

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**Farmacovigilancia de antimicrobianos intravenosos utilizados en pacientes oncológicos de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP)**



**Dan Alí Rubio Porras**

**Químico Farmacéutico**

**Guatemala, Noviembre de 2017**

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**Farmacovigilancia de antimicrobianos intravenosos utilizados en pacientes oncológicos de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP)**



**Informe de tesis**

**Presentando por:**

**Dan Alí Rubio Porras**

Para optar al título de  
Químico Farmacéutico

**Guatemala, Noviembre de 2017**

## **JUNTA DIRECTIVA**

Rubén Dariel Velásquez Miranda, Ph. D.	Decano
M. A. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza	Secretaria
M. Sc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Andreína Delia Irene López Hernández	Vocal IV
Br. Carol Andrea Betancourt Herrera	Vocal V

## DEDICATORIA

Acto que dedico:

A Dios: Por guiar mi camino y mi vida. Por darme la fortaleza, sabiduría para poder culminar mi carrera con éxito.

A mis padres: Dan Alí Rubio Cóbar y Lucía Mariela Porras por apoyarme en todos los aspectos de mi vida e impulsar en mi persona la superación, integridad y humanidad. Por darme su amor, apoyo y cariño incondicional. Este logro es nuestro.

A mis hermanas: Estefani y Mishelle por su apoyo, amor y cariño en cada etapa de mi vida.

A mi sobrina: Danna Lucía por llenar mi vida de amor, cariño y ternura. Te amo.

A mis abuelas: Sara Porras y Dilia Cóbar por su ejemplo de superación, amor, integridad y lucha en la vida.

A mi familia: Por su cariño y apoyo.

A mis amigos: Alejandra, Marco, Andrés, Dámaris, Violeta, Danilo, Andreína, Shirley, Jessica, Sindy, Lucia, Paola, Gaby, Fernando, Mafer, Julio, Kennette, Gabriel y Lester por brindarme su apoyo, amistad y cariño.

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia:

Por brindarme los conocimientos y por permitirme desarrollarme como profesional de tan distinguida casa de estudios.

A la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica:

Por el apoyo brindado para el desarrollo de esta investigación.

A mi asesora:

M. Sc. Irma Celendi Martínez Flores por todo su apoyo, valioso aporte y asesoría en la realización de esta investigación y en mi desarrollo profesional.

A mi revisora:

M. Sc. María Alejandra Ruíz Mayen por todo su apoyo y valioso aporte en la revisión de este trabajo.

A mis amigos y compañeros de promoción:

Alejandra Sagastume por su apoyo incondicional y su valiosa amistad, a Shirley Alegría, Andreína Pop, Sindy Monterroso, Lucía Fernández, Jessica Rodríguez y Paola Marcos por todos los momentos especiales que vivimos en nuestra carrera. A Gabriel Solórzano y Maily Córdova por su valiosa amistad. A Dámaris Castellanos y Violeta Escóbar por su apoyo en los buenos y malos momentos.

## INDICE

1.	RESUMEN.....	1
2.	INTRODUCCIÓN.....	2
3.	ANTECEDENTES.....	4
4.	JUSTIFICACIÓN.....	43
5.	OBJETIVOS.....	44
6.	HIPOTESIS.....	45
7.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	46
8.	RESULTADOS.....	48
9.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	64
10.	CONCLUSIONES.....	75
11.	RECOMENDACIONES.....	76
12.	REFERENCIAS.....	77
13.	ANEXOS.....	83

## 1. RESUMEN

Los resultados del presente estudio descriptivo fueron obtenidos durante un período de 3 meses en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) correspondientes al mes de noviembre y diciembre 2016 y enero 2017. El universo de trabajo lo constituyeron los pacientes a los cuales se les administro algún antimicrobiano intravenoso en el período de 3 meses que abarco el estudio, a los cuales se les llevo un seguimiento terapéutico con respecto al uso de los antimicrobianos, se estudiaron las indicaciones de los mismos en cada paciente y se monitorizo constantemente con el fin de identificar y estudiar las posibles reacciones adversas.

Por medio de una ficha de recolección de datos, se obtuvo la información necesaria de los pacientes que manifestaron posibles reacciones adversas a los antimicrobianos, se completó la información con la revisión de los expedientes médicos y por medio de una entrevista a los cuidadores. Las reacciones adversas reportadas se evaluaron según su gravedad (FDA) y su causalidad con el algoritmo de Karch y Lasagna modificado.

De un total de 166 pacientes con el uso de antimicrobianos intravenosos, solamente el 1 % presento reacciones adversas, reportadas únicamente con el uso de vancomicina. Las reacciones más frecuentes incluyen el prurito (29 %) y rubefacción (29 %) de un total de 7 reacciones adversas reportadas. En su mayoría la gravedad de las reacciones adversas fue de grado II (60%) correspondiendo al rash generalizado, rubefacción y prurito, seguido de las reacciones de gravedad I (40%) que correspondieron a fiebre y rash localizado. Posterior a la evaluación de la causalidad mediante el algoritmo de Karch y Lasagna modificado, se confirmó que el 86 % de estas eran posibles y el 14 % condicionales y que posteriormente fueron notificadas al Subcomité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt.

