



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
MODALIDAD: SISTEMATIZACIÓN

TEMA:

**DETERMINACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS
MEDICAMENTOSAS FRECUENTES EN PACIENTES CON
TUBERCULOSIS EN EL DISTRITO 09D17 MILAGRO EN EL PERIODO
2014-2015.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO
PREVIO PARA OPTAR AL GRADO DE QUÍMICA Y FARMACÉUTICA.**

AUTORA:

KAREN TATIANA CHILUIZA LÓPEZ

TUTORA:

Dra. QF. OLGA ORDÓÑEZ RAMÍREZ, MSc.

ASESORA EXTERNA:

Lcda. LILIAN CAMPAÑA GARCÍA, MSc.

GUAYAQUIL - ECUADOR

2017

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de tutora del Trabajo de Titulación, certifico: Que he asesorado, guiado y revisado el trabajo de titulación en la modalidad de investigación, cuyo título es Determinar las reacciones adversas medicamentosas frecuentes en pacientes con tuberculosis en el Distrito 09D17 Milagro en el periodo 2014-2015, presentado por Karen Tatiana Chiliza López, con cédula de ciudadanía N° 0929571669, previo a la obtención del título de Química y Farmacéutica

Este trabajo ha sido aprobado en su totalidad y se adjunta el informe de Antiplagio del programa URKUND. Lo Certifico.-

Guayaquil, Enero 2017

FIRMA TUTOR DE TESIS

FIRMA ASESORA EXTERNA

CERTIFICADO DEL TRIBUNAL

El tribunal de sustentación del trabajo de Titulación de la Sra. Karen Tatiana Chiluita López, después de ser examinado en su presentación, memoria científica y defensa oral, da por aprobado el trabajo de Titulación.

Dr. Carlos Silva Huilcapi, Msc.

PRESIDENTE- MIEMBRO DEL TRIBUNAL

Q.F. Glenda Sarmiento Tomalá, Msc.

DOCENTE - OPONENTE

Q.F. Nilda Cedeño Albán, Msc.

DOCENTE - OPONENTE

ING. NANCY VIVAR CÁCERES

SECRETARIA ENCARGADA

CARTA DE AUTORÍA DE TITULACIÓN

Guayaquil, Enero 2017

Yo, Karen Tatiana Chiluiza López, autor de este trabajo declaro ante las autoridades de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil, que la responsabilidad del contenido de este TRABAJO DE TITULACIÓN, me corresponde a mí exclusivamente; y el patrimonio intelectual de la misma a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil.

Declaro también es de mi autoría, que todo material escrito, salvo el que está debidamente referenciado en el texto. Además, ratifico que este trabajo no ha sido parcial ni totalmente presentado para la obtención de un título, ni en una universidad Nacional, ni en una Extranjera.

Karen Tatiana Chiluiza López

C.I. 0929571669

AGRADECIMIENTO

- A mi familia con mucho cariño y respeto, quienes a través de sus enseñanzas y sus buenos consejos me orientaron siempre al estudio y al desarrollo profesional.
- A mi esposo Andrés, y mi hijo Emilio quienes han sido mi mayor motivación para nunca rendirme en mis estudios, y poder ser un ejemplo para ellos, recordando que gracias a su amor y cariño permitieron que este nuevo logro sea posible.
- A mi Tutora y Asesora externa por su constante apoyo, orientación y dedicación brindada en el desarrollo y culminación del presente estudio.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN.....	1
EL PROBLEMA..	7
HIPÓTESIS	7
OBJETIVO GENERAL.....	7
Objetivos específicos.....	7
Capítulo I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	8
1.1. REACCIONES ADVERSAS.....	8
1.1.1. DEFINICIÓN.....	8
1.2. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS.....	9
1.2.1. SEGÚN SEVERIDAD.....	9
1.2.2. RELACIÓN DE CAUSALIDAD O IMPUTABILIDAD.....	10
1.2.3. CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS	10
Reacciones Tipo I (mediadas por IgE, anafilácticas)	13
Reacciones tipo II (lisis celular mediada por anticuerpos, citotóxicas).....	13
Reacciones tipo III (mediadas por inmunocomplejos)	14
Reacciones tipo IV (mediadas por células).....	14
1.3. POLIMEDICACIÓN O POLIFARMACIA.....	15
1.4. ALGORITMO DE NARANJO.....	15
1.5. FARMACOVIGILANCIA	16
1.5.1. DEFINICIÓN	17
1.5.2. SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA.....	17
1.6. TUBERCULOSIS.....	19
1.6.1. TRATAMIENTO	20
1.6.2. FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LÍNEA	21
1.6.3. MANEJO DE LAS REACCIONES ADVERSAS IMPORTANTES A MEDICAMENTOS ANTI TB DE PRIMERA LÍNEA	23
1.6.4. EFECTOS ADVERSOS DE LAS DROGAS ANTITUBERCULOSIS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA, MEDIDAS DE MANEJO	25

Capítulo II. MATERIALES Y MÉTODOS.....	33
2.1 MATERIALES.....	33
2.1.1 LUGAR Y FECHA DE LA INVESTIGACIÓN.....	33
2.2 MÉTODO.....	33
2.2.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	33
2.2.2 METODOLOGÍA.....	33
2.3 VARIABLES.....	35
2.4 POBLACIÓN.....	35
2.5 MUESTRA.....	37
Capitulo III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES.....	46
RECOMENDACIONES.....	47
ANEXOS	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico I. Pacientes que presentaron reacciones adversas medicamentosas.....	37
Gráfico II. Pacientes que presentaron RAM de acuerdo a la drogo resistencia	37
Gráfico III. Reacciones adversas detectadas según su imputabilidad.....	39
Gráfico IV. Clasificación de las reacciones adversas según su severidad.....	39
Gráfico V. Reacciones adversas detectadas según se mecanismo de Producción.....	41
Gráfico VI. Propuesta de un método de farmacovigilancia.....	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Reacciones adversas medicamentosas más frecuentes encontradas.....	38
Tabla II. Medicamentos implicados en las reacciones adversas medicamentosas.....	40

RESUMEN

El tratamiento para la Tuberculosis involucra el uso de múltiples medicamentos en el que muchos pacientes experimentan algún grado de dificultad en tolerarlos. No obstante, no se puede predecir la reacción de cada paciente y no se debe prescindir del uso de medicamentos por temor a una reacción. La presencia de efectos adversos en estas pautas de tratamiento y las interacciones con otros fármacos es frecuente, pero con un manejo adecuado de los mismos y la aplicación de un método de Farmacovigilancia pueden ser detectadas a tiempo. Se ha demostrado que la monitorización de eventos adversos, disminuye su incidencia y gravedad, lo que se traduce en cuidados individuales del paciente. El objetivo del presente trabajo fue determinar las reacciones adversas medicamentosas frecuentes en pacientes con tuberculosis, se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y documental a través de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis sensible y drogorresistentes en el Distrito 09D17 ubicado en el cantón Milagro provincia del Guayas en los periodos 2014-2015, donde se analizaron 155 historias clínicas de pacientes a partir de criterios de inclusión y de exclusión; de los cuales el 29.68% (46) presentaron reacciones adversas (RAM), las de mayor frecuencia fueron las relacionadas con problemas gastrointestinales (56.54%). Las RAM fueron clasificadas según su imputabilidad obteniéndose que 20 eran probables, 16 definidas, 5 dudosa y 5 posibles, se determinó que el 83.01% se clasificaron como leves, el 14.74% moderada, el 2.24% grave. Por lo expuesto, es trascendental la aplicación del método de farmacovigilancia planteado con la aplicación de las notificaciones en la tarjeta amarilla, esto ayudara a que las reacciones adversas sean detectadas e identificadas a tiempo, puedan ser evitadas o tratadas de forma adecuada, para ello es necesario reforzar e incentivar el interés del personal responsable de la atención a los pacientes.

ABSTRACT

Treatment for Tuberculosis involves the use of multiple medications in which many patients experience some degree of difficulty in tolerating them. However, it is not possible to predict the reaction of each patient and should not be dispensed with the use of drugs for fear of a reaction. The presence of adverse effects in these treatment regimens and the interactions with other drugs is frequent, but with an adequate management of these and the application of a Pharmacovigilance method can be detected in time. Adverse event monitoring has been shown to decrease its incidence and severity, which translates into individual patient care. The objective of the present study was to determine the frequent adverse drug reactions in patients with tuberculosis, a retrospective, descriptive and documentary study was carried out through the medical records of patients diagnosed with sensitive tuberculosis and drug resistant in District 09D17 located in the canton Milagro province of Guayas in the periods 2014-2015, where 155 patients' clinical histories were analyzed based on inclusion and exclusion criteria; Of which 29.68% (46) had adverse reactions (ADR), the most frequent were related to gastrointestinal problems (56.54%). The ADRs were classified according to their imputability, with 20 being probable, 16 defined, 5 doubtful and 5 possible. It was determined that 83.01% were classified as mild, 14.74% moderate, 2.24% severe. Therefore, it is important to apply the pharmacovigilance method proposed with the application of the notifications in the yellow card, this will help that the adverse reactions are detected and identified in time, can be avoided or treated appropriately, for this is Necessary to reinforce and encourage the interest of the staff responsible for patient care.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que causa un importante problema de salud, por el daño que provoca tanto en morbilidad (número de personas que padecen y a su vez transmiten la enfermedad) como en mortalidad (personas que mueren como consecuencia directa o indirecta por las secuelas que ésta deja). La enfermedad y muerte es producida por una patología que tiene un diagnóstico sencillo y un tratamiento eficaz en la mayoría de los casos. La tercera parte de la población mundial, está infectada por el bacilo de la Tuberculosis. En 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la TB una emergencia mundial en salud pública, cuando en ese momento se estimaban 7 a 8 millones de casos y 1,3 a 1,6 millones de muertes anuales. En 2010 se estimaron 8,5 a 9,2 millones de casos y 1,2 a 1,5 millones de muertes (incluyendo personas VIH positivas). Siendo conocido que la TB es la segunda causa de muerte por enfermedades infecciosas en el mundo (después del VIH que causó 1,8 millones de muertes en 2008). Factores demográficos, socioeconómicos y la epidemia causada por el VIH, han complicado el control de la enfermedad. (Normas Técnicas 2013. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Argentina)

La tuberculosis se propaga por contagio del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, de evolución crónica. Su localización preferente es el pulmón, aunque puede afectar a cualquier órgano. Se transmite de persona a persona por inhalación de aerosoles contaminados por el bacilo, que han sido eliminados por los individuos enfermos al hablar, toser o estornudar. Todos los casos de tuberculosis que cumplan con la definición de sospechoso, probable o confirmado se deberán notificar de forma obligatoria. . (Normas Técnicas 2013. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Argentina)

En 2013 el estimado por la OMS para Ecuador fue de 8.800 (56/100 mil habitantes) casos nuevos de TB, incluyendo aquellos con coinfección TB/VIH. Sin embargo, el Sistema Nacional de Salud (SNS) diagnosticó y notificó 4.976 (31,60/100 mil habitantes) casos nuevos, que corresponden al 56,6 % de detección de casos en comparación con el estimado. Según el cohorte de 2013, el éxito de tratamiento en el país para los casos nuevos con baciloscopia positiva

fue de 81,90 % (77,7 % curados y 4,24 % con tratamiento completado). Así mismo, en ese año se reportó el 11,74 % de casos nuevos con TB/VIH. El estimado en tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) para el año 2013 fue de 340 casos (200 entre los casos nuevos y 140 entre los antes tratados); el país notificó para ese mismo año un total de 117 casos, que corresponden al 34 % de detección. El éxito de tratamiento en 2010 fue de 56 % y los fracasos registraron el 3,8 %; el porcentaje restante se repartió entre fallecidos (11,41 %) y abandonos (28,8 %). Respecto a la tasa de mortalidad reportada por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), esta ha mostrado descenso desde el año 2005 (5,88/100 mil habitantes) y ha llegado a 2,43/100 mil habitantes en 2013. Guía de Práctica Clínica (2016). Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Ecuador)

Los principales antifímicos para el tratamiento de TB son: Isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) y estreptomina (S), para el régimen de tratamiento de los pacientes con tuberculosis. Las recomendaciones actuales para las dosis de los agentes antituberculosos derivan de estudios preclínicos con modelos animales y estudios de farmacocinética y toxicidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS), entidades como la Unión Internacional de la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), la Sociedad Torácica Americana (ATS), el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC), entre otras organizaciones, han revisado de forma exhaustiva las dosis para los principales agentes. (Bisero – Luque- Framarin 2016)

Los pacientes drogo sensibles reciben tratamiento con fármacos de primera línea, suelen mostrar una tolerancia al régimen de tratamiento y de presentarse efectos secundarios, éstos suelen ser leves y transitorios. Empero, los regímenes de tratamiento requeridos en la tuberculosis drogo resistente (TB-DR) incluyen medicamentos que suelen provocar con regularidad Reacciones adversas a medicamentos (RAM), que en ocasiones requieren incluso la interrupción de un fármaco en particular. La verdadera frecuencia de (RAM) atribuibles al tratamiento de la (TB-DR) es desconocida ya que por lo común no se notifican y, por ello, no se reportan. Sin embargo, en la práctica diaria es obvio que la mayoría de los pacientes presentan EA que complican el curso del tratamiento. Se han descrito en la literatura farmacéutica tasas de (RAM) hasta en

el 80% de los pacientes sometidos a tratamiento para tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR), y la necesidad de modificar el régimen en más de la mitad de los casos. (Díaz –Laniado, 2016)

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador, a través de Programa Nacional contra la Tuberculosis, trabaja por disminuir la tasa de la enfermedad y evitar que el paciente abandone el tratamiento, que en ocasiones puede durar hasta dos años. Hasta el año 2010, las tasas de abandono de tratamiento de la tuberculosis con Drogo Resistencia oscilaban entre el 23-26%, por lo que se estableció como estrategia para aumentar la adherencia al tratamiento y evitar así el abandono producido dentro de las principales causas por la presencia de reacciones adversas; la implementación de un incentivo económico de 240 dólares mensuales y dotación de canasta básica de alimentos para los pacientes obteniendo como resultado la reducción en un 12% el abandono.

