender, ya que además de ser un riesgo potencial para los pacientes, generan un gasto adicional durante su estancia hospitalaria.

CONCLUSIONES

El presente estudio provee evidencia objetiva, sobre las características de las RAM predominantes en los pacientes hospitalizados en el HRAEPY, que fueron de tipo A, imputabilidad posible, severidad moderada y asociadas al uso de los J01-antibacterianos de uso sistémico, N02-analgésicos y L01-agentes antineoplásicos y pudiendo ser en su mayoría predecibles y prevenibles; por tanto, es importante considerar la implementación de estrategias que permitan incrementar la seguridad del uso de medicamentos, principalmente con los grupos terapéuticos antes mencionados; así mismo considerar otros factores como: la edad de los pacientes y los órganos y sistema que pueden verse afectados por la presencia de RAM. Lo anterior a través del fortalecimiento del programa institucional de Farmacovigilancia del hospital y estableciendo barreras de seguridad en el proceso de utilización de medicamentos.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento al Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán por las facilidades brindadas para el desarrollo de esta investigación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

REFERENCIAS

1. Baber N. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *Br J Clin Pharmacol*. 1994 May; 37(5): 401-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb05705.x>.
2. Pinzón JF, Maldonado C, Díaz JA, Segura O. Costos directos e impacto sobre la morbimortalidad hospitalaria de eventos adversos prevenibles a medicamentos en una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomédica*. 2011 Mar; 31(3): 307-15. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v31i3.320>
3. Vallano A, Agustí A, Pedrós C, Arnau de Bolós JM. Revisión sistemática de los estudios de evaluación del costo de las reacciones adversas a medicamentos. *Gac Sanit*. 2012 May; 26(3): 277-83. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2011.09.014>
4. Patel TK, Patel PB. Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Jun; 74(6): 819-32. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2441-5>
5. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions-a meta-analysis. *PLoS One*. 2012 Mar; 7(3): e33236. doi: 10.1371/journal.pone.0033236
6. Alvarado-Ibarra M, Aguilar-Luévano J, López-Hernández MA. Polifarmacia en pacientes con enfermedades hematológicas, no geriátricos, durante atención intrahospitalaria. *Med Int Mex*. 2016 Mar; 32(2): 176-84. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim162d.pdf>
7. Martínez-Arroyo JL, Gómez-García A, Saucedo-Martínez D. Prevalencia de la polifarmacia y la prescripción de medicamentos inapropiados en el adulto mayor hospitalizado por enfermedades cardiovasculares. *Gac Med Mex*. 2014 May; 150(1): 29-38. http://www.anmm.org.mx/bgmm/2014/S1/GMM_150_2014_S1_029-038.pdf
8. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015