### 3. INTRODUCCION

En Guatemala doce de cada cien mil niños sufren de cáncer y aproximadamente el 45% de estos casos son por leucemia. Sin embargo actualmente se estima que siete de cada diez niños tienen la posibilidad de curarse si son diagnosticados a tiempo y reciben un tratamiento adecuado. (García, 2015)

Las complicaciones infecciosas constituyen una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con cáncer. Las alteraciones de las defensas, ya sean por la enfermedad o por el tratamiento a los que son sometidos los pacientes, van a provocar un incremento significativo en el riesgo de sufrir una infección. Son diversos los factores que se pueden encontrar en los pacientes con cáncer, y cada uno de ellos puede facilitar la acción de diferentes agentes infecciosos. Aproximadamente el 80% de las infecciones en los pacientes se debe a infecciones por los gérmenes de la flora endógena del paciente. (Regalado, 2013)

Los agentes causales de infecciones han ido variando con los años. En los años setenta la mayor causa de infecciones se debía a los bacilos gram negativos, hoy en día se ha observado mayores infecciones por cocos gram positivos e incluso por gérmenes que se clasificaban como no infecciosos. Estos cambios en las infecciones se han correlacionado con el uso de catéteres y la farmacoterapia que los pacientes reciben en el centro hospitalario. (Regalado 2013)

En los años sesenta donde no se contaba con tratamiento antimicrobiano la mortalidad de los casos superaba el 60%, y fue a partir de los años setenta donde el uso de los antimicrobianos cobro gran importancia. Actualmente la mortalidad apenas alcanza el 5% de los casos. Sin embargo conjuntamente con sus efectos terapéuticos también se han reportado reacciones adversas con el uso de los mismos. (Regalado, 2013)

Un estudio especializado en reacciones adversas, reveló que aproximadamente un 33% de las reacciones adversas reportadas en los centros hospitalarios, se debe al uso de los antimicrobianos. Por lo que es de vital importancia registrar, evaluar y reportar las reacciones adversas de dichos medicamentos e implementar un sistema de farmacovigilancia.

(Fernández et al., 2008)

Actualmente la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), no cuenta con un sistema de farmacovigilancia que permita recopilar, evaluar y reportar las reacciones adversas a los medicamentos, por este motivo fue importante el desarrollo del presente estudio, ya que el objetivo principal fue identificar las reacciones adversas relacionadas con el uso de antimicrobianos intravenosos y así poder dar a conocer que reacciones adversas son la más frecuentes y graves en los pacientes oncológicos pediátricos que utilizaron dichos medicamentos. Además este estudio generó las bases para que en un futuro se pueda desarrollar la farmacovigilancia aplicada al uso de todos los fármacos en la unidad.

Por lo anteriormente mencionado, se implementó un estudio piloto que permitió el desarrollo de un sistema de farmacovigilancia de antimicrobianos intravenosos. Este sistema permitió la recolección de la información de las posibles reacciones adversas presentadas, la evaluación de la gravedad (FDA) y la evaluación de la causalidad (Karch y Lasagna modificado). Posteriormente se generó la notificación espontánea de cada posible efecto adverso, que fue entregada al Sub-comité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt, quien luego de evaluar la notificación, reportó al Programa Nacional de Farmacovigilancia.

## 4. ANTECEDENTES

### 4.1 FARMACOVIGILANCIA

#### 4.1.1 Historia

Como consecuencia de la epidemia de focomelia en recién nacidos causada por la talidomida en Europa, a partir de 1960 en varios países iniciaron una incipiente vigilancia de los medicamentos. En 1968 la OMS, en el marco del Programa Internacional para el Monitoreo de Medicamentos, propuso la creación de un centro para la farmacovigilancia internacional, establecido actualmente en Uppsala, Suecia (Denominado centro de monitoreo de Uppsala). En el programa actualmente participan 86 países.

(Organización Panamericana de la Salud, 2010)

En la región de las Américas, América latina y el Caribe están realizando grandes esfuerzos por documentar las reacciones adversas relacionadas con los medicamentos, pero estas actividades son relativamente recientes. Desde los años noventa, 12 países han implantado sistemas de farmacovigilancia dependientes de sus organismos de regulación y han sido reconocidos como miembros del Centro Internacional de Monitoreo de la OMS. (Organización Panamericana de la Salud, 2010)

En Guatemala a partir de agosto del 1999 entró en vigencia el acuerdo gubernativo No. 712-99 donde se respalda legalmente el Programa nacional de Farmacovigilancia.

#### **4.1.2 Definición de Farmacovigilancia**

La farmacovigilancia se define como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los efectos adversos a medicamentos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos. (Organización Panamericana de la Salud, 2010)

#### **4.1.3 Importancia de la Farmacovigilancia**

La farmacovigilancia es necesaria e importante debido a que la información de un medicamento reunida en la fase de la pre-comercialización es inevitablemente incompleta con respecto a las posibles reacciones adversas:

- Las pruebas en animales son insuficientemente predictivas de la seguridad del medicamento en seres humanos.
- En los ensayos clínicos, los pacientes se seleccionan y se limitan en el número, las condiciones de uso difieren de la práctica médica habitual y la duración de los ensayos es limitada.
- La información a menudo es incompleta y no se dispone sobre: reacciones adversas graves e infrecuentes, toxicidad crónica, uso en grupos especiales (niños, ancianos o mujeres embarazadas), o respecto a interacciones farmacológicas.