Esto es un gran logro y constituye un hito mundial, pues Ecuador es el único país en el mundo que ha adoptado esta medida eficiente para evitar el abandono del tratamiento, lo que se constituye en un gravísimo problema de salud pública a nivel mundial, debido a que no existe ningún tratamiento efectivo y comprobado para tuberculosis extremadamente resistente o TBMDR.

La cartera de Estado ha cubierto, hasta el mes de enero 2012, a 368 pacientes con este incentivo económico, la condición es que los pacientes no descuiden su tratamiento.

Si una persona afectada con tuberculosis no recibe tratamiento puede infectar por término medio entre 10 y 15 personas al año; de estas, una de cada 10 contraerá tuberculosis activa durante ese período

La adquisición de medicación se realiza por medio de las organizaciones Panamericana y Mundial de la Salud, con calidad certificada y una reducción de costo de aproximadamente el 200%, en relación a proveedores locales. (MSP, 2102)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) consideran que la mayoría de los medicamentos utilizados para tratar la Tuberculosis (TB) han estado en el mercado por varias

décadas. Los médicos conocen bien estos medicamentos, y también están al tanto de sus RAMs. Se sabe que es frecuente la aparición de estas reacciones. La mayoría de los pacientes en tratamiento para tuberculosis resistente a los medicamentos, experimentan por lo menos un efecto secundario, un estudio reciente ha demostrado que dos tercios de estos pacientes han tenido que suspender al menos un medicamento de forma temporal o permanente como resultado de RAMs. Estos eventos pueden dañar confianza del público en cualquier programa nacional de tratamiento y afectar a la adherencia del paciente.

Cuando un paciente deja de tomar medicamentos anti-TB representa un riesgo para sí mismos y los demás. La generación de resistencia a los medicamentos es un riesgo muy real (OMS y OPS, 2012)

Algunos de los pacientes con tuberculosis drogorresistentes utilizan su condición física para acogerse al incentivo económico otorgado por el Gobierno como política pública aumentando la adherencia al tratamiento, al condicionar su tratamiento con el pago del valor entregado por el gobierno.

Por tales razones, es de gran importancia realizar programas de Farmacovigilancia a nivel mundial para garantizar la seguridad del consumo de medicamentos, como consecuencia de la relación beneficio/riesgo que no ha sido detectado al momento de la autorización de su comercialización, estos sistemas de control han aportado significativamente al detectar y evaluar los RAM y de ser necesario retirando del mercado productos deficientes y en ciertos modos peligrosos para el ser humano (Mora, 2011)

En Italia, aunque la mayoría de los médicos conoce el programa, solo el 50% realiza reportes. En Francia, publicaciones recientes sobre este problema señalan que después de invitar a 400 médicos para enviar sus reportes sobre Farmacovigilancia por correo durante tres años, solo (38%) reporto continuamente efectos adversos; el mayor número de reportes lo realizaron los médicos especialistas y solo el 17% de los médicos generales reportaron casos. En países como Holanda se lleva un registro adecuado de medicamentos con efectos adversos. Gracias a estos reportes se han retirado del mercado múltiples medicamentos que causaban complicaciones (Castillo, 2014).

En Latino América la implementación de programas de Farmacovigilancia es reciente. Entre 1970 y 1975 Argentina implemento programas de búsqueda de los efectos adversos, pero fue a mediados de 1992 cuando se creó la Administración Nacional De Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y se implementó el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, concretando en septiembre de 1993, por Resolución Ministerio No 706, siendo el país del área que mayor desarrollo ha alcanzado en el programa a través del departamento de Farmacovigilancia del ANMA (Mora, 2011).

El objetivo último de la Farmacovigilancia es que todo medicamento se use con la máxima seguridad posible. Para cumplir dicho objetivo, la Farmacovigilancia estudia el uso y los efectos de los medicamentos en las poblaciones, genera una señal o alerta sobre una posible reacción adversa a un medicamento, investiga dicha señal poniendo en marcha, cuando es preciso, nuevos estudios para cuantificar el riesgo y establecer la relación de causalidad y, tras evaluar toda la información disponible, toma las medidas necesarias e informa del riesgo y de las medidas adoptadas a los profesionales sanitarios y a los pacientes con el fin de prevenirlo. (Sociedad Española de Farmacología Clínica, 2015).

En nuestro País mediante resolución ARCSA-DE-020-2016-YMIH se expide la normativa técnica sanitaria sustitutiva para el funcionamiento del sistema nacional de farmacovigilancia (SNFV) el 24 de agosto del 2016, el cual tiene como disposición derogatoria de manera expresa el Acuerdo Ministerial 705 del 16 de agosto de 2011, publicado en el Registro Oficial número 540 de 22 de Septiembre del mismo año, a través del cual se expidió el “ Reglamento para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV)”.

En esta normativa se indica que el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), actuará como núcleo y funcionará en la planta central de la Agencia Nacional de Regulación y control de Vigilancia Sanitaria (ARCSA); estará conformado por los analistas de Farmacovigilancia de la Dirección de Técnica de Vigilancia y Control Posterior de Establecimientos y Productos de Uso y Consumo Humano de la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior. El CNFV en los procesos de toma de decisiones de eventos adversos graves

esperados o inesperados y eventos adversos leves de alta incidencia, serán asesorados por los miembros del Comité de Asesores Internos de la ARCSA, de acuerdo al Instructivo emitido para su efecto.

Según datos proporcionados por (ARCSA) en la Coordinación Zonal 5 indican que no existen notificaciones de (RAM) presentados por los profesionales del Sistema Nacional de Salud público y privado en paciente con Tuberculosis, por lo tanto se desconocen los tipos y la gravedad de las mismas, por lo cual se hace necesario el conocimiento de la implementación del Sistema de Farmacovigilancia como una actividad de salud pública en tratamiento de los pacientes infectados con tuberculosis.

Cabe resaltar de la misma manera que hasta la presente fecha no se han realizado investigaciones o estudios documentados donde se identifiquen las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tuberculosis en el Distrito 09D17 cantón Milagro en la provincia del Guayas.

EL PROBLEMA

¿Cuáles serían los motivos para que se produzcan las reacciones adversas en los pacientes con tuberculosis que son tratados en el Distrito 09D17 ubicado en el cantón Milagro provincia del Guayas con fármacos antituberculosos?

HIPÓTESIS

La causa principal de que se produzcan las reacciones adversas en los pacientes que son tratados en el Distrito 09D17 ubicado en el cantón Milagro provincia del Guayas con fármacos antituberculosos es la falta de un proceso de farmacovigilancia.

OBJETIVO GENERAL

Determinar las reacciones adversas medicamentosas frecuentes en pacientes con tuberculosis en el Distrito 09D17 del cantón Milagro provincia del Guayas en el periodo 2014-2015.

Objetivos específicos

- Identificar las reacciones adversas medicamentosas que se presentan en los pacientes tuberculosos sensibles y drogo resistentes.
- Clasificar las reacciones adversas detectadas según su imputabilidad, severidad, y mecanismo de producción de la reacción.
- Determinar los fármacos antituberculosos que presentaron más reacciones adversas en los pacientes.
- Proponer un diseño de un método de Farmacovigilancia para el Distrito 09D17 del cantón Milagro provincia del Guayas que contribuya a elevar el número de notificaciones reacciones adversas.

Capítulo I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

1.1. REACCIONES ADVERSAS.

1.1.1. DEFINICIÓN.

La Reacción Adversa a Medicamentos, cuyo acrónimo es RAM, según la (OMS) Organización Mundial de la Salud, se trata de “cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas” (En genérico, 2016).

La primera experiencia documentada sobre problemas relacionados con los medicamentos fue a finales del siglo XIX en 1864, cuando se describen 109 muertes súbitas asociadas al uso del anestésico cloroformo, creándose en 1867 un comité en el Reino Unido para el estudio de este suceso. En el siglo XX la primera advertencia seria sobre los riesgos de los medicamentos tienen lugar en los Estados Unidos en 1937, cuando un elixir de sulfonamida produce la muerte de 107 personas, en su mayoría niños, debido al dietilenglicol que se utilizaba como excipiente en su preparación. A partir de entonces se dictan leyes que obligan a supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su comercialización, para lo cual se crea la Food and Drug Administration (FDA) la primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo. La aparición epidémica de un problema congénito causado por la talidomida a principios de los años 60 en Europa, por el cual nacieron en todo el mundo más de 10.000 niños malformados, la mitad de los cuales murieron por malformaciones incompatibles con la vida, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró un programa de promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos: Vigilancia Farmacéutica Internacional en 1968, con la idea de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos. (Castillo, 2014).

En un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificación de reacciones adversas. Desde entonces la red se ha ampliado considerablemente, a medida que países de todo el mundo se iban dotando de centros nacionales de farmacovigilancia para registrar las reacciones adversas a los medicamentos. Hoy son 86 los países que participan en el programa, coordinado por la OMS y su Centro Colaborador de Uppsala. Este último se ocupa del mantenimiento de Vigibase, de datos mundial sobre reacciones adversas a los medicamentos en la que constan ya más de tres millones de notificaciones. (Castillo, 2014).

1.2. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS.

La codificación de las reacciones adversas se realizara de acuerdo al diccionario de reacciones adversas de la OMS (WHO Adverse Reaction Dictionary) que contiene la terminología para codificar la información clínica en relación a la terapéutica con drogas. Comprende aproximadamente 1200 términos “preferentes” que son los que se utilizarán para describir las reacciones notificadas. Se agrupan en términos de “alto nivel” que configuran 30 aparatos o sistemas (piel, musculo esquelético, hepatobiliar) (García, 2012).

1.2.1 SEGÚN SEVERIDAD

- 1) Leves: manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad. Generalmente manejo sintomático, sin suspender fármacos

- 2) Moderadas: manifestaciones importantes que no amenazan la vida pero requieren medidas terapéuticas y/o suspensión temporal o definitiva del fármaco.

- 3) Graves o severas: manifestaciones que amenazan la vida, producen incapacidad permanente, requieren hospitalización, anomalías congénitas o

procesos malignos o incluso la muerte. Se deben suspender los fármacos. (Bisero – Luque – Framarin, 2016)

1.2.2 RELACIÓN DE CAUSALIDAD O IMPUTABILIDAD.

Para el establecimiento de la relación de causalidad se utiliza una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna , que contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad, teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento, el desenlace de la reacción después de la retirada del fármaco, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reexposición al medicamento sospechoso y la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del fármaco. También contempla la posibilidad de información adicional con exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas (Ocampo, Chacón & Gómez, 2008).

1.2.3 CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS.

La clasificación de las reacciones adversas a medicamentos más usada por su carácter práctico es la del Doctor Rawlins y la del Doctor Thompson, quienes se basaron en dos aspectos básicos: La posibilidad de predicción de las RAM y su relación con la dosis. Así, agruparon las RAM en dos tipos, “A” y “B”. Reacciones Tipo A (Augmented): Efectos “aumentados” o exagerados de un fármaco. Se relacionan con la acción farmacológica de la droga y por lo tanto tienen una incidencia relativamente alta (cerca de un 80% de todas las RAM). El hecho de que se asocien con la farmacología “habitual” implica una dependencia considerable de la dosis usada; por la misma razón, son bastante predecibles, por lo que generalmente implican baja mortalidad. (Rodríguez - Terrones – Aguilar, 2013)

Reacciones Tipo B (Bizarres): Se consideran “bizarras” por no asociarse con la farmacología habitual de la droga, apareciendo solo en ciertos individuos. Hay múltiples causas para tal susceptibilidad, lo que hace que estas RAM sean poco predecibles, excepto cuando hay agregación familiar. Son relativamente raras y dependen poco de la dosis. Dada su poca frecuencia, estas reacciones pueden no detectarse en los estudios iniciales de un fármaco, pues incluyen un número limitado de individuos (Se requerirían 30.000 pacientes tratados con una droga para descubrir, con un poder estadístico de 0,95 una RAM cuya incidencia sea de 1/10.000). Así, es frecuente que algunas RAM se descubran sólo al comercializar la droga, implicando la necesidad de Sistemas de Vigilancia Post-mercado (Farmacovigilancia). (Rodríguez - Terrones – Aguilar, 2013)

Las RAM de tipo B pueden ser: De causa desconocida o idiosincráticas e inmunoalérgicas.