- May; 38(5): 437-53. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0281-0>
9. Salas S, Pérez M, Meléndez S, Castro L. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. *Rev Mex Cienc Farm.* 2012 Jul; 43(3): 19-35. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300003&lng=es.
 10. Castro LI. Farmacovigilancia: un concepto en constante evolución [Internet] Entorno UDLAP; 2017. [Citado 04 de marzo 2021] Disponible en: <https://issuu.com/webudlap/docs/farmacovigilancia>
 11. Secretaria de Salud. NOM-220-SSA1-2016, instalación y operación de la Farmacovigilancia en México. Diario Oficial de la Federación 2017 Jul 19.
 12. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, 10ª Revisión. Washington, D.C.; OPS; 2003.
 13. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Versión 23.1. [Internet]. MedDRA, [actualizado 2020 septiembre; citado 2020 octubre]. Disponible en: https://apps.meddra.org/selfservice/MSST_Default.aspx
 14. whocc.no [internet]. Norwegian: ATC/DDD Index 2020; [citado 2020 noviembre]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 15. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions; en: Textbook of adverse drug reactions. DM Davis (eds). Oxford University press. 4th Edición. New York, EUA, 1991, pp. 16-38.
 16. 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.* 1981 Aug; 30(2): 239-45. doi:10.1038/clpt.1981.154
 17. Giardina, C, Cutroneo PM, Mocciaro, E, Russo GT, Mandraffino G, Basile G, et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Front Pharmacol.* 2018 Apr; 11(9): 350. doi: 10.3389/fphar.2018.00350
 18. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Janson C, Brune K, Hahn EG, et al. Gender-based differences in drug prescription: relation to adverse drug reactions. *Pharmacology.* 2009 Oct; 84(6): 333-9. doi: 10.1159/000248311
 19. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One.* 2009 Feb; 4(2):e4439. doi: 10.1371/journal.pone.0004439.
 20. Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol.* 2011 Feb; 187103. doi: 10.1155/2011/187103.
 21. Dos Santos DB, Coelho HLL. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Sep; 15(9) : 635-40. <https://doi.org/10.1002/pds.1187>
 22. Giner MT. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. *Pediatr Int.* 2013; XVII(9): 637-51. <https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2013/xvii09/04/637-651%20Alergia%20medicamentos.pdf>
 23. Cruz-Pérez E, Castillo-Castillo M, Molina-Prior PE, Pascual-Mathey LI, Molina-Rodríguez G, Soto-Cid AH, et al. Caracterización de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en un hospital de Xalapa, Veracruz. *Rev Mex Cienc Farm.* 2017 Jul; 48 (4): 71-7. <https://www.redalyc.org/pdf/579/57956617008.pdf>
 24. Villavicencio-Muñoz HD, Juárez-Cusirimay A, Pérez-Sierra H. Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Regional del Cusco. *Rev Soc Peru Med Int.* 2017 Sep; 30 (3), 134-39. <https://doi.org/10.36393/spmi.v30i3.51>
 25. Rodrigues MC, Oliveira C. Interacciones medicamentosas y reacciones adversas a los medicamentos en polifarmacia en adultos mayores: una revisión integradora. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2016 Apr; 24:e2800. [citado 2021 marzo]. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/FtSs4nsL4HMBbX8yqgqkkSz/?lang=es> <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1316.2800>.
 26. Krishna KCM, Regidi SR. A study of polypharmacy leading to adverse drug reactions in geriatric patients at tertiary care hospital. *Indian J Pharm Pharmacol.* 2018 Apr; 5(2): 97-100. <https://doi.org/10.18231/2393-9087.2018.0021>
 27. Jayanthi CR, Renuka M, Panchaksharimath P. An observational Study to analyze the Adverse drug Reactions among the Elderly at A Tertiary Care Hospital. *Biomed Pharmacol J.* 2017 Feb; 10(1): 345-52. <http://dx.doi.org/10.13005/bpj/1115>
 28. Salas S, Pérez M, Meléndez S. Farmacovigilancia intensiva en el servicio de medicina interna del Hospital Regional No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tijuana, B.C. *Rev Mex Cienc Farm.* 2012 Nov; 43(4): 55-68. <https://www.redalyc.org/pdf/579/57928311008.pdf>
 29. Morales-Ríos O, Cicero-Oneto C, García-Ruiz C, Villanueva-García D, Hernández-Hernández M, Olivares-López V, et al. Descriptive study of adverse drug reactions in a tertiary care pediatric hospital in México from 2014 to 2017 *PLoS One.* 2020 Mar; 24;15(3):e0230576. doi: 10.1371/journal.pone.0230576
 30. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020; 149-57. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/11095>