La farmacovigilancia se debe desarrollar por cada país debido a que existen diferencias entre países (incluso regiones del mismo país), en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con los medicamentos, todo esto se debe a la diferencia en la producción de medicamentos, la distribución y uso de los mismos, la genética, la dieta, las tradiciones de la población, la calidad y la composición de los productos farmacéuticos producidos localmente. (Centro de Monitoreo Uppsala, 2001)

#### 4.1.4 Objetivos de la Farmacovigilancia

Los principales objetivos de la farmacovigilancia son:

- Detección temprana de los efectos adversos e interacciones desconocidas hasta ese momento.
- Detección del aumento de la frecuencia de reacciones adversas (conocidas).
- Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
- Estimación de los aspectos cuantitativos en relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.

Los objetivos finales de la farmacovigilancia son:

- El uso racional y seguro de los medicamentos.
- La evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.
- La educación e información a los pacientes  
(Centro de Monitoreo Uppsala, 2001)

#### **4.1.5 Integración de los servicios de farmacia hospitalaria en la actividad de la farmacovigilancia.**

##### **4.1.5.1 Sistemas de notificación voluntaria de reacciones adversas asociadas a medicamentos en el hospital.**

Puede decirse que existen dos tipos de notificación voluntaria: la comunicación sistematizada y la no sistematizada. Hasta en el año de 1964 Gran Bretaña introdujo el programa de tarjeta amarilla, que es considerada actualmente como la notificación espontánea sistematizada de reacciones adversas y riesgos no conocidos a los medicamentos más eficientes en el ámbito hospitalario. (Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital, 2002)

La finalidad de los sistemas de notificación es:

- Facilitar al profesional de salud la notificación mediante un formulario sencillo, que contenga todos los aspectos informativos relevantes.
- Recoger y validar la información obtenida.
- Registrarla en una base de datos común que posibilite la generación de señales.

En todo proceso debe asegurarse la confidencialidad del notificador y del paciente.

La notificación espontánea o tarjeta amarilla posee ventajas y limitaciones (ver tabla No.1)

**Tabla No.1 Ventajas y limitaciones de la notificación espontánea**

Ventajas	Limitaciones
Método sencillo	Infranotificación. La principal consecuencia es la disminución de la sensibilidad.
Abarca toda la población	
Rapidez de detección	No permite cuantificar incidencias.
Abarca a todos los medicamentos desde el inicio de su comercialización.	La tasa de notificación no es constante. Difícil detección de reacciones adversas de aparición retardada.
No interfiere con los hábitos de prescripción.	Sesgo de selección. Medicamentos nuevos.
Permite detectar reacciones adversas poco frecuentes	

(Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital, 2002)

A pesar de las limitaciones de la notificación espontánea ha sido un sistema muy importante a nivel internacional, ya que con este sistema se ha logrado la retirada de medicamentos de los servicios de salud por presencia de efectos adversos graves.

#### **4.1.5.2 Estudios de monitorización intensiva en hospitales**

Actualmente se puede llevar a cabo el monitoreo de todos los acontecimientos que le suceden a los pacientes en una determinada unidad o planta, dicha actividad puede llevarse a cabo de muchos modos, por medio de enfermeras específicamente entrenadas, farmacéuticos de sala o

grupos multidisciplinarios. Se puede monitorear directamente a los pacientes que reciben el mismo medicamento o que presentan la misma patología (diagnósticos alertantes), la monitorización puede llevarse a cabo por medio de las visitas diarias del monitor, alertas a través de medios informáticos, entre otros.(Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital, 2002)

#### **4.1.5.2.1 Monitorización de fármacos alertantes de posibles efectos adversos**

Este método consiste en la identificación de prescripciones alertantes al revisarlas en el proceso de validación y seguimiento del paciente en la dispensación de dosis unitarias. Por prescripciones alertantes se entienden aquellas cuya prescripción puede estar motivada secuencialmente por el tratamiento de un efecto adverso en un paciente en concreto y entre las que se pueden incluir las prescripciones de antídotos de fármacos, antihistamínicos, la interrupción brusca de medicamentos y la disminución de dosis. (Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital, 2002)

#### **4.1.5.2.2 Monitorización de diagnósticos alarmantes**

Este método selecciona de todos los diagnósticos que ingresan a diario, aquellos correspondientes a ciertos diagnósticos alertantes. Estos diagnósticos se definen como aquellos más sospechosos de estar relacionados con una reacción adversa al medicamento y, por lo tanto, susceptibles de ser investigados posteriormente. De acuerdo con este criterio de selección de pacientes, se acude a la planta de hospitalización donde se revisa exhaustivamente la historia clínica. En caso positivo se reporta al personal sanitario encargado y se investiga el

historial de medicamentos directamente con el paciente por medio de una entrevista, este paso es de suma importancia debido a que algunos medicamentos no aparecen en el historial clínico y otros en cambio figuran de un modo incompleto. Por esta razón, un estudio que no sea prospectivo no posee validez, debido a los importantes sesgos cometidos a la hora de relacionar medicamentos como responsables de las manifestaciones clínicas que padece el paciente. También se debe tomar en cuenta las pruebas analíticas y diagnósticas que permitan descartar otras causas alternativas distintas a los medicamentos implicados.(Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital, 2002)