- **Idiosincráticas:** El efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Los fenómenos de idiosincrasia o de intolerancia a drogas se presentan en algunos pacientes en forma muy infrecuente. Estos fenómenos tienen una base genética en su origen. Así por ejemplo debido a alteraciones genéticas se suele observar en algunos niños y en adultos un déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos, alterándose de esta forma la concentración de la glucosa, disminuyendo al mismo tiempo el glutatión reducido en estas mismas células. Ambas sustancias son necesarias para mantener en condiciones normales la membrana celular eritrocitaria. En nuestro país y menos aún en nuestra región no hay un examen rutinario o tipificación de la población con éste déficit.
- **Inmunoalérgicas:** o de hipersensibilidad son siempre secundarias a la formación de anticuerpos por el sistema inmunitario. Son las reacciones dosis-independientes más frecuentes. Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante. Para que una sustancia de bajo peso molecular pueda originar una reacción alérgica es necesario que ella o alguno de sus

metabolitos actúen como haptneo, uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico. Dichos complejos inducen la formación de anticuerpos después de un período de latencia. Una ulterior exposición del organismo a la sustancia produce una interacción antígeno anticuerpo que desencadena las reacciones típicas de alergia. Pequeñas cantidades de un alérgeno pueden originar reacciones serias. Las consecuencias de la reacción se amplifican por la liberación de histamina, leucotrienes, prostaglandinas y otras sustancias relacionadas. Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante. Para que una sustancia de bajo peso molecular pueda originar una reacción alérgica es necesario que ella o alguno de sus 145 metabolitos actúen como haptneo, uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico. Dichos complejos inducen la formación de anticuerpos después de un período de latencia. Una ulterior exposición del organismo a la sustancia produce una interacción antígeno anticuerpo que desencadena las reacciones típicas de alergia. Pequeñas cantidades de un alérgeno pueden originar reacciones serias. Las consecuencias de la reacción se amplifican por la liberación de histamina, leucotrienes, prostaglandinas y otras sustancias relacionadas. Con respecto a las reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas y derivados (como amoxicilina, ampicilina) pueden ser de tipo inmediata o anafiláctica, ocurre en 30 minutos. Pueden ser reacciones aceleradas, que son semejantes a las anafilácticas, ocurren entre 1- 72 hs después de la administración, con síntomas menos severos. O pueden ser reacciones tardías se representan con enfermedad del suero, anemia hemolítica y fiebre producida por drogas (complejos penicilina-Anticuerpo IgG). Las reacciones de hipersensibilidad inmediata, mediadas probablemente por Ig E, incluyen anafilaxia, asma bronquial, y angioedema. Las reacciones aceleradas incluyen urticaria, fiebre, laringoespasma e hipotensión. El tiempo de reacción y la secuencia de síntomas son importantes para distinguir un shock anafiláctico primario de un shock secundario, con severas

reacciones de piel, ataque de obstrucción bronquial o vómitos y diarrea, debido a la alergia. (Valsecia, s.f.)

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad se pueden clasificar en cuatro tipos clínicos principales: tipo 1 (anafilácticas); tipo 2 (citotóxicas); tipo 3 (mediadas por inmunocomplejos); tipo 4 (mediadas por células). En las reacciones tipo 1 o reacciones de hipersensibilidad inmediata al alérgeno (el medicamento) interacciona con anticuerpos del tipo Ig E, que se encuentran en la superficie de los basófilos y mastocitos. Esto determina la liberación de mediadores químicos tales como la histamina, la sustancia de reacción lenta de anafilaxia (leucotrienes), las cininas y las prostaglandinas, lo que produce vasodilatación capilar, contracción del músculo liso y edema. (Valsecia, 2011)

Reacciones Tipo I (mediadas por IgE, anafilácticas)

Una manifestación tipo 1 se caracteriza por que los mediadores ponen en marcha las manifestaciones clínicas, siendo las más comunes el prurito, la urticaria y el angioedema, que pueden presentarse simultáneamente. Si el edema afecta a la laringe, puede causar dificultad respiratoria con disfonía, estridor y, en raras ocasiones, asfixia; y también broncoespasmo, síntomas digestivos y/o hipotensión. La vía de exposición al fármaco tiene también importancia en cuanto al tipo de sintomatología de una anafilaxia. Si la administración es parenteral, predominan los síntomas cardiovasculares y la hipotensión y en la administración oral predominan los síntomas cutáneos y respiratorios. (Muñoz, 2013)

Reacciones tipo II (lisis celular mediada por anticuerpos, citotóxicas)

Estas reacciones requieren la presencia previa de IgG (y, rara vez, IgM). Son reacciones poco frecuentes y se ven en individuos tratados con dosis elevadas, de forma prolongada o recurrente. Habitualmente dan lugar a anemia hemolítica, neutropenia o trombopenia y las manifestaciones clínicas corresponden a las de estas entidades; de modo que, el diagnóstico no es fácil y, en ocasiones, se lleva a cabo en una nueva exposición al fármaco en la que la recurrencia de los síntomas suele ser más precoz, aun con dosis bajas. En

cuanto a la gravedad del cuadro clínico, hay mucha disparidad, desde casos asintomáticos a cuadros clínicos fulminantes. La aparición es más frecuente entre los 5 y 8 días tras la exposición, pero el período de latencia puede prolongarse hasta meses. (Muñoz, 2013)

Reacciones tipo III (mediadas por inmunocomplejos)

Son reacciones poco comunes, en las que el medicamento actúa como un antígeno soluble y se une a anticuerpos específicos de tipo IgG, formando inmunocomplejos que precipitan en diferentes tejidos. Estos inmunocomplejos se unen a los receptores Fc de la IgG o a los receptores de las células inflamatorias, desencadenando este tipo de respuesta. Una nueva exposición al fármaco provoca la misma respuesta de forma más precozmente y con mayor gravedad. Los síntomas de las reacciones a medicamentos mediadas por inmunocomplejos suelen aparecer una semana o más tras la exposición al fármaco; cuando se alcanzan las cantidades suficientes de anticuerpos para generar los síntomas. (Muñoz, 2013)

Reacciones tipo IV (mediadas por células)

Este tipo de reacciones mediadas por linfocitos T activados puede incluir a distintos tipos de células, como: macrófagos, eosinófilos o neutrófilos. Clínicamente, presentan manifestaciones cutáneas, ya que la piel es un depósito de células T (12), y muchas de estas células T cutáneas son células efectoras de memoria, que reaccionan si los antígenos penetran la barrera cutánea, o se difunden por la piel desde el torrente sanguíneo. Son reacciones que requieren tiempo (desde horas a días tras la exposición al antígeno) para que se desarrolle la activación y expansión de las células T; de ahí que, también se denominen reacciones retardadas por hipersensibilidad. Los mecanismos de tipo IV se relacionan con distintas presentaciones clínicas, y el mecanismo preciso para cada manifestación no está completamente demostrado. (Muñoz, 2013)

1.3 POLIMEDICACIÓN O POLIFARMACIA.

Se define literalmente como la toma simultánea de muchos medicamentos. Esta definición cuantitativa parte del hecho de que a más medicamentos mayor probabilidad de problemas relacionados con la medicación de consecuencias negativas en la salud. Esta correlación parece particularmente más acusada cuando se superan los cinco fármacos (Gnjidic D, 2012)

1.4 ALGORITMO DE NARANJO.

Es un algoritmo utilizado para realizar el análisis de la relación de causalidad, entre la administración del medicamento y la generación de EAM, utiliza 10 preguntas que se responden con SI o NO, se desconoce / o no aplica, de las respuestas se asignan puntos que la suma de estos corresponden a un grado de causalidad que es la puntuación. (Farmacovigilancia, 2011)

La frecuencia de una reacción adversa puede expresarse, según Florez, como: muy frecuente (> 10 %), frecuente (1-10 %), poco frecuente (0,1-1 %), rara (0,01-0,1 %), muy rara (< 0,01 %). La gravedad puede expresarse como: grave (pone en peligro la vida o requiere medidas especiales), moderada (requiere algún cambio en el tratamiento) o leve (no requiere cambio de tratamiento). La relación causal, imputabilidad, puede expresarse como: probable, posible, improbable y dudosa (Aramendi *et al*, 2011).

Es importante destacar la existencia de la hoja amarilla para el reporte de RAM. En esta hoja se registra a grandes rasgos datos del paciente, medicamentos relacionados con la RAM, la RAM observada, otros fármacos que recibe el paciente, otra información que se considere relevante y datos de la persona que reporta. Cabe señalar que no es necesario que el individuo que haga el reporte esté seguro de que la RAM fue debida al fármaco sospechado, ya que la imputabilidad es determinada por la Unidad de Farmacovigilancia del MSP. El reporte puede ser realizado por cualquier persona perteneciente o no al personal de salud, incluso el paciente o sus familiares. Además, se puede notificar, sin necesidad de llenar la hoja amarilla, por vía telefónica a la unidad de farmacovigilancia o a cualquier nodo periférico. En la Unidad de Farmacovigilancia se realiza una evaluación sobre la relación causa-efecto y luego se envía a la

Unidad de Farmacovigilancia de la OMS. La relación causa-efecto entre la administración del medicamento y la reacción adversa (imputabilidad) se cataloga, desde probable hasta dudosa, sobre la base de los criterios recogidos del algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo. (Aramendi *et al*, 2011)

1.5 FARMACOVIGILANCIA.

Es una actividad de salud pública destinada a analizar y gestionar los riesgos de los medicamentos una vez comercializados. El análisis de riesgos engloba tres etapas secuenciales: la identificación, la cuantificación y la evaluación de la aceptabilidad social del riesgo. La gestión de riesgos se encarga, entonces, de la adopción de medidas administrativas, de la comunicación a los involucrados y, finalmente, de la prevención.

La utilización segura de los medicamentos requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que pueda generar. Los medicamentos, antes de su comercialización, se utilizan en los ensayos clínicos, en un número muy reducido de pacientes, durante poco tiempo y de manera muy controlada. Sin embargo, una vez comercializados, se utilizan en un número mucho mayor de pacientes, pudiendo incluir ancianos, niños, embarazadas y pacientes con otras enfermedades u otros tratamientos. En estas condiciones pueden aparecer nuevas reacciones adversas, a veces graves, que no se descubrieron en fases anteriores a la comercialización por su baja frecuencia, por requerir un tiempo de exposición prolongado o porque estos grupos de pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos (Sociedad Española de Farmacología Clínica, 2016).

El perfil de reacciones adversas de un medicamento y la información sobre su seguridad clínica están en permanente actualización, por ello es importante mantener, durante el periodo pos comercialización de un medicamento, un sistema que permita la detección precoz y el estudio de cualquier nueva señal o alerta, para poder definir con precisión su perfil de seguridad y poder actuar eficazmente sobre situaciones de riesgo imprevistas. En los últimos años de ser una Farmacovigilancia reactiva, que consistía en detectar los problemas de seguridad provocados por los medicamentos, ha pasado a ser una Farmacovigilancia proactiva, que pretende anticiparse a estos problemas y así evitarlos. (Sociedad Española de Farmacología Clínica, 2016)

1.5.1. DEFINICIÓN.

La Farmacovigilancia es la rama de la Farmacología que permite el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos, teniendo como objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez comercializados. (Asociación Española de Medicamentos Genéricos, 2016).

1.5.2. SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA EN ECUADOR.

En 1968, la OMS, en el marco del Programa Internacional para el monitoreo de medicamentos, propuso la creación de un centro para la Farmacovigilancia, establecido actualmente en Uppsala, Suecia. Actualmente participan 86 países como miembros activos; los últimos que se han incorporado son Kazajstán y Barbados, en julio del 2008.

Ecuador se encuentra dando los primeros pasos para formar parte de este selecto grupo de países, para lo cual el apoyo gubernamental, de autoridades, la notificación de reacciones adversas y participación activa de los profesionales de salud, un alto grado de compromiso por parte de las distintas instancias que conforman el Sistema Nacional de Salud, facilitará el camino, el cual se encuentra rectorado por La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria. (ARCSA) y La intervención de la Autoridad Sanitaria Nacional, donde primero su finalidad es ajustarse a normativas internacionales y dar cumplimiento a lo establecido en el Art. 157 de la Ley Orgánica de Salud vigente publicado en el Suplemento del Registro Oficial N° 423 del 22 de diciembre del 2006 y en el Art. 1 del Sistema Nacional de Atención Farmacoterapéutica, expedido mediante Decreto Ejecutivo 2007 publicado en el Registro Oficial N° 570 del 26 de noviembre de 1990, los cuales mencionan la importancia y necesidad de implementar la Farmacovigilancia a nivel país, el equipo de Vigilancia y Control Sanitario del ARCSA luego de transcurrir aproximadamente 20 años elabora el Reglamento para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV) mismo que fue expedido mediante Acuerdo Ministerial N° 705 del 16 de agosto del 2011 y publicado en el Registro Oficial N° 540 del 22 de septiembre del 2011, que dispone entre otros puntos la creación del Centro Nacional de

Farmacovigilancia que actuará como núcleo del Sistema Nacional de Farmacovigilancia y referencia a nivel local e internacional. (Sistema Nacional de Farmacovigilancia MSP, 2012)

Así mismo mediante resolución ARCSA-DE-020-2016-YMIH se expide la normativa técnica sanitaria sustitutiva para el funcionamiento del sistema nacional de Farmacovigilancia (SNFV) el 24 de agosto del 2016, el cual tiene como disposición derogatoria de manera expresa el Acuerdo Ministerial 705 del 16 de agosto de 2011, publicado en el Registro Oficial número 540 de 22 de Septiembre del mismo año, a través del cual se expidió el “ Reglamento para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV)”.(MSP, 2016).