31. Barbosa-Martín E, Fajardo-Niquete I, Sosa-Valadez F, Cetina-Sánchez F, Puc-Encalada I, Vargas-Espinosa R, et al. Estudio poblacional sobre el estado de salud y nutrición de habitantes de la ciudad de Mérida, México. *Rev Esp Nut Hum Diet*. 2016 Jun; 20(3): 208-15. <https://dx.doi.org/10.14306/renhyd.20.3.217>
32. Sharma H, Singh GN. Adverse events associated with antidiabetics: An analysis of VigiFlow data. *Innov Pharm Pharmacother*. 2013; 1(2): 91-4. Disponible en: <http://innpharmacotherapy.com/Abstract.aspx?ArticleID=22> [en línea] [fecha de acceso 13 de marzo de 2021].
33. Sudhakar R, George M, Yasaswini B, Sundararajan N, Ahamada M. Adverse drug reactions associated with anti-hypertensive drugs and its management. *IJPSR*, 2016 Dec; 7(3): 898-905. [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7\(3\).898-05](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7(3).898-05)
34. Telessy I, Buttar H. Obesity related alterations in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs: emerging clinical implications in obese patients-part I. *Adipobiology*. 2017 Dec; 9: 29-38. Disponible en: <https://journals.mu-varna.bg/index.php/adipo/article/view/4989/4259>. [en línea][fecha de acceso 13 marzo 2021]
35. Haile DB, Ayen WY, Tiwari P. Prevalence and assessment of factors contributing to adverse drug reactions in wards of a tertiary care hospital, India. *Ethiop J Health Sci*. 2013 Mar; 23(1): 39-48. PMID: 23559837; PMCID: PMC3613814.
36. Patel TK, Patel PB. Incidence of Adverse Drug Reactions in Indian Hospitals: A Systematic Review of Prospective Studies. *Curr Drug Saf*. 2016 Apr; 11(2): 128-36. <https://doi.org/10.2174/1574886310666150921104523>
37. Alonso-Carbonell L, García-Milián AJ, López-Puig P, Yera-Alós I, Blanco-Hernández N. Patrón de reacciones adversas a medicamentos referidas por la población mayor de 15 años. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2009 Mar. 25(1). [citado 2021 abril]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252009000100004
38. Esteban O, Navarro C, González F, Lanuza FJ, Montesa C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Rev Esp Salud Publica*. 2017 Dec; 22;91. [citado abril 2021], e201712050. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100424&lng=es&nrm=iso
39. Yang F, Chen Z, Chen SA, Zhu Q, Wang L, Xiong H, et al. Clinical profile of cutaneous adverse drug reactions: a retrospective study of 1883 hospitalized patients from 2007 to 2016 in Shanghai, China. *Eur J Dermatol*. 2020 Feb; 30(1): 24-31. doi: 10.1684/ejd.2020.3713. PMID: 32031529.
40. Thiesen S, Conroy EJ, Bellis JR, Bracken LE, Mannix HL, Bird KA, et al. Incidence, characteristics and risk factors of adverse drug reactions in hospitalized children-a prospective observational cohort study of 6,601 admissions. *BMC Med*. 2013 Nov; 11: 237. doi: 10.1186/1741-7015-11-237. PMID: 24228998; PMCID: PMC4225679.
41. Gandhi TK, Bartel SB, Shulman LN, Verrier D, Burdick E, Cleary A, et al. Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. *Cancer*. 2005 Dec; 104(11): 2477-83. doi: 10.1002/cncr.21442. PMID: 16245353.
42. Mota DM, Vigo Á, Kuchenbecker RS. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cad Saude Publica*. 2019 Aug; 35(8): e00148818. Portuguese. doi: 10.1590/0102-311X00148818. PMID: 31460613.
43. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009 Feb; 4(2): e4439. doi: 10.1371/journal.pone.0004439. PMID: 19209224; PMCID: PMC2635959.
44. Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, Bird KA, Williamson PR, Nunn AJ, et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS One*. 2011 Dec; 6(12): e28096. doi: 10.1371/journal.pone.0028096. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22194808; PMCID: PMC3237416.
45. Varallo FR, Planeta CS, Herdeiro MT, Mastroianni PC. Imputation of adverse drug reactions: Causality assessment in hospitals. *PLoS One*. 2017 Feb; 12(2): e0171470. doi: 10.1371/journal.pone.0171470. PMID: 28166274; PMCID: PMC5293251.
46. Behera SK, Das S, Xavier AS, Velupula S, Sandhiya S. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharm*. 2018 Aug; 40(4): 903-10. doi: 10.1007/s11096-018-0694-9. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30051231.
47. Théophile H, Arimone Y, Miremont-Salamé G, Moore N, Fourier-Réglat A, Haramburu F, et al. Comparison of three methods (consensual expert judgement, algorithmic and probabilistic approaches) of causality assessment of adverse drug reactions: an assessment using reports made to a French pharmacovigilance centre. *Drug Saf*. 2010 Nov; 33(11): 1045-54. doi: 10.2165/11537780-000000000-00000. PMID: 20925441.
48. Valdez-Ramírez L, Serrano-Medina A, Cornejo-Bravo J. Adverse drug reactions' reporting in a Mexican hospital. *Int. J. Pharm. Pract*. 2020 May; 28: 660-62. doi: 10.1111/ijpp.12639. Epub 2020 May 31. PMID: 32476179.