#### **4.1.5.2.4 Monitorización de alergias**

Para la detección de las reacciones adversas a los medicamentos en el centro hospitalario, el monitoreo de las alergias puede ser una fuente de detección. Las alergias anotadas en las órdenes médicas de tratamiento farmacológico, se deben registrar en el sistema informático, de tal manera que al introducir el número de historia clínica del paciente, siempre aparezca el dato de la alergia en la pantalla. Así diariamente se obtiene el listado en el que se reflejan todos los pacientes con alergias. Un farmacéutico encargado revisa el listado y reporta las posibles reacciones alérgicas que los pacientes pueden presentar al utilizar los medicamentos o el nivel de riesgo en que estas aparezcan. (Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital, 2002)

#### **4.1.5.2.5 Monitorización de interacciones medicamentosas de importancia clínica**

Consiste en detectar el mayor número de posibles interacciones medicamentosas existentes en el tratamiento farmacológico de los pacientes. Es bien conocido que, a medida que aumenta el número de medicamentos que recibe un paciente en forma concomitante, se incrementa el riesgo de sufrir una reacción adversa. Del mismo modo sucede a medida que los pacientes están sujetos a estancias más prolongadas en el hospital. De esta forma parece que la utilización de posibles interacciones entre medicamentos como señal podría resultar como un método válido para detectar pacientes susceptibles de sufrir reacciones adversas en el hospital. (Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital, 2002)

#### **4.1.6 Notificación espontánea**

Las notificaciones de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, así como la reunión de series de pacientes que presentan una patología y una exposición farmacológica previa comunes, suelen ser los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso. Un primer paso para confirmar las señales generadas por la notificación de casos aislados y por series de casos es la comparación de las experiencias acumuladas en un país con las registradas en otros. La notificación espontánea es un método primario de farmacovigilancia basado en la comunicación, recogida, registro y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos.

(Laporte & Tognoni, 2007).

La notificación de sospechas de reacciones adversas relacionadas con los medicamentos se lleva a cabo por medio de la tarjeta amarilla.

La notificación debe contener la siguiente información:

- Identificación del paciente: Edad, sexo, breve historia clínica (cuando sea relevante). En ocasiones se puede especificar el origen étnico.
- Acontecimientos adversos: descripción (naturaleza, localización, intensidad, características), resultados de investigaciones y pruebas, fecha de inicio, evolución y desenlace.
- Medicamentos administrados: nombre (marca comercial o nombre genérico del fármaco y fabricante) dosis, vías de administración, fechas de inicio y final de tratamiento.
- Todos los demás fármacos utilizados por el paciente (incluyendo los de automedicación): Nombres, dosis, vías de administración, fechas de inicio y final.
- Factores de riesgo: Por ejemplo alteración de función renal, exposición previa al fármaco sospechoso, alergias conocidas, entre otros.
- El nombre y dirección del notificador: Debe considerarse confidencial y solo utilizarse para verificar los datos, completarlos o hacer un seguimiento del caso. (Centro de Monitoreo Uppsala, 2001)

#### **4.1.7 Notificación**

Los profesionales que trabajan en la asistencia sanitaria son la principal fuente de notificación en farmacovigilancia. Los farmacéuticos y enfermeros pueden jugar un papel muy importante en la estimulación de la notificación y en el suministro de información adicional (medicación concomitante y uso previo de la medicación).(Centro de Monitoreo Uppsala, 2001)

En las fases iniciales de todo sistema de farmacovigilancia, deben considerarse como útiles y ser bienvenidas todas las sospechas de reacciones adversas, conocidas o no, graves o no, ya que es necesario crear una cultura de notificación, en la que la respuesta instintiva a cualquier sospecha de una reacción adversa sea notificarla. (Centro de Monitoreo Uppsala, 2001)

En los sistemas establecidos de farmacovigilancia es una práctica común solicitar la notificación de todas las sospechas de reacciones adversas, incluso las de poca importancia con los fármacos nuevos. En el caso de fármacos ya conocidos, particularmente es importante la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves o infrecuentes, mientras que las reacciones conocidas y las de poca importancia son menos interesantes. También será motivo de notificación cuando se sospeche de un incremento de reacciones adversas conocidas. (Centro de Monitoreo Uppsala, 2001)

Además, se recomienda la notificación de casos de falta de eficacia y de sospecha de defectos de los productos farmacéuticos, especialmente cuando existe la posibilidad de problemas de fabricación, adulteración de productos comerciales o desarrollo de resistencias (por ejemplo, antibióticos). (Centro de Monitoreo Uppsala, 2001)

#### **4.1.7 Evaluación de notificación de casos**

La evaluación de las notificaciones de casos de reacciones adversas necesita combinar competencia en medicina clínica, farmacología, toxicología y epidemiología. Esta competencia puede alcanzarse mediante entrenamiento del personal del centro y mediante consultores especializados. En la evaluación de las notificaciones de casos se pueden distinguir los siguientes aspectos:

- Calidad de la información: exhaustividad e integridad de los datos, calidad del diagnóstico y seguimiento.
- Codificación: Los nombres de los medicamentos se deben registrar de una forma sistemática. Para la notificación de las reacciones adversas debe de utilizarse la terminología de reacciones adversas de la OMS u otra terminología aceptada internacionalmente.
- Relevancia: En relación con la detección de nuevas reacciones adversas, la regulación del medicamento o valor científico.
- Identificación de notificaciones duplicadas.
- Evaluación de la causalidad o imputación.