Es importante indicar que las responsabilidades de los Profesionales de la salud en el SNFV se encuentran establecidas mediante el Art. 27.- Son responsabilidades de todos los profesionales de la salud que intervienen en el Sistema Nacional de Salud y en los Establecimientos Farmacéuticos, las siguientes:

1. Aportar con información necesaria y colaborar en las acciones que la Comisión Técnica de Farmacovigilancia indique;
2. Notificar obligatoriamente todas las sospechas de eventos adversos de acuerdo a su intensidad en los tiempos descritos en la presente normativa; a la Comisión Técnica de Farmacovigilancia del Establecimiento de salud, en caso de no existir este organismo a la CNFV correspondiente;
3. Participar activamente de la Comisión Técnica de Farmacovigilancia, según sus competencias técnicas cuando se lo solicite;
4. Remitir a los pacientes con eventos adversos graves a los establecimientos de salud para su manejo e investigación;
5. Capacitar continuamente en temas de Farmacovigilancia y seguridad relacionada con los medicamentos que prescriban, dispensen o administren según corresponda;
6. Cumplir con las disposiciones que el CNFV indique;

7. Participar en calidad de experto del Comité de Expertos Externos de la ARCSA cuando el CNFV lo solicite;
8. Informar al paciente sobre el uso adecuado de los medicamentos y las Reacciones adversas y efectos secundarios más comunes;
9. Promover el uso racional de medicamentos y la Farmacovigilancia;

Así mismo en lo relacionado a las responsabilidades de los pacientes en el SNFV mediante Art. 28.- Son responsabilidades de los pacientes o familiares de los pacientes las siguientes:

1. Colaborar con el Centro Nacional de Farmacovigilancia;
2. Notificar voluntariamente al CNFV toda sospecha de eventos adversos;
3. Notificar adicionalmente y de ser necesario toda sospecha de eventos adversos al médico prescriptor, o a otro profesional de salud, a fin de recibir el tratamiento oportuno.

1.6. TUBERCULOSIS.

La Organización Mundial de la Salud manifiesta que la TB está presente en todas las regiones del mundo, y el informe mundial sobre la tuberculosis 2014 contiene datos procedentes de 202 países y territorios. El informe de este año muestra mayores cifras mundiales totales de nuevos casos de TB y de muertes por esta causa en 2013 que en años anteriores, hecho que refleja la utilización de más y mejores datos nacionales. Un suplemento especial del informe de 2014 destaca los progresos que se han hecho en la vigilancia de la TB drogorresistente a lo largo de los dos últimos decenios, y las respuestas mundiales y nacionales que se han dado a este problema en los últimos años. A nivel mundial, la proporción de nuevos casos de TB multirresistente (TB-MR) fue del 3,5% en 2013 y no ha cambiado en los últimos años. No obstante, resulta muy preocupante que los niveles de resistencia y los malos resultados terapéuticos sean mucho mayores en algunas partes del mundo. (OMS, 2014)

Se estima que en el año 2012 se produjeron 8,6 millones de casos y 1,3 a 1,5 millones de muertes. Se calcula que la tercera parte de la población mundial está infectada por el bacilo de Koch que causa la tuberculosis (TB). Esta patología es la segunda principal causa de muerte por enfermedades infecciosas en el mundo después del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). (OMS, 2014)

Menciona también que en Ecuador se registra una reducción en la mortalidad de esta enfermedad del 6.11 por cada 100 mil habitantes en 2005 a 2.7 por 100 mil habitantes en 2012. (OMS, 2014)

Ecuador en el contexto de la Región de las Américas se encuentra entre los nueve países con la mayor carga de tuberculosis, los mismos reportan el 75% del total de casos anuales. En el año 2012 nuestro país reportó 5760 casos de todas las formas de TB y la Provincia del Guayas es la más afectada con 3104, constituyéndose en el 53.88% de la carga de TB del país, con mayor afectación la ciudad de Guayaquil donde se encuentra el 82% de la carga de TB del Guayas. (Fernández - Manzur, 2014)

1.6.1 TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse lo más pronto posible (no más de cinco días) al tener el diagnóstico confirmado con bacteriología positiva, o con otra prueba diagnóstica o en todo paciente que cumpla con la definición de caso de TB. Estrategia para administrar el tratamiento: el tratamiento debe ser ambulatorio estrictamente supervisado por personal de salud o voluntario previamente capacitado. En el paciente hospitalizado el tratamiento debe ser administrado al inicio estrictamente supervisado por personal hospitalario, y luego debe ser referido al establecimiento de salud cercano al domicilio del paciente, para continuar la administración de los medicamentos, siempre estrictamente supervisado. (Lineamientos técnicos para la prevención y control de la Tuberculosis. El Salvador, 2015)

En el Ecuador para el tratamiento de TB sensible en casos nuevos o antes tratados sin evidencia de presentar TB-DR, para lo cual existe el tratamiento acortado estrictamente supervisado (DOT/TAES), que consiste en un ciclo de

tratamiento que dura 6 meses, con una combinación de 4 fármacos de primera línea anti TB: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E). Esquemas para casos con riesgo o evidencia de tener TB-MDR: donde se indican fármacos de segunda línea, como pueden ser inyectables de segunda línea kanamicina (Km)* o capreomicina (Cm); medicamentos orales: fluoroquinolonas de última generación levofloxacina (Lfx), (Mfx)*; etionamida (Eto), cicloserina (Cs) y/o ácido paraaminosalicílico (PAS). Adicionalmente, para casos con TB-XDR podrían indicarse fármacos del grupo 5 (clofazimina, amoxicilina-ácido clavulánico, linezolid, imepenem o meropenem, entre otros), que tendrán una duración entre 18 y 24 meses. (Guía de Práctica Clínica de Tuberculosis. MSP, 2016)

1.6.2 FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LÍNEA

Todo facultativo que atienda a una persona con tuberculosis debería ser capaz de prescribir un régimen de tratamiento estandarizado apropiado, conseguir un correcto cumplimiento y realizar el apropiado seguimiento. En países de baja endemia es cada vez más frecuente que el médico carezca de la experiencia suficiente para realizar un correcto tratamiento y seguimiento. En estos casos es preferible que el manejo del paciente se lleve a cabo en unidades de atención especializada. Los principios básicos del tratamiento de una persona con tuberculosis, o en la que se sospecha tuberculosis, son los mismos en todos los países. En primer lugar, el diagnóstico se debe establecer rápidamente y con exactitud, en segundo lugar se deben utilizar aquellas pautas estandarizadas que han mostrado ser eficaces y finalmente la respuesta al tratamiento se debe monitorizar. El diagnóstico preciso y el tratamiento son elementos clave de las estrategias de salud pública para el control de la tuberculosis. El objetivo principal de todo tratamiento antituberculoso es eliminar el bacilo rápidamente y evitar la aparición de resistencias. Las primeras pautas que fueron eficaces en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar se establecieron a principios de la década de 1950 con la combinación de isoniacida (H), estreptomina (S) y ácido paraaminosalicílico (PAS). (Fescina – Membriani, 2013)

Posteriormente el etambutol sustituyó al PAS. Los ensayos posteriores tuvieron el objetivo de reducir la duración de las pautas combinadas iniciales que tenían una duración de 18 a 24 meses. El primer gran Ensayo controlado aleatorio (ECA) multicéntrico realizado en la década de los años 70 mostró que la combinación de rifampicina (R) o pirazinamida (Z) con un tratamiento de estreptomicina e isoniacida aumentaba la proporción de pacientes con esputo negativo a los dos primeros meses de tratamiento y reducía significativamente las recidivas. Posteriormente se estableció que una pauta de nueve meses con isoniacida y rifampicina suplementada durante los dos primeros meses con etambutol o estreptomicina conseguía unas recidivas del 1% a los tres años. El ECA mostró buenos resultados con suplementación durante sólo dos meses. Un ECA posterior mostró que el etambutol era tan eficaz como la estreptomicina. Finalmente un ECA mostró que añadir pirazinamida (con etambutol o estreptomicina) durante los dos primeros meses a una pauta de isoniacida y rifampicina conseguía reducir la duración del tratamiento a seis meses, con resultados similares a una pauta de nueve meses. (Fescina - Membriani, 2013)

Atendiendo a las bases bacteriológicas, para obtener la curación de la TB el régimen terapéutico recomendable de los casos iniciales en Ecuador es el de 6 meses, con 4 fármacos de primera línea durante los 2 primeros (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) y 2 fármacos (isoniacida y rifampicina) durante los 4 restantes (2HRZE/4HR). Se entiende por caso inicial el paciente que nunca ha sido tratado (caso nuevo) y el que ha recibido tratamiento previo, pero durante menos de 1 mes. La indicación de añadir etambutol a todos los pacientes se establece por motivos operativos y para cubrir la posibilidad de una elevada resistencia primaria a isoniacida. No obstante, es muy probable que el mismo esquema sin etambutol continúe siendo válido para la mayoría de los pacientes con TB nacidos en España. El etambutol podrá eliminarse de la pauta terapéutica cuando el antibiograma muestre sensibilidad a los fármacos de primera línea. Se debe tomar la medicación en una única dosis por la mañana y en ayunas, y no ingerir nada hasta pasada media hora. (Avalos - Imán, 2014)

La dosis de etambutol en el niño, especialmente en los menores de 5 años, será de 15 mg/kg de peso al día 28. En la actualidad disponemos de preparados comerciales que combinan dosis fijas de los fármacos de primera línea y facilitan

el cumplimiento del tratamiento, al reducir el número de pastillas a tomar, además de prevenir el desarrollo de resistencias, al evitar la monoterapia, en caso de abandono. La recomendación es que se generalice el empleo de las combinaciones fijas para tratar la TB. (Lujan, 2015)

1.6.3 MANEJO DE LAS REACCIONES ADVERSAS IMPORTANTES A MEDICAMENTOS ANTI TB DE PRIMERA LÍNEA

Los principales efectos adversos que se presentan en pacientes con tuberculosis se detallan en los siguientes cuadros junto con los probables medicamentos responsables así como las medidas sugeridas de manejo:

Efectos secundarios	Probable(s) medicamento(s) responsable(s)	Medidas
Leves	Proseguir la medicación; controlar la dosis	
Anorexia, náuseas, dolor abdominal, molestias gastrointestinales	Isoniazida, pirazinamida o rifampicina	Administrarla con el estómago lleno (puede ser con el desayuno o almuerzo)
Dolores articulares	Pirazinamida	Ácido acetil salicílico
Sensación de ardor o insensibilidad en los pies	Isoniazida	Piridoxina 100 mg por día
Orina anaranjada o roja	Rifampicina	Informar al afectado que es un efecto de la medicación
Prurito	Todos los medicamentos antituberculosis	Informar al afectado que es un efecto de la medicación.
Importantes	Suspender medicamento(s) en cuestión	

Erupción cutánea	Todos los suspender la medicación medicamentos antituberculosis	Suspender la medicación
Hipoacusia (en ausencia de cerumen)	Estreptomina	Suspender
Mareos (vértigo y nistagmus)	Estreptomina	Suspender
Ictericia (en ausencia de otras causas)	Pirazinamida, isoniazida y rifampicina	Suspender la medicación
Vómitos persistentes, confusión (sospechar insuficiencia hepática aguda de origen farmacológico)	La mayoría de los medicamentos antituberculosis	Suspender la medicación. Realizar pruebas urgentes funcionales hepáticas y obtener el tiempo de protrombina
Pérdida de agudeza visual (en ausencia de otras causas)	Etambutol	Suspender
Choque, púrpura, insuficiencia renal aguda	Rifampicina	Suspender la medicación y hospitalizar al afectado de urgencia. No utilizar rifampicina cuando se reinicie el tratamiento, siempre y cuando esté seguro de que la rifampicina haya sido responsable de esta reacción.

Fuente: Guía de Práctica Clínica 2014. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis MSP, 2016.

1.6.4 EFECTOS ADVERSOS DE LAS DROGAS ANTITUBERCULOSIS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA, MEDIDAS DE MANEJO.

Las pautas más eficaces para el tratamiento la tuberculosis son las que incluyen isoniacida, rifampicina y pirazinamida durante dos meses, con un cuarto fármaco asociado (etambutol o estreptomina) en áreas con resistencias primarias a isoniacida 3 a 4%, seguido de isoniacida y rifampicina durante 4 meses. La presencia de efectos adversos en estas pautas de tratamiento y las interacciones con otros fármacos es frecuente, pero un manejo adecuado de los mismos puede permitir lograr el objetivo, que debe prevalecer siempre, de lograr completar el tratamiento con los fármacos de primera línea. Las drogas de segunda línea son de más difícil manejo y sólo deben usarse cuando sea imprescindible, deben ser dadas y monitorizadas por profesionales con experiencia en su uso. (Alava, 2014)

Algunas reacciones adversas son en ocasiones dependientes de las dosis del fármaco, como algunos casos de hepatotoxicidad por la isoniacida y la pirazinamida, y la neuritis óptica para las dosis de etambutol para lo cual estos efectos adversos o efectos secundarios pueden ser en parte prevenibles con un ajuste adecuado de las dosis, o evitando de entrada la utilización de etambutol en pacientes con insuficiencia renal o trastornos visuales que compliquen la valoración de potenciales efectos adversos al mismo. Es prevenible la polineuropatía con la administración de 10 mg. de piridoxina en aquellos casos con riesgo elevado de desarrollarla, como pacientes con diabetes, insuficiencia renal crónica, desnutrición, embarazo y/o etilismo crónico evolucionados.