(Centro de Monitoreo Uppsala, 2001)

#### **4.1.7.1 Relación de la causalidad o imputación**

El análisis de causalidad de reportes de casos individuales en un programa de farmacovigilancia es una actividad rutinaria que permite explorar la relación entre la aparición del evento adverso reportado con el consumo de un medicamento específico, hace parte de los métodos de detección de señales en farmacovigilancia, señales que luego deben ser evaluadas y valoradas para orientar la toma de decisiones, es importante resaltar que para este tipo de análisis siempre es necesario decir que todo efecto clínico negativo suele ser multicausal.

(INVIMA.,2006).

Para analizar la causalidad de reportes individuales se usan algoritmos o escalas. Cualquier análisis de causalidad de reportes individuales requiere contar con la información necesaria que permita identificar la relación del evento clínico con el fármaco sospechoso.

Históricamente se usaron varios criterios para la evaluación de la causalidad y dieron origen a los diversos algoritmos utilizados en la actualidad.(INVIMA., 2006).

Cualquier análisis de causalidad se sustenta en cuatro sencillas preguntas:

- ¿La administración o el consumo del fármaco se produjo antes de la aparición del evento adverso?.
- ¿Existen reportes previos de este evento y con qué frecuencia se presentan?.
- ¿Hay alguna relación entre los síntomas del evento adverso y el mecanismo de acción del fármaco?.
- ¿El evento pudo presentarse por otras causas como enfermedades concomitantes u otros medicamentos consumidos?

La categoría de causalidad dependerá de la respuesta positiva o negativa a las preguntas descritas. Aunque adicionalmente, siempre es deseable conocer si el evento adverso desapareció al suspender el consumo del fármaco y/o si el evento adverso reapareció al retomar la medicación. Lamentablemente ésta información rara vez está disponible en los reportes, pero si existe, se constituye en la prueba de mayor peso para atribuir el evento o reacción adversa al consumo del medicamento. (INVIMA., 2006).

Categorías de causalidad propuestas por el centro de monitorización de Uppsala:

- **Probada o definitiva:** un acontecimiento clínico incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por el efecto de otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento debe ser clínicamente plausible. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de reexposición concluyente.
- **Probable:** un acontecimiento clínico incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros medicamentos o sustancias, y que permite observar una respuesta clínicamente razonable cuando se retira el medicamento. No se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición.
- **Improbable:** un acontecimiento clínico incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede explicarse también por la enfermedad concurrente, o por el efecto de otros medicamentos o sustancias. La información con respecto a la retiro del medicamento puede faltar o no estar clara.

- **Dudosa o no relacionada:** un acontecimiento clínico incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de modo más plausible por la enfermedad concurrente, o por el efecto de otros medicamentos o sustancias.
- **Condicional (No Clasificada):** son imprescindibles más datos para realizar una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- **No evaluable (Inclasificable):** la notificación no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos. (INVIMA., 2006).

#### 4.1.7.1.1 Algoritmo para la evaluación de la causalidad

La aplicación de algoritmos se ha mostrado útil para unificar criterios de diferentes evaluadores que trabajen en el mismo centro de farmacovigilancia y de diferentes organismos nacionales o regionales.

El algoritmo utilizado por el Departamento de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala es el de Karch y Lasagna modificado por el sistema español.

Los factores considerados para determinar la relación de causalidad en las notificaciones de casos o de series de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos según el algoritmo de Karch y Lasagna (modificado) son:

- Secuencia temporal adecuada
- Conocimiento previo
- Efecto del retiro del medicamento
- Efecto de reexposición al medicamento sospechoso
- Existencia de causas alternativas
- Factores que favorecen la relación de causalidad
- Exploraciones complementarias
- Gravedad de la reacción adversa presentada.

La puntuación total respecto de las categorías de probabilidad se establece de acuerdo a las cinco categorías siguientes:

- No clasificada: falta de información
- Improbable: menor o igual a 0
- Condicional: de 1 a 3
- Posible: de 4 a 5
- Probable: de 5 a 7
- Definida: mayor o igual a 8
- Gravedad: No serio –Serio- Grave

(Ministerio de Salud., & Dirección General de Medicamentos e Insumos, 2000).

## **4.2 REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS**

Una reacción adversa se puede definir como cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento. Por tanto las RAM son efectos no deseados ni intencionados de un medicamento, incluidos los efectos idiosincráticos, que se producen durante su uso adecuado, difieren de la dosificación excesiva accidental o intencionada o de la mala administración de un fármaco. Las RAM pueden estar relacionadas directamente con las propiedades de un fármaco (tipo A) y puede no estar relacionada con el efecto conocido del medicamento (tipo B). (Organización Mundial de la Salud., 2004).

### **4.2.1 Factores predisponentes a los efectos adversos**

#### **4.2.1.1 Extremos de edad**

Las personas de edad muy avanzada y los muy jóvenes son más susceptibles a las RAM. Los fármacos que con frecuencia causan problemas en las personas de edad avanzada son los hipnóticos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroides, antihipertensivos, psicotrópicos y digoxina.

Todos los niños, y sobre todo los neonatos, difieren de los adultos en su respuesta a los fármacos. Algunos fármacos tienen más riesgo de causar problemas en neonatos (por ejemplo, la morfina), pero son generalmente tolerados en niños. Otros fármacos (por ejemplo, el ácido valproico) se asocian a un mayor riesgo de RAM en niños de cualquier edad. Otros fármacos, como cloranfenicol (síndrome del niño gris), antiarrítmicos (empeoramiento de la arritmia), ácido acetilsalicílico (síndrome de Reye), pueden causar problemas en niños. (Organización Mundial de la Salud., 2004).

#### **4.2.1.2 Enfermedades intercurrentes**

Si además de la enfermedad que se está tratando, el paciente sufre otra enfermedad, como una alteración renal, hepática o cardíaca, se pueden requerir precauciones especiales para prevenir las RAM. Es preciso recordar también que, así como los factores anteriores, la estructura genética de cada paciente puede predisponer a las RAM.

(Organización Mundial de la Salud., 2004).

#### **4.2.1.3 Interacciones farmacológicas**

Se pueden producir interacciones entre fármacos que compiten por el mismo receptor o que actúan sobre el mismo sistema fisiológico. También se pueden producir de manera indirecta cuando una enfermedad de causa farmacológica o un cambio en el equilibrio hidroelectrolítico altera la respuesta a otro fármaco.

Las interacciones se pueden producir cuando un fármaco altera la absorción, distribución o eliminación de otro fármaco, puesto que aumenta o disminuye la concentración que llega a la zona de acción.

Las interacciones fármaco-fármaco son algunas de las causas más frecuentes de efectos adversos. Cuando se administran dos fármacos a un paciente, pueden actuar de manera independiente o interactuar entre sí. La interacción puede aumentar o disminuir los efectos de los fármacos implicados y puede causar toxicidad inesperada. A medida que surgen fármacos más nuevos y más potentes, aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas graves. Es preciso recordar que en las interacciones que modifican los efectos de un fármaco pueden estar implicados fármacos no prescritos, agentes químicos no farmacológicos, y drogas sociales

como el alcohol, marihuana, tabaco y remedios tradicionales, así como algunos tipos de alimentos. Los cambios fisiológicos en pacientes concretos, causados por estos factores como la edad o el sexo, también influyen en la predisposición a RAM y originan interacciones farmacológicas (Organización Mundial de la Salud., 2004).

#### **4.2.2 Clasificación y mecanismos de las reacciones adversas a los medicamentos**

Las reacciones adversas son una consecuencia infortunada de la farmacoterapia; es la causa más frecuente de trastornos iatrogénicos. Las RAM se clasifican según DeSwarte en predecibles o no inmunológicas e impredecibles o inmunológicas. (Cuellar & Rodríguez, 1992).

**Reacciones predecibles o no inmunológicas:** son el 80% de todas las RAM. Suelen depender de la dosis, se relacionan con la acción farmacológica conocida del producto y pueden ocurrir en cualquier individuo sano. Estas comprenden:

- **Efectos colaterales:** son las reacciones más comunes. Es una respuesta farmacológica normal pero no deseada.
- **Sobredosis:** son reacciones tóxicas debidas al exceso de la dosis o alteración en la excreción de la droga.
- **Interacciones con drogas:** al administrar dos o más fármacos se aumenta o se disminuye la respuesta de cada una, o bien, pueden originar una reacción indeseable.

- **Efectos secundarios:** son los efectos indeseados, diferentes al que se busca como objetivo primario del tratamiento.
- **Toxicidad acumulativa:** se presentan por depósito del medicamento en las células fagocíticas o en las membranas mucosas o por la unión del mismo a componentes de la piel.
- **Toxicidad retardada:** se observa mucho tiempo después de estar expuesto a determinado medicamento.
- **Exacerbación de la enfermedad:** son conocidos estos efectos para muchos medicamentos. (Cuellar & Rodríguez, 1992)

**Reacciones impredecibles o inmunológicas:** no suelen depender de la dosis, ni guardan relación con la acción farmacológica principal. Estas reacciones tienden a presentarse en una subpoblación, al parecer susceptible y se dividen en cuatro categorías:

- **Idiosincrasia:** es una respuesta anormal con respuestas no características, impredecibles, que se presentan en una población genéticamente susceptible por variaciones en las vías del metabolismo, principalmente enzimáticas, que bajo situaciones normales no se expresan.
- **Intolerancia:** es causada por un bajo umbral a la acción farmacológica de un medicamento en particular.
- **Pseudoalergias:** se conocen como reacciones anafilactoides por su similitud con las reacciones mediadas por IgE o anafilácticas.

- **Alergias o de hipersensibilidad:** involucran mecanismos inmunológicos en su fisiopatogenia; se basan en los cuatro tipos de respuestas de hipersensibilidad de Gell y Coombs: las reacciones a drogas dependientes de IgE, las reacciones a drogas mediadas por anticuerpos, las reacciones a drogas dependientes de complejos inmunes y las reacciones mediadas por células. (Cuellar & Rodríguez, 1992)

#### **4.2.3 Mecanismos inmunológicos de las reacciones adversas a medicamentos y su correlación clínica**

Los seres humanos viven en constante exposición a sustancias capaces de producir respuestas inmunológicas. Dentro de estas se encuentran los medicamentos, moléculas con potencial antigénico determinado por sus propiedades fisicoquímicas. (Romero et al, 2007).