Las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos, pueden clasificarse en tres grupos:

- 1) Manifestaciones de intolerancia** son las más frecuentes de las reacciones adversas y puede controlarse con la suspensión transitoria de la terapia, el ajuste de la dosis o control de síntomas. Ej: rifampicina dada en ayunas puede ocasionar grave intolerancia, que mejora cuando se administra luego de los alimentos.
- 2) Reacciones tóxicas** son generalmente dosis dependiente (mejoran con el ajuste apropiado de la dosis del fármaco) y algunas veces de origen idiosincrático (inician desde la primera dosis)

3) Reacciones de hipersensibilidad: inician entre la segunda y la cuarta semana de iniciado el tratamiento. Se pueden presentar con fiebre, erupciones cutáneas y prurito junto con eosinofilia y es ocasiones la tríada de la enfermedad del suero: fiebre, urticaria y artralgias. En el grado más grave puede cursar con fiebre, edema en cara y cuello, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y reacciones cutáneas serias como Síndrome de Stevens-Johnson. (Ramirez, 2016)

Efectos adversos	Probable(s) medicamento(s) responsable(s)	Medidas sugerida de manejo	Comentarios
Convulsiones o crisis convulsivas	Cicloserina, Isoniazida, Fluoroquinolonas	1.- Suspender el fármaco sospechosos mientras se resuelven las convulsiones. 2. Iniciar terapia anticonvulsivante (fenitoína, ácido valproico). 3. Incrementar piridoxina a la dosis máxima (200mg /día). 4.- Recomenzar el fármaco sospechoso a una dosis baja, si es indispensable para el régimen terapéutico. 5.- Descontinuar el fármaco sospechoso si es factible hacerlo sin comprometer el esquema.	El anticonvulsivante se continuará hasta que el tratamiento TB DR esté completo o el fármaco sospechoso esté descontinuado. 2. Una historia previa de desórdenes convulsivos no es una contradicción para el uso de los fármacos listados, si las convulsiones del afectado están bien controladas o si el afectado está recibiendo terapia anticonvulsivante. 3.- Afectados con historia de crisis convulsivas pueden ver incrementado el riesgo de convulsiones durante el tratamiento.
Neuropatía periférica	Cicloserina, Isoniazida, Estreptomicina, Kanamicina,* Amikacina, Capreomicina,	Incrementar la piridoxina a la dosis máxima (200mg/día). Cambiar el medicamento	Afectados con enfermedades concomitantes (diabetes, HIV, alcoholismo) pueden tener

	Etionamida/ Fluoroquinolonas.	parenteral a la capreomicina si los afectados tienen sensibilidad documentada a capreomicina. 3.- Iniciar la terapia con antidepresivos tricíclicos como amitriptilina. Los AINES o acetaminofén pueden ayudar a aliviar los síntomas. 4.- Bajar la dosis del fármaco sospechoso sin comprometer el régimen terapéutico.	mayor probabilidad de desarrollar neuropatía periférica, pero estas condiciones no son contraindicaciones para el uso de los medicamentos listados. 2.- La neuropatía puede ser irreversible; sin embargo, algunos afectados pueden experimentar alguna mejoría cuando se suspende el fármaco responsable.
Pérdida de la audición	Estreptomicina, Kanamicina*, Amikacina, Capreomicina	1.- Documentar la pérdida de la audición y comparar con una audiometría basal. 2. Cambiar el tratamiento parenteral a capreomicina si el afectado tiene sensibilidad documentada a esta. 3. Incrementar la frecuencia y/o disminuir la dosis del fármaco sospechoso si esto no compromete el esquema (considerar la administración 3 veces por semana). 4.Descontinuar el fármaco sospechoso sin	Afectados con exposición previa a aminoglucósidos pueden tener una pérdida de audición basal. En tales afectados, ayuda tener una audiometría al inicio de la terapia de TB DR. 2. La pérdida de la audición es generalmente irreversible. 3. El riesgo de mayor pérdida de audición debe ser valorada con el riesgo de suspender el tratamiento inyectable.

		comprometer el esquema.	
Síntomas psicóticos	Cicloserina Isoniazida Fluoroquinolonas Etionamida/	<p>Suspender el fármaco sospechoso por un período corto de tiempo (1-4 semanas) mientras los síntomas psicóticos esté bajo control.</p> <p>2.- Iniciar la terapia antipsicótica.</p> <p>3.- Disminuir la dosis del fármaco sospechoso sin que esto comprometa el régimen terapéutico.</p> <p>4.- Incrementar piridoxina a la dosis máxima (200 mg/ día).</p> <p>5.- Descontinuar el fármaco sospechoso sin comprometer el esquema.</p>	<p>Algunos afectados pueden requerir tratamiento antipsicótico continuo durante la terapia de TB DR.</p> <p>2.- Historia previa de enfermedad psiquiátrica no es contraindicación para el uso de medicamentos listados, pero puede incrementar la probabilidad de desarrollar síntomas psicóticos durante el tratamiento.</p> <p>3.- Los síntomas psicóticos son generalmente reversibles una vez completado el tratamiento TB DR o la suspensión del fármaco responsable.</p>
Depresión	Cicloserina Fluoroquinolonas Isoniazida Etionamida.	<p>1.- Mejorar las condiciones socioeconómicas.</p> <p>2.- Consejería individual y grupal.</p> <p>3.- Iniciar terapia antidepresiva.</p> <p>4.- Disminuir la dosis del fármaco sospechoso sin que esto comprometa el régimen terapéutico.</p> <p>5.- Descontinuar el agente sospechoso si esto puede ser hecho sin comprometer el esquema.</p>	<p>1.- Las condiciones socioeconómicas y las enfermedad crónicas no deben ser subestimadas como factores contribuyentes a la depresión.</p> <p>2.- Los síntomas depresivos pueden fluctuar durante la terapia y pueden mejorar si la enfermedad es tratada exitosamente.</p> <p>3.- Historia de depresión previa no es una</p>

			<p>contraindicación para el uso de los medicamentos listados, pero pueden incrementar la probabilidad de desarrollar depresión durante el tiempo del tratamiento.</p>
Hipotiroidismo	PAS Etionamida/	1.- Iniciar la terapia con levotiroxina.	<p>1.- Completamente reversible una vez discontinuado el PAS, la Eto. 2. La combinación de la Eto con PAS está más frecuentemente asociada con hipotiroidismo que el uso individual de cada droga.</p>
Náusea y vómito	Etionamida/ PAS Isoniazida Etambutol Pirazinamida	<p>1.- Evaluar el balance hidroelectrolítico. 2.- Iniciar la terapia antiemética. 3.- Disminuir la dosis del fármaco sospechoso sin que esto comprometa el esquema. 4.- Descontinuar el agente sospechoso si esto puede ser hecho sin comprometer el esquema - raramente necesario.</p>	<p>•La náusea y el vómito permanentes en las semanas iniciales del tratamiento son usualmente controladas con el tiempo y terapia adjunta. •Los electrolitos deben ser monitoreados y reemplazados si el vómito es severo. •Reversibles una vez discontinuados los fármacos sospechosos. •Distrés abdominal severo y abdomen agudo han sido reportados con el uso de clofazimina. Aun cuando estos</p>

			reportes son raros, si ocurren, la clofazimina debe ser suspendida.
Gastritis	PAS Etionamida/	Los bloqueadores H2 y los inhibidores de la bomba de protones o los antiácidos pueden ser usados.	La gastritis severa manifestada por hematemesis, melenas o hematoquesis es rara.
		<p>Suspender el o los agentes sospechosos por cortos períodos de tiempo (1- 7 días).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminuir la dosis del agente sospechoso sin que esto comprometa el régimen terapéutico. • Descontinuar el agente sospechoso si esto puede ser hecho sin comprometer el esquema. • Dosis fraccionada (2 veces al día). 	<p>La dosis de los antiácidos deben ser cuidadosamente administradas, con horarios para que no interfieran con la absorción de drogas antituberculosis (tomar dos horas antes o 3 horas después de la toma de medicamentos antituberculosis).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reversible una vez suspendido el agente o agentes sospechosos.
Hepatitis	Pirazinamida Isoniazida Rifampicina Etionamida/ PAS Etambutol Fluoroquinolonas	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender pirazinamida en espera de la resolución de la hepatitis. • Eliminar otras potenciales causas de hepatitis. • Considerar la suspensión permanente del fármaco más probable. • Reintroducir el resto de drogas, iniciando una por una. 	<ul style="list-style-type: none"> • La historia de hepatitis previa debe ser cuidadosamente analizada, para determinar el o los fármacos causales más probables, debe evitarse su uso en el futuro. • Generalmente reversible una vez retirado el fármaco sospechoso.

Toxicidad renal	Estreptomina Kanamicina* Amikacina Capreomicina	Suspender el agente sospechoso. • Considerar el uso de capreomicina si un aminoglucósido ha sido el medicamento parenteral anterior en el régimen terapéutico. • Considerar una dosis de 2 a 3 veces por semana si el fármaco es esencial para el esquema y el afectado los puede tolerar (monitoreo exhaustivo de creatinina). • Ajustar la dosis de los medicamentos a la aclaración de creatinina.	Historia de diabetes o enfermedad renal no es una contraindicación para el uso de los medicamentos listados, aunque los afectados con estas enfermedades concomitantes pueden tener un riesgo elevado de desarrollar falla renal o insuficiencia renal. • La insuficiencia (disfunción) renal puede ser permanente.
Alteraciones electrolíticas (hipocalcemia e hipomagnesemia)	Capreomicina Kanamicina* Amikacina Estreptomina	Chequear el potasio. • Si el potasio está bajo también chequear el magnesio (Ca si se sospecha de hipocalcemia). • Reemplazar los electrolitos de acuerdo con las necesidades determinadas por laboratorio.	Si se presenta hipocalcemia severa considerar la hospitalización. • Espironolactona 25 mg vía oral cada día pueden disminuir pérdida de potasio y magnesio y son útiles en casos refractarios.
Neuritis óptica	Etambutol	• Suspender etambutol • Referir al afectado a un oftalmólogo.	• Usualmente reversible con la suspensión de etambutol. • Casos raros de neuritis óptica han sido atribuidos a estreptomina.
Artralgias	Pirazinamida Fluoroquinolonas	• Iniciar la terapia con AINES.	• Los síntomas de artralgia disminuyen con el

		<ul style="list-style-type: none"> •Disminuir la dosis o suspender el fármaco, si esto puede ser hecho sin comprometer el esquema. 	<p>tiempo, aun sin intervención.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Los niveles de ácido úrico pueden estar elevados en afectados que toman pirazinamida, el alopurinol parece no corregir los niveles de ácido úrico en tales casos.
--	--	---	---

Fuente: Caminero JA, Van Deun A, Fujiwara PI, Monedero I, Chiang CY, Rieder HL, et al. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis 2013

*Opción terapéutica, no consta en el CNMB. Su aprobación y su uso están restringidos al comité técnico de drogorresistencia en TB.

Capítulo II. MATERIALES Y MÉTODOS.

2.1. MATERIALES

2.1.1. LUGAR Y FECHA DE LA INVESTIGACIÓN

El sitio de la investigación se llevara a cabo en el Distrito 09D17 ubicado en el cantón Milagro provincia del Guayas en los periodos 2014-2015.

2.2. MÉTODO

2.2.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se realizara un estudio Retrospectivo, descriptivo y documental a través de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis sensible y drogorresistentes.

2.2.2. METODOLOGÍA.

Para identificar las reacciones adversas medicamentosas que presentan los pacientes con tuberculosis sensible y drogorresistente, se utilizaran las historias clínicas considerando criterios de inclusión y exclusión, para lo cual se realizará una ficha de recolección de datos (anexo1) la misma que incluye elementos necesarios para la detección de la RAM's.

El método que se aplicara para clasificar las reacciones adversas medicamentosas será la clasificación por medio del Algoritmo de Naranjo para la valoración según su imputabilidad como se observa en el (anexo 2) el cual clasifica a las RAM como:

- posible: si hubo temporal razonable.
- probable: si la reacción mejoro al retirar el medicamento.
- Definida: si reapareció al repetir la medicación.
- Dudosa: si existió una reacción causal alternativa para la reacción.

Cada pregunta tiene asignada una categoría, una vez respondidas se obtendrá un resultado final según la puntuación definida, la cual se la denominará de la siguiente manera:

- 9 o Más Puntos : Definida
- 8-5 Puntos: Probables
- 4-1 Punto: Posible
- 0 o inferior: Dudosa

Las RAM's serán evaluadas según su severidad.

- 1) Leves: manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad.
- 2) Moderadas: manifestaciones importantes que no amenazan la vida pero requieren medidas terapéuticas y/o suspensión temporal o definitiva del fármaco.
- 3) Graves o severas: manifestaciones que amenazan la vida, producen incapacidad permanente, requieren hospitalización, anomalías congénitas o procesos malignos o incluso la muerte. Se deben suspender los fármacos.

Dentro de la clasificación y mecanismo de producción de las reacciones adversas se presentan algunos inconvenientes derivados de todas las propiedades del fármaco administrado, la clasificación más aceptada en la actualidad es la propuesta por Rowlins y Thompson que nos indica que las reacciones adversas se podrían dividir en 2 tipos:

- RAM TIPO A (Dosis Dependientes): son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales.
- RAM TIPO B (Dosis Independientes): son reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrado a las dosis habituales.