Las moléculas pueden interactuar directamente en las células o adquirir en un momento determinado su antigenicidad al ser blanco de procesos metabólicos. Aunque la mayoría de los medicamentos producen una respuesta inmune, la evidencia clínica de las reacciones de hipersensibilidad se presenta en sólo una minoría de individuos. (Romero et al, 2007).

- **Reacción a medicamentos mediada por reacciones de hipersensibilidad tipo I:** se define como una reacción inmunológica de desarrollo rápido que ocurre minutos después de la interacción de un antígeno con un anticuerpo asociado con un mastocito o un basófilo en individuos previamente sensibilizados a ese antígeno. Esta mediada por anticuerpos del tipo IgE, producidos de forma

específica por linfocitos B, que previamente fueron inducidos por citosinas del perfil Th2.

La expresión clínica de las reacciones a medicamentos mediadas por reacciones de hipersensibilidad tipo I se caracteriza por lesiones en piel urticarianas y pruriginosas, broncoespasmo, edema laríngeo y, ocasionalmente, casos graves de choque anafiláctico con hipotensión y muerte. (Romero et al, 2007).

- **Reacción a medicamentos mediada por reacciones de hipersensibilidad tipo II:** este tipo de hipersensibilidad está mediado por anticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en la superficie de células o cualquier otro componente de un tejido. Los determinantes antigénicos pueden ser intrínsecos a la membrana celular o ser antígenos exógenos, en este caso, un metabolito de un medicamento. De esta manera, el anticuerpo se une a antígenos normales o alterados en la superficie.

Dentro de este tipo de reacciones se encuentran las reacciones dependientes de complemento. Este mecanismo de hipersensibilidad involucra comúnmente como órgano blanco las células sanguíneas, pero los anticuerpos pueden estar dirigidos contra tejidos extracelulares. Ejemplo de este tipo de hipersensibilidad es la trombocitopenia y trombosis por la heparina. (Romero et al, 2007).

- **Reacción a medicamentos mediada por reacciones de hipersensibilidad tipo III (mediada por complejos inmunes):** este tipo de reacción es inducida por complejos antígeno-anticuerpo que produce daño tisular como resultado de su capacidad para activar el sistema del complemento. Las reacciones de complejos inmunes pueden ser generalizadas, si los complejos se depositan en muchos

órganos, o localizadas si el depósito ocurre en órganos particulares como el riñón, las articulaciones o los pequeños vasos de la piel.

Dentro de las reacciones de este tipo se encuentra la enfermedad del suero, necrosis tisular localizada, vasculitis cutánea y el eritema nodoso. (Romero et al, 2007).

- **Reacción a medicamentos mediada por reacciones de hipersensibilidad tipo IV (hipersensibilidad retardada mediada por células):** la reacción de hipersensibilidad IV es iniciada por los linfocitos T específicamente sensibilizados. Incluye las reacciones de hipersensibilidad retardada iniciada por linfocitos T CD4 y las de citotoxicidad mediada por LT CD8. Múltiples medicamentos, tanto de administración tópica como sistémica, pueden desencadenar este tipo de reacción, siempre y cuando su molécula o metabolitos sean capaces antigénicamente de desencadenar las respuestas iniciadoras de la sensibilización. La dermatitis por contacto es ejemplo de este tipo de reacción. Las sulfonamidas, los betalactámicos, los antiepilépticos y los AINE son los medicamentos que más se asocian con RAM mediadas por respuestas de hipersensibilidad tipo IV. (Romero et al, 2007).

#### **4.3 FARMACOVIGILANCIA EN AMERICA LATINA**

Desde mediados de los noventa la farmacovigilancia ha tomado un interesante impulso en la región de las Américas. Hasta la fecha un total de 17 países de América Latina participan en el programa del Centro de Monitorización de Uppsala. Mientras Canadá, Estados Unidos y algunos países de Europa se vincularon a la iniciativa del centro de monitorización

de medicamentos desde sus inicios (1968), la mayoría de los países latinoamericanos se vincularon en el transcurso de las últimas dos décadas. (INVIMA, 2008)

En Latinoamérica la implementación de programas de farmacovigilancia es relativamente reciente. En Argentina en los años 1970 a 1975 se formularon algunos programas de búsqueda de los efectos adversos, pero solo 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, concretado en septiembre de 1993, por Resolución Ministerial No. 706, siendo el país del área, que mayor desarrollo ha alcanzado en el programa a través del Departamento de Farmacovigilancia del ANMAT y el programa de la provincia Corrientes. (Gil, et al., 2008)

La evolución de los programas de farmacovigilancia es variada. Cuba cuenta con los mayores y más contundentes avances. La red cubana de farmacovigilancia se soporta en profesionales especializados en farmacoepidemiología, quienes reciben, analizan y filtran los reportes realizados por los reportantes primarios y los envían a la unidad provincial, donde son consolidados y enviados al Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF). Dicho centro realiza la retroalimentación con el centro de Uppsala desde 1994 y orienta las actividades en la materia. (INVIMA, 2008)