Obtenidos los datos necesarios, se evaluará la información conjuntamente con los profesionales responsables del área al que acuden estos pacientes con

TB para determinar cuáles son los fármacos tuberculostáticos que presentaron más reacciones adversas en los pacientes durante su tratamiento.

Finalmente se llevará a cabo la elaboración y diseño de un método de Farmacovigilancia en el Distrito 09D17 ubicado en el cantón Milagro provincia del Guayas, que contribuya a elevar el número de notificaciones conjuntamente con el programa de control de tuberculosis (PCT) que se ejecuta en ese establecimiento público (anexo 2)

2.3 VARIABLES.

Dependiente:

Pacientes con tuberculosis

Independiente:

Reacciones adversas medicamentosas frecuentes.

2.4 POBLACIÓN.

Pacientes con tuberculosis sensible y drogorresistentes que asisten al Programa Control de la Tuberculosis (PCT) en el Distrito 09D17 ubicado en el cantón Milagro provincia del Guayas durante los años 2014-2015.

2.5 MUESTRA.

Pacientes registrados con TB sensible y drogorresistente durante los años 2014-2015. Considerando criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que asisten al programa de control de la tuberculosis (PCT)
- Todos los pacientes que sus historias clínicas se encuentren registradas en los archivos del departamento de estadística con diagnóstico de tuberculosis sensible y drogorresistente.

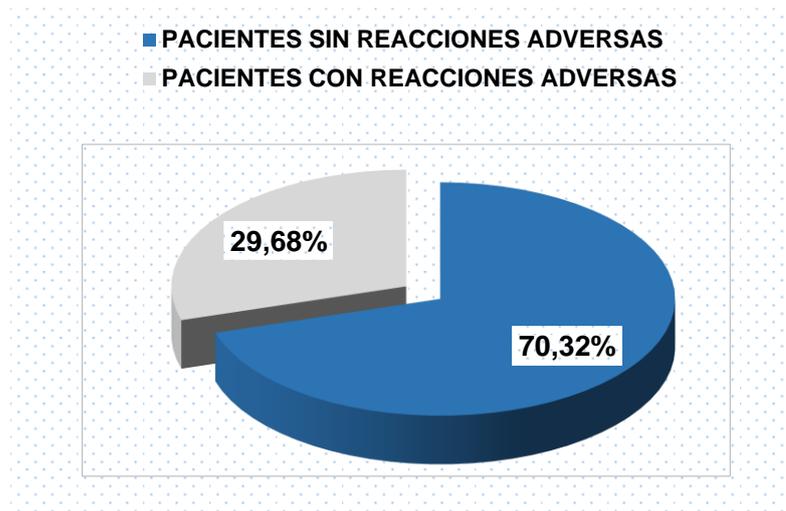
- Las historias clínicas de los pacientes que cuenten con la descripción del esquema terapéutico (medicamento que toma el paciente) y con los signos y síntomas presentes.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no sean del programa de control de la tuberculosis (PCT)
- Diagnóstico de pacientes con alguna enfermedad ajena a la tuberculosis pulmonar.
- Las historias clínicas de los pacientes que no reflejen claramente los medicamentos que se le administran, sus signos y síntomas más frecuentes.

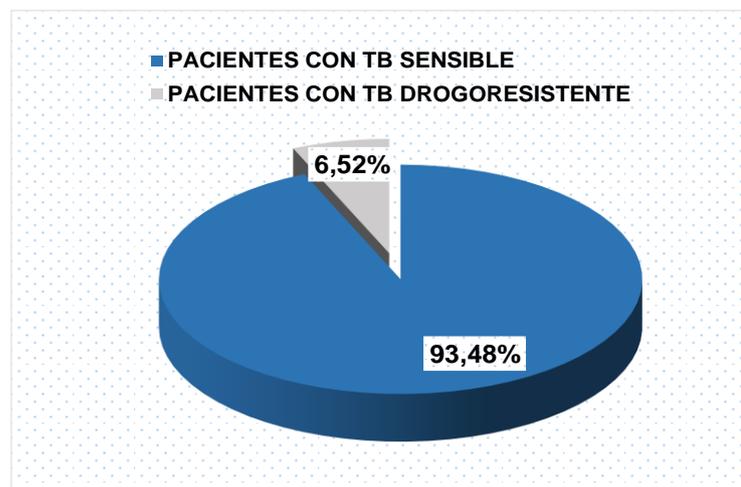
Capítulo III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Gráfico I. Pacientes que presentaron reacciones adversas medicamentosas (RAM)



Se analizaron 155 historias clínicas de pacientes diagnosticados con tuberculosis pudiendo determinar que el 29.68% presentaron reacciones adversas.

Gráfico II. Pacientes que presentaron RAM de acuerdo a la droga resistencia.



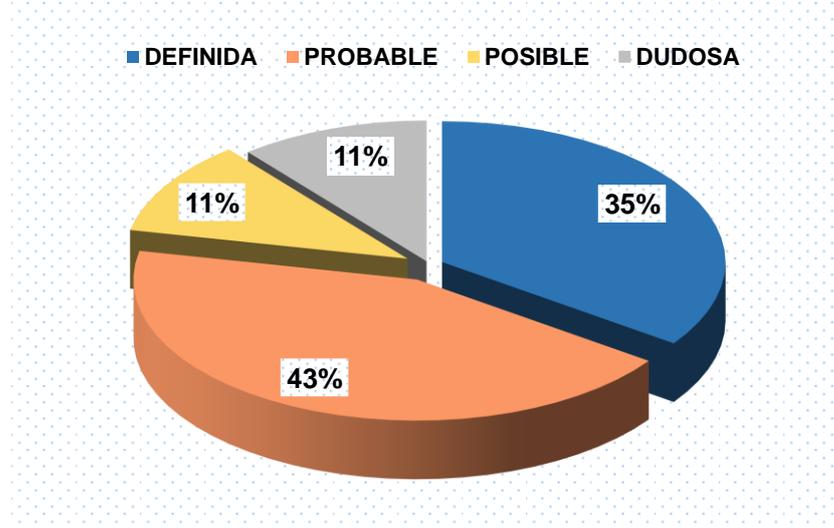
Se determinó que de todos los pacientes que presentaron reacciones adversas el 93.48% eran pacientes con tuberculosis sensible y el 6.52% pacientes drogoresistentes.

Tabla I. Reacciones adversas medicamentosas más frecuentes encontradas.

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	PORCENTAJE
NÁUSEAS	15,22%
ANOREXIA	10,87%
VÓMITO	10,87%
DOLOR ABDOMINAL	8,70%
EPIGASTRALGIA	8,70%
REFLUJO	8,70%
CEFALEAS	6,52%
DOLORES ARTICULARES	6,52%
ARDOR EN LOS PIES	4,35%
PIROSIS	4,35%
ERUPCIÓN CUTÁNEA	2,17%
ICTERICIA	2,17%
PARESTESIS EXTREMIDADES INFERIORES	2,17%
PRURITO GENERALIZADO	2,17%
PÉRDIDA AUDITIVA	2,17%
DEPRESIÓN	2,17%

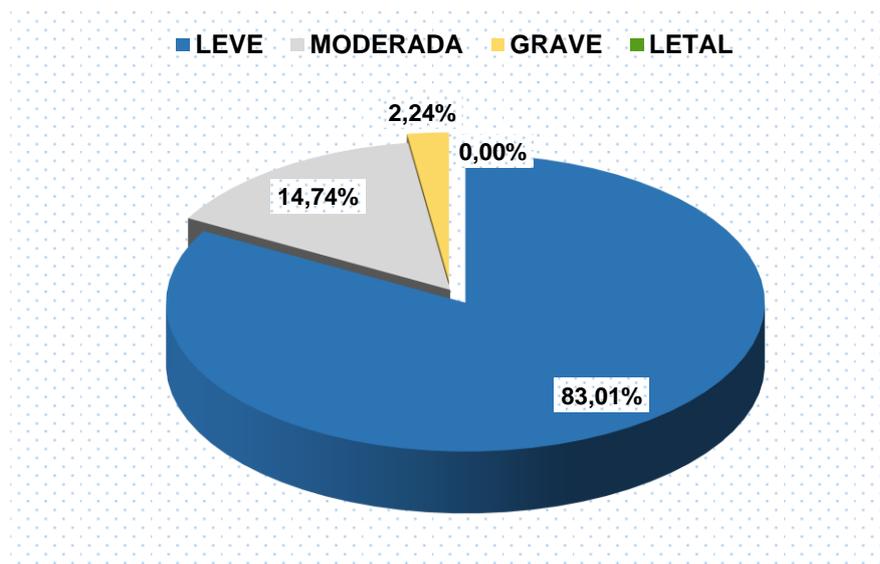
Del 29.68 % de los pacientes que presentaron manifestaciones clínicas producidas por las reacciones adversas se determinó que las náuseas, Anorexia y vómito fueron las 3 principales identificadas.

Gráfico III. Reacciones adversas detectadas según su imputabilidad.



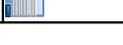
Con la aplicación del algoritmo de Naranjo de las 46 historias clínicas de los pacientes que presentaron reacciones adversas se determinó que 20 eran probables, 16 definidas, 5 dudosa y 5 posibles.

Gráfico IV. Clasificar las reacciones adversas detectadas según su severidad.



De las **46** historias clínicas de los pacientes que presentaron reacciones adversas se determinó que el 83.01 % fueron clasificadas como leves, el 14.74% como moderada, el 2.24% como grave y no se identificaron reacciones adversas letales.

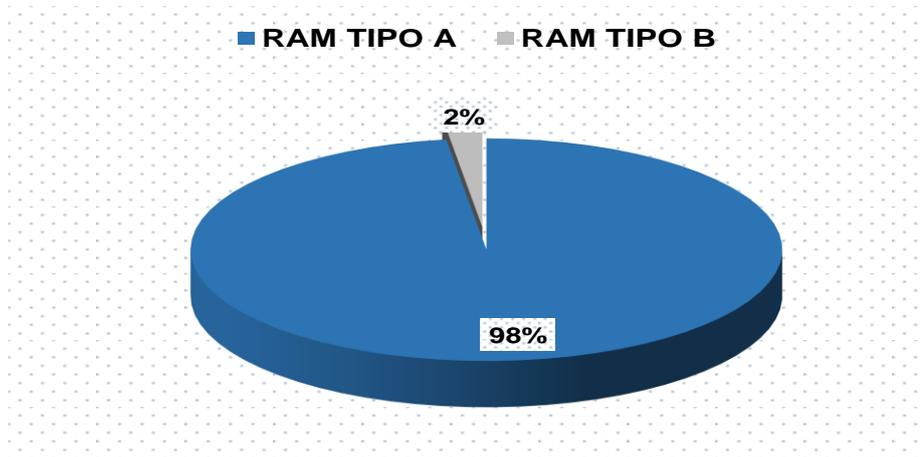
Tabla II. Medicamentos implicados en las reacciones adversas medicamentosas.

MEDICAMENTO	REACCIONES ADVERSAS PRESENTADAS
Isoniazida, pirazinamida o rifampicina	 8
La mayoría de los medicamentos antituberculosos	 3
Isoniazida	 2
Pirazinamida	 1
kanamicina	 1
Cicloserina	 1

Se pudo determinar que de las 16 manifestaciones clínicas originadas por reacciones adversas, en 8 los probables medicamentos que las originaron son la isoniazida, pirazinamida o rifampicina, resaltando que en los pacientes drogoresistentes la Kanamicina y la Cicloserina fueron los que presentaron reacciones adversas.

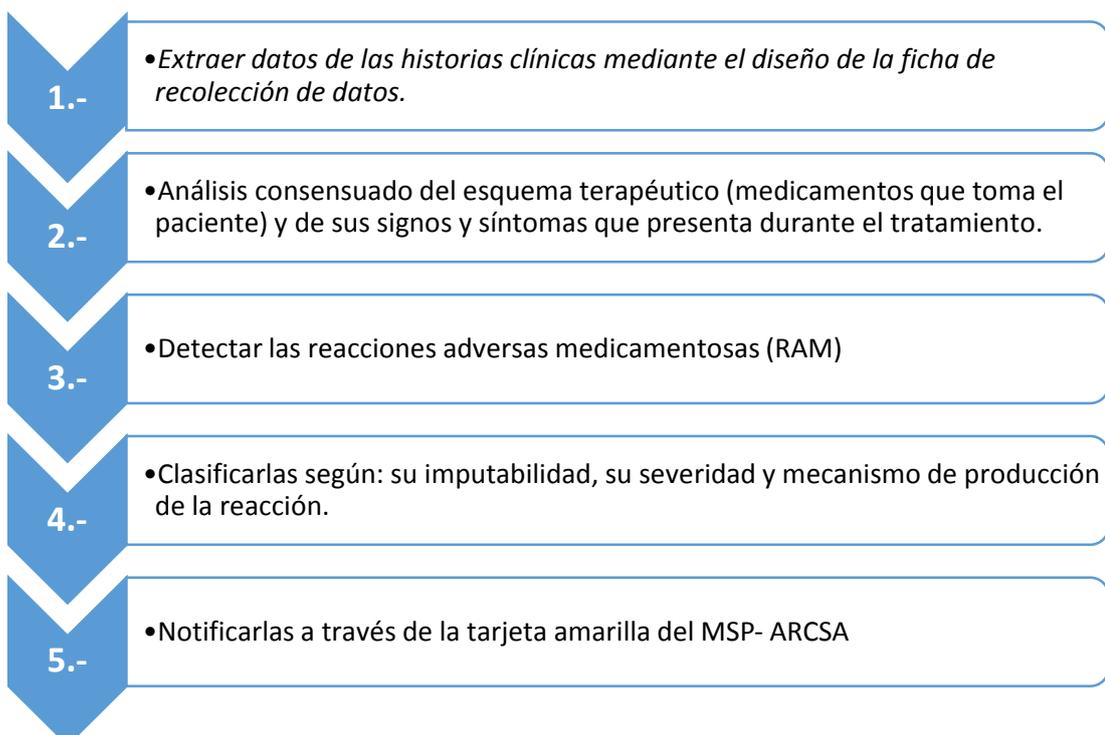
Además se puede resaltar que el medicamento Isoniazida tuvo mayor incidencia identificándolo de forma individual o en la posibilidad de ser el responsable junto con otros medicamentos, de la mayor parte de las reacciones adversas identificadas en los pacientes con tratamiento para tuberculosis sensible.

Gráfico V. Reacciones adversas detectadas según su mecanismo de producción.



Se determinó que 45 de las reacciones adversas presentadas fueron clasificadas como TIPO A o dosis dependientes ya que los efectos farmacológicos fueron exagerados a la administración en dosis habituales mientras que solo una reacción fue clasificada como TIPO B o dosis dependiente ya que es relacionado a un incremento en la susceptibilidad del paciente.

Gráfico VI. Propuesta de un método de farmacovigilancia.



INSTRUCTIVO PARA IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE FARMACOVIGILANCIA

1.- Para la extracción de los datos en las historias clínicas de los pacientes con tuberculosis se elaboró la “FICHA PARA EXTRAER DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS QUE PRESENTAN REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS DURANTE SU TRATAMIENTO” (Anexo 1) esta actividad deberá ser realizada por el profesional responsable en la respectiva Unidad de Salud del Programa para el Control de la Tuberculosis(PCT).

2.- Se deberá realizar un análisis de los profesionales de la Dirección Distrital responsables del PCT para que evidencien el correcto llenado de la ficha de recolección de datos y el análisis del esquema de tratamiento y las respectivas condiciones adherencia.

3.- Analizar las notificaciones de las reacciones adversas establecidas en la ficha con la información de la Historia Clínica.

4.- Realizar la clasificación de su imputabilidad, su severidad, y mecanismo de producción de la reacción con las herramientas descritas en este trabajo.

5.-Notificar a través de la tarjeta amarilla del MSP-ARCSA (Anexo 3) la misma que cuenta con el respectivo instructivo para el llenado. (Anexo 4)

DISCUSIÓN

En este estudio se revisaron 155 historias clínicas de pacientes con tuberculosis atendidos en el Distrito 09D17 de la ciudad de Milagro, para que a través del diseño de un método de Farmacovigilancia demostrar que existen reacciones adversas a medicamentos que no son reportadas en las Unidades de Salud según lo establece el Ministerio de Salud Pública y como estos procedimientos permiten elevar el número de notificaciones a nivel de país.

Una de las dificultades para realizar el estudio fue que muchas veces las fichas de los consultorios, o tarjetas de registro estaban incompletas, y no indicaban los medicamentos que tomaba el paciente para tratar las co-morbilidades o los síntomas que los pacientes relataban en la entrevista haber sentido, principalmente en los primeros días de iniciado el tratamiento contra la TBC. Al no aparecer registrados en las fichas clínicas, hizo difícil el poder calificar algunos eventos como RAM.

En el **Gráfico 1** se determinó que de los 155 pacientes analizados el 29.68% presentaron reacciones adversas según lo reportado en las respectivas historias clínicas, en estudios realizados por Rodríguez en Chile en el período 2010-2011 “Detección De Reacciones Adversas Y Posibles Interacciones Medicamentosas En Pacientes Con Tuberculosis, Autor: Myrna Paz Rodríguez Rojas 2010-2011” se determinó que el 51.4% de los pacientes presentaron reacciones adversas, la diferencia entre los resultados obtenidos en este estudio y otros, se debe a que el personal de salud pudo haber omitido el reporte de las reacciones adversas en el resto de pacientes por la falta de conocimiento en el manejo de estas manifestaciones y a la diferente forma de registrar las reacciones adversas en las historias clínicas de los pacientes así como la experiencia de los médicos para identificarlas.

En la **Tabla 1** se determinó que en el momento de realizar la consolidación de todas las reacciones adversas que se presentan como problemas gastrointestinales (dolor abdominal, epigastralgias, reflujo, náuseas, vómitos y pirosis) en nuestra investigación representan en forma conjunta el 56.54%, esto coincide con el estudio realizado por Rodríguez en Chile en el período del 2010-2011 denominando “Detección De Reacciones Adversas Y Posibles Interacciones

Medicamentosas En Pacientes Con Tuberculosis” donde concluyó que las reacciones adversas identificadas en la muestra de su estudio fueron de mayor frecuencia las relacionadas con problemas gastrointestinales (66,7%), seguidos por el daño hepático (7,4%) y la hipersensibilidad a medicamentos (3,7%), esto nos permite señalar que existe una relación en las reacciones adversas que tienen mayor frecuencia en los pacientes con tuberculosis con el estudio realizado en Chile con el de nuestra investigación.

En el **Gráfico 2** se estableció que el 93.48% de los pacientes que presentaron reacciones adversas eran TB sensibles y el 6.52% eran drogorresistentes lo que tiene una relación casi 1/10 en la proporción de pacientes que reciben tratamiento en las Unidades de Salud del País.

La TB sensible puede ser tratada con cuatro medicamentos antituberculosos efectivos (de primera línea). Si el paciente abandona el tratamiento o lo toma de forma irregular, puede presentarse la tuberculosis drogorresistente (TB-DR). La TB-DR se manifiesta cuando las bacterias causantes de la tuberculosis son resistentes por lo menos a la isoniazida y a la rifampicina, los dos medicamentos antituberculosos más potentes. El tratamiento de la TB-DR es con medicamentos de segunda línea, que son más caros, tienen más reacciones adversas, y es más prolongado, pero los casos de estos pacientes son muy inferiores a los TB sensibles ya que las personas que padecen TB pulmonar pueden transmitir la enfermedad al estornudar, toser o inclusive conversar, ya que al hacerlo expulsan al aire las bacterias causantes de la TB.

En el **Gráfico 3** con la aplicación del algoritmo de Naranjo de las 46 historias clínicas de los pacientes que presentaron reacciones adversas se determinó que 20 eran probables, 16 definidas, 5 dudosa y 5 posibles en los estudios realizados en Chile en el año 2011 se determinó que el 51,4%(19) de los pacientes presentó un total de 27 RAM, 24 de ellas clasificadas como posibles, 2 probables y 1 probada o definida, en nuestra investigación el mayor porcentaje de reacciones adversas se determinaron como Probables mientras que en la investigación del Trabajo realizado en Chile fue posible.

En el **Gráfico 4** de las 46 historias clínicas de los pacientes que presentaron reacciones adversas se determinó que el 83.01% fueron clasificadas como leves,

el 14.74% como moderada, el 2.24% como grave y no se identificaron reacciones adversas letales. En el Estudio realizado en Chile por Rodríguez en el año 2011 que tiene como título “Detección de Reacciones Adversas y Posibles Interacciones Medicamentosas en Pacientes con Tuberculosis” se determinó que 15 fueron de gravedad moderada y 5 graves. Dieciocho (66,7%) de las RAM afectaron al sistema gástrico y 2 (7,4%) estuvieron relacionadas con daño hepático, se pudo determinar que el menor número de porcentaje de reacciones adversas presentadas fueron las graves y mayor número las leves y moderadas.

Las reacciones por hipersensibilidad como erupciones cutáneas o prurito se dieron en un 9% de los casos en este trabajo, sobre todo cuando se utilizaron combinados farmacológicos. Se presentan por lo general al inicio del tratamiento, suelen ser pasajeras o ceder con diferentes antihistamínicos sin necesidad de modificar la dosificación. Estas reacciones las puede producir cualquiera de los fármacos antituberculosos, pero son más frecuentes por la pirazinamida o la rifampicina.

Los resultados en la variedad de estudios que se han realizado respecto al tema de las RAM usados contra la tuberculosis, son muy variados, pero en general, las de mayor incidencia son los problemas gastrointestinales y hepatitis, como se determinó en nuestro trabajo.

Al determinar el alto porcentaje de pacientes que presentaron algún tipo de intolerancia o efecto adverso a los medicamentos para tratar la tuberculosis, se manifiesta la importancia del DOTS (Directly Observed Treatment Short Course), como sistema de alerta ante posibles problemas y que al cumplirse de forma adecuada, se convierte en la herramienta más importante de vigilancia que posee el programa de control de la Tuberculosis en el Sistema Nacional de Salud. Esto obliga a realizar actividades que permitan reforzar el tema del conocimiento e interés por detectar posibles reacciones adversas e interacciones por parte de los funcionarios de salud a cargo de la supervisión de cada paciente con tuberculosis en muchos de los casos las licenciadas o auxiliares de enfermería que están en contacto con los pacientes en el día a día, y podrían con una buena capacitación ser las primeras en detectar las reacciones adversas en el momento de la atención con los pacientes y el llenado de la respectiva historia clínica.

CONCLUSIONES

1. De los resultados obtenidos se puede inferir que 155 Historias clínicas de pacientes con tuberculosis fueron analizadas, el 29.68% (46) presentaron reacciones adversas, las de mayor frecuencia fueron las relacionadas con problemas gastrointestinales (56.54%) donde se incluyen las náuseas, vómitos, dolor abdominal, etc.
2. Se pudo establecer según la clasificación por su imputabilidad que 46 de las reacciones medicamentosas 20 eran probables, 16 definidas, 5 dudosa y 5 posibles. Por otro lado, se determinó que el 80.43% de estas reacciones adversas fueron clasificadas como leves, el 14.29% como moderada, el 2.17% como grave y no se encontraron reacciones adversas letales.
3. Se puede señalar que la mayor parte de los medicamentos antituberculosos utilizados (rifampicina, pirazinamida e isoniazida) pueden causar diversas reacciones adversas entre la más importante tenemos la hepatotoxicidad
4. En el Distrito 09D17 Milagro no se ha realizado ninguna notificación de reacciones adversas en la ficha amarilla al MSP-ARCSA, además no existe el conocimiento necesario por parte del personal médico para la correcta notificación de las reacciones adversas según lo establecido por el ente Rector del Sistema Nacional de Salud, por lo tanto, para detectarlas, evitarlas o tratarlas de forma adecuada, es necesario reforzar e incentivar el interés del personal responsable de la atención de estos pacientes, para esto se determina la importancia de la aplicación del método de farmacovigilancia planteado, el mismo que facilita la rápida identificación de las reacciones adversas y elevar así el número de notificaciones en la tarjeta amarilla.

RECOMENDACIONES

1. Socializar el estudio, dentro de los profesionales de la salud del Distrito 09D17 Milagro en la Provincia del Guayas.
2. Continuar la investigación con el objetivo de aplicar el método de Farmacovigilancia a mayor número de pacientes dentro del Sistema Nacional de Salud.
3. Realizar capacitaciones continuas sobre la Farmacovigilancia e identificación de las reacciones adversas y su importancia en la adherencia de los pacientes con enfermedades infecciosas.

ANEXOS

Anexo 1

FICHA PARA EXTRAER DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS QUE PRESENTAN REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DURANTE SU TRATAMIENTO																		
1. FECHA:	_____	2. DISTRITO:	_____															
3. N° DE HISTORIA CLÍNICA:	_____																	
4. APELLIDOS Y NOMBRE DEL PACIENTE:	_____																	
5. EDAD: ()	7. SEXO: ()	8. PESO: ()	Kg.															
6. NACIONALIDAD:	_____	7. FECHA DE NACIMIENTO:	_____															
8. MOTIVO DE LA CONSULTA:	_____																	
9. FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO CON ANTIFÍMICOS:	_____																	
10. LOCALIZACIÓN:	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 50%;">PULMONAR</td> <td style="width: 50%;">EXTRAPULMONAR</td> </tr> </table>			PULMONAR	EXTRAPULMONAR													
PULMONAR	EXTRAPULMONAR																	
11. FÁRMACOS ADMINISTRADOS AL MOMENTO DE PRODUCIRSE LA RAM:	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 25%;"> </td> <td style="width: 25%;"> </td> <td style="width: 25%;"> </td> <td style="width: 25%;"> </td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">COLOCAR ABREVIATURA</p>																	
12. REACCIONES ADVERSAS PRESENTADAS (MANIFESTACIONES CLÍNICAS):	_____																	
13. ESQUEMA DEL TRATAMIENTO:	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 50%;">TB SENSIBLE</td> <td style="width: 50%;">DROGORRESISTENTE</td> </tr> </table>			TB SENSIBLE	DROGORRESISTENTE													
TB SENSIBLE	DROGORRESISTENTE																	
14. ENFERMEDADES CONCOMITANTES:	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 50%;">BRONCO NEUMONÍA</td> <td style="width: 50%;">DIABETES MELLITUS</td> </tr> <tr> <td>SIDA</td> <td>ANEMIA</td> </tr> <tr> <td>ÚLCERA GÁSTRICA</td> <td>ENFERMEDAD PULMONAR</td> </tr> <tr> <td>CÁNCER</td> <td>FIBROSIS PULMONAR</td> </tr> </table>			BRONCO NEUMONÍA	DIABETES MELLITUS	SIDA	ANEMIA	ÚLCERA GÁSTRICA	ENFERMEDAD PULMONAR	CÁNCER	FIBROSIS PULMONAR							
BRONCO NEUMONÍA	DIABETES MELLITUS																	
SIDA	ANEMIA																	
ÚLCERA GÁSTRICA	ENFERMEDAD PULMONAR																	
CÁNCER	FIBROSIS PULMONAR																	
15. OTROS FÁRMACOS ADMINISTRADOS:	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 33%;">ANTIBIÓTICOS</td> <td style="width: 33%;">BRONCODILATADOS</td> <td style="width: 33%;">ANTIÁCIDOS</td> </tr> <tr> <td>HIDRATANTES</td> <td>MUCOLÍTICOS</td> <td>ANTICOAGULANTES</td> </tr> <tr> <td>ESTEROIDES</td> <td>VITAMÍNICOS</td> <td>ANTIDIARREICOS</td> </tr> <tr> <td>ALCALINIZANTES</td> <td>COLOIDES</td> <td>RETROVIRALES</td> </tr> <tr> <td>ANALGÉSICOS</td> <td>ANTIINFLAMATORIOS</td> <td>OTROS</td> </tr> </table>			ANTIBIÓTICOS	BRONCODILATADOS	ANTIÁCIDOS	HIDRATANTES	MUCOLÍTICOS	ANTICOAGULANTES	ESTEROIDES	VITAMÍNICOS	ANTIDIARREICOS	ALCALINIZANTES	COLOIDES	RETROVIRALES	ANALGÉSICOS	ANTIINFLAMATORIOS	OTROS
ANTIBIÓTICOS	BRONCODILATADOS	ANTIÁCIDOS																
HIDRATANTES	MUCOLÍTICOS	ANTICOAGULANTES																
ESTEROIDES	VITAMÍNICOS	ANTIDIARREICOS																
ALCALINIZANTES	COLOIDES	RETROVIRALES																
ANALGÉSICOS	ANTIINFLAMATORIOS	OTROS																
16. CONDICIONES DE EGRESO:	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 33%;">TERMINADO</td> <td style="width: 33%;">CURADO</td> <td style="width: 33%;">EN TRATAMIENTO</td> </tr> <tr> <td>FRACASO</td> <td>FALLECIDO</td> <td>ABANDONADO</td> </tr> </table>			TERMINADO	CURADO	EN TRATAMIENTO	FRACASO	FALLECIDO	ABANDONADO									
TERMINADO	CURADO	EN TRATAMIENTO																
FRACASO	FALLECIDO	ABANDONADO																
EN CASO DE FRACASO Y/ O ABANDONO DESCRIBIR POSIBLE RAZÓN: _____																		
17. FECHA DE EGRESO:	_____																	
18. OBSERVACIONES:	_____																	
19. PROFESIONAL RESPONSABLE DEL LLENADO DE LA FICHA:	_____																	
FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (Abreviatura)																		
Isoniácida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) Estreptomina (S), kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm) Moxifloxacino (Mfx), gatifloxacino (Gfx), levofloxacino (Lfx) Protionamida (Pto), etionamida (Eto), cicloserina (Cs), ácido p-aminosalicílico (PAS) Clofamicina (Cfz), linezolid (Lzd), claritromicina (Clr), tiazetazona (Th), amoxicilina-clavulánico (Amx/Clv)																		

Anexo 2.

TEST DE IMPUTABILIDAD: ALGORITMO DE NARANJO.

		Sí	No	No sé	Aplicación del Test
1	¿Hay informes previos concluyentes sobre la reacción?	+1	0	0	
2	¿El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?	+2	-1	0	
3	¿La reacción mejoró cuando se suspendió el medicamento o se administró un antagonista?	+1	0	0	
4	¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	-1	0	
5	¿Hay causas alternativas que pudieran por si solas, haber causado la reacción?	-1	+2	0	
6	¿El medicamento se detectó en la sangre (u otro fluido) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
7	¿La reacción fue más severa cuando se aumentó la dosis o menos severa cuando se disminuyó?	+1	0	0	
8	¿El paciente ha tenido una reacción similar con el mismo medicamento u otros similares?	+1	0	0	
9	¿El evento adverso fue confirmado por medio de una evidencia objetiva?	+1	0	0	
Puntuación Obtenida					
Puntuación: 9 o Más Puntos: Definida 5-8 Puntos: Probables 1-4 Puntos: Posible 0 o Inferior: Dudosa					

Anexo 3. NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS.

1. INFORMACIÓN DEL PACIENTE							
NOMBRE O INICIALES DEL PACIENTE	EDAD	SEX O	PESO	TALLA		Nº HISTORIA CLÍNICA	
		F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
2. INFORMACIÓN SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA	Fecha inicio de RAM:			Fecha Fin de RAM:			
DESCRIPCIÓN DE LA RAM:			HISTORIA CLÍNICA RELEVANTE DEL PACIENTE:				
3. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO (Información de los medicamentos administrados. Marque con una x los medicamentos sospechosos)							
NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	LO TE	FECHA INICIO	FECHA FIN	DOSIS DIARIA	VIA DE ADMINIS	INDICACIÓN
1.							
2.							
3.							
4. DESENLACE							
RAM desapareció al suspender el medicamento? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	RAM desapareció al reducir la dosis del medicamento? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		RAM reapareció al administrar de nuevo el medicamento? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		Mortal <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> Recuperado sin secuelas <input type="checkbox"/> En recuperación <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Desconoce <input type="checkbox"/> Malformación <input type="checkbox"/> Requirió o prolongó hospitalización <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> (especificar).....		
5. INFORMACIÓN DEL NOTIFICADOR							
NOMBRE:		PROFESIÓN:		LUGAR DE TRABAJO:			
DIRECCIÓN:			TELÉFONO:		FIRMA:		
MAIL:							
6. SOLO PARA USO DE CNFV Y COMITES DE FV, CLASIFICACIÓN DE RAM							
IMPUTABILIDAD:		GRAVEDAD		CÓDIGO ATC:		ÓRGANO AFECTADO:	
PBD	PBB	PSB	DUL:			FECHA Y SELLO DE EVALUACIÓN	
			L M G				
Nº NOTIFICACIÓN :				FECHA DE NOTIFICACIÓN:			
PROVINCIA:	RAM HA SIDO COMUNICADA POR OTRA VÍA: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> (especificar).....		TIPO DEL INFORME: INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO <input type="checkbox"/>		ORÍGEN: AMBULATORIO <input type="checkbox"/> HOSPITALARIO <input type="checkbox"/>		

Anexo 4.-

Instrucciones para llenar la ficha de Farmacovigilancia (tarjeta amarilla).

1. Información del paciente

- Nombre o iniciales del paciente: se pueden indicar sólo las iniciales en lo posible de los 2 nombres y 2 apellidos (por ejemplo si el nombre es Juan Diego Pérez López las iniciales serán: JDPL).
- Edad: en años, si los afectados son niños menores de dos años, debe expresársela en meses, añadiendo la fecha de nacimiento. Cuando se trata de malformaciones congénitas, Informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección. Agregar la edad de la madre.
- Peso: expresarlo en kilogramos. Considerar dos decimales en los niños.
- Sexo: indicar F si es femenino y M si es masculino.
- Talla: en metros, con dos decimales. Este dato tiene importancia cuando se trata de menores o en la aplicación de medicamentos de uso oncológico.
- N° Historia clínica: colocar el número de historia clínica del paciente.

2. Información sobre la reacción adversa

- Fecha inicio y fecha fin de la RAM: colocar la fecha que inicia y termina la RAM.
- Descripción de la RAM: breve resumen, indicando los signos, síntomas y detalles relevantes de la RAM/FT que motivó la notificación, aunque se trate de una reacción adversa conocida. En el caso de notificar falla terapéutica a un medicamento, es importante incluir el número de lote del medicamento.
- Si se detecta falla terapéutica (FT) a un medicamento se debe comunicar como RAM.
- Historia clínica relevante del paciente: indicar la enfermedad de base y toda condición médica previa de importancia. En caso de tratarse de

malformaciones congénitas, precisar las circunstancias y desarrollo del embarazo (Ministerio, 2015).

3. Información del medicamento

- Medicamento o fármaco: señalar el fármaco sospechoso, su nombre genérico (denominación común internacional) y comercial. Notificar todos los demás fármacos administrados al paciente, incluidos los de automedicación.
- Lote: indicar el lote de los productos en sospecha. Por tanto se deberá guardar los envases de los medicamentos sospechosos.
- Fecha de inicio y fin de tratamiento: expresado en dd/mmm/aaaa.
- Indicar la dosis diaria. En pediatría indique por Kg de peso.
- Vía de administración: Oral, Intramuscular (IM), Endovenosa (EV) y forma farmacéutica.
- Indicación: señalar la causa o síntoma que motivó la administración del medicamento (Ministerio, 2015)

4. Desenlace

Resultados: Después de sucedida la reacción, marque con una cruz en el casillero correspondiente (Ministerio, 2015)

5. Información del notificador

- Información del notificador El notificador deberá completar los casilleros con su nombre, profesión, lugar de trabajo, dirección, teléfono celular y convencional y su firma.
- Solo para uso de CNFV y comités de FV para clasificación de RAMs
- Este último apartado es para uso de comités de Farmacovigilancia únicamente.
- En el casillero de imputabilidad señalar: PBD: probada o Definida; PBB: probable; PSB: posible; DUD: dudosa.
- En gravedad: L: leve; M: moderada; G: grave.

- En código ATC: Clasificación anatómica-terapéutica-química de los medicamentos.
- A, B, C, D Corresponde a la clasificación de RAM según Rawlins y Thompson
- N° Notificación: será llenado por el Comité de Farmacovigilancia respectivo.
- Fecha de notificación: colocar la fecha de notificación, expresado en dd/mmm/aaaa.
- Provincia: colocar el nombre de la provincia donde deriva la notificación
- RAM/FT ha sido comunicada por otra vía: completar colocando si fue notificada o comunicada por otra vía, esto nos permite evitar duplicidad de información. (Ministerio de Salud Pública, 2015)

BIBLIOGRAFÍA

Aramendi, L. Ardao, M. Oyarzun, M. Pérez, I. Olmos, M. Frontini, S. & Romano, L. (2011). Problemas relacionados con medicamentos en pacientes. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 123-133.

Asociación Española de Medicamentos Genéricos. (2016). Obtenido de: <http://www.engenerico.com/que-es-la-reaccion-adversa-a-un-medicamento/>

Bisero Elsa D., Luque Graciela F., Framarin Reinaldo G (2016). *Revista Americana de Medicina Respiratoria* Vol. 16 No 3

Castillo, L. (2014). Conocimiento de Farmacovigilancia y reporte de reacciones adversas Institucional. Obtenido de: <http://www.uv.mx/blogs/favem2014/files/2014/06/Tesis-Monse.pdf>

Díaz – Laniado (2016). *Neumol Cir Torax* Vol. 75 - Núm. 2:149-154 Abril-junio 2016

Farmacovigilancia. (2011). Obtenido de <http://farmacovigilanciageneralidades.blogspot.com/2011/02/algorithmo-de-naranja.html>

Fernández, M. (2014). *Enfermedades Infecciosas, Tuberculosis*. Argentina.

Gill, A., Amell, A., & Manrique, D. (2008). *LA Farmacovigilancia: aspectos generales y metodologicos*. Medellin .

Guía para el equipo de salud Nro. 3. (2009). Obtenido de http://www.msal.gob.ar/medicoscomunitarios/images/stories/Equipos/problemas-priorizados-salud/guia_tuberculosis.pdf

Mora, M. (2011). *Implementación del Sistema De Farmacovigilancia en pacientes de hospitalización del área de clínica y ginecología en el Instituto Ecuatoriano De Seguridad Social IESS-Riobamba.* Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

MSP. (s.f.). *Sistema Nacional de Farmacovigilancia.* Obtenido de <http://www.salud.gob.ec/sistema-nacional-de-farmacovigilancia/>

OMS. (2014). *Informe mundial sobre la tuberculosis.* Organización Mundial de la Salud.

OPS/OMS. (2012). *Manual práctico sobre la Farmacovigilancia de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis.* Organización Mundial de la Salud.

Guía de Práctica Clínica (2016). *Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis.* Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

Perez, D. (2014). *Factores determinantes del abandono en pacientes con tratamientos de tuberculosis en el distrito 07d02 de la ciudad de Machala en el periodo 2013.* Machala.

Normas Técnicas (2013). *Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (2013).* Ministerio de Salud Argentina. Pág. 14

Bisero, Luque, Framarin (2016). Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pediatría. A propósito de 4 hermanos. Revista Americana de Medicina Respiratoria Vol 16 N° 3 - Septiembre 2016

Sociedad Española de Farmacología Clínica. (Octubre de 2016). Obtenido de <http://se-fc.org/gestor/farmacovigilancia/generalidades.html>

Valsecia (2015). Farmacovigilancia y Mecanismos de Reacciones Adversas a Medicamentos. Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina Cátedra De Farmacología. Argentina.capitulo 13. pdf