Brasil es vinculado como el país número 62 al programa de monitorización de Uppsala en el año 2001. En el 2006 contaba con nueve centros regionales y más de 29000 reportes, de los cuales el 27.2% son reacciones graves. Desde sus inicios, el ANVISA ha expedido cerca de 50 alertas nacionales y traducido 290 alertas internacionales. Para el fortalecimiento

del reporte se ha puesto en marcha un programa de farmacias notificadoras y uno de hospitales centinelas con la vinculación de 104 hospitales y 1655 farmacias, respectivamente. La evolución del programa brasileño ha permitido la realización de 8 investigaciones epidemiológicas formales. (INVIMA, 2008)

Uruguay con un incipiente desarrollo en el tema, ha realizado esfuerzos por establecer una regulación que motive y garantice al Ministerio de Salud impulsar la farmacovigilancia en su territorio en el marco de la política farmacéutica nacional. El centro de farmacovigilancia es operado por la Facultad de Medicina de la Universidad de Uruguay, el cual se inscribe en las actividades del Centro de Información de Medicamentos (CIEM). El centro desde 1997, ha recibido más de 1000 notificaciones, la mayoría de la ciudad de Montevideo. El 16.7% de los reportes se refieren a reacciones graves.

(INVIMA, 2008)

En Venezuela el programa comenzó a implementarse de una manera incipiente hace aproximadamente 22 años, en México, Chile y Argentina hace 20 años, en Bolivia y Brasil, por medio de la respectiva Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, en Costa Rica, con la Dirección de Registros y Controles, en Panamá a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) y los Centros Regionales o Institucionales de Farmacovigilancia (CRFV y CIFV). (Gil, et al., 2008)

En Guayana, Jamaica y Perú, la farmacovigilancia se realiza con base en la información pública por la OMS y la FDA. En Uruguay y Venezuela los ministerios de salud están refinando normas y programas para tal efecto. En México, Nicaragua y República Dominicana se practica la farmacovigilancia, si bien en los documentos consultados no se especifica su contenido. Existe

la obligación de comunicar los efectos adversos a medicamentos en Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Ecuador, Guyana, México, Nicaragua, Panamá, Perú, Venezuela y Colombia. (Gil, et al., 2008)

Desde el año 1987 se realizaron esfuerzos en el Perú para la implementación de la farmacovigilancia, pero es a partir de la creación de la ley general de salud No.26842 del año 1997 que establece en su artículo 74 que la autoridad de salud a nivel nacional recoge y evalúa la información sobre las reacciones adversas de los medicamentos que se comercializan en el país y adoptan las medidas para el resguardo de la salud de la población y que la dirección seccional de medicamentos, insumos y drogas del ministerio de salud asume estrategias y actividades orientadas al desarrollo del sistema nacional de farmacovigilancia. (Gil, et al., 2008)

Perú es el país latinoamericano con mayor porcentaje de notificación en el período del año 2010 al 2015 según el Centro de Monitorización de Uppsala. (Centro de Monitorización de Uppsala, 2015)

México inicio el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacciones de Adversas a Medicamentos en 1989, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia por la Secretaria de Salud (SSA) a través de la Dirección General de Control de insumos para la Salud. De la misma manera, se establecieron los aspectos relacionados con la implementación de Centros Institucionales y Estatales.

A partir de 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual recibe informes de detección de sospecha de RAM, vacunas y dispositivos médicos. La notificación es ahora obligatoria en todo

el territorio mexicano para las instituciones y profesionales de la salud, titulares del registro sanitario y comercialización de medicamentos y productos herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios de medicamentos. (Gil, et al., 2008)

México es el segundo país latinoamericano con mayor número de notificaciones reportadas a Uppsala. (Centro de Monitorización de Uppsala, 2015)

#### **4.4 SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA**

En España existe un sistema de farmacovigilancia para facilitar la recogida de información sobre los efectos adversos que pueden ocasionar los medicamentos. Este sistema denominado Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H), tiene como objetivo principal reunir los casos de sospecha de RAM, que identifican los profesionales sanitarios o los ciudadanos. En cada Comunidad Autónoma existe un centro de farmacovigilancia, encargado de evaluar y registrar en una base de datos común, denominada FEDRA, estos efectos adversos que se sospecha pueden ser debidos al medicamento. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios actúa de coordinador del SEFV-H a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016)

##### **4.4.1 Estructura del sistema español de farmacovigilancia**

El SEFV-H está integrado por 17 centros autonómicos de farmacovigilancia y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Los centros autonómicos de farmacovigilancia son unidades especializadas en farmacovigilancia que se ubican de forma heterogénea a decisión de cada Comunidad Autónoma, en unos casos se localizan en servicios clínicos de hospitales, otros en departamentos universitarios, y en otros casos como unidades técnicas en las Consejerías o Departamentos de Sanidad de la Comunidad Autónoma. Cada centro dispone de conexión electrónica, vía web, a FEDRA, la base de datos del SEFV-H, en dónde se reúnen todos los casos de sospechas de RAM que reciben los centros desde su ámbito geográfico. En diciembre de 2012 superaban los 200.000 registros de casos distintos de sospechas de RAM.

Los Centros de Farmacovigilancia analizan esta información para determinar si aparecen nuevas señales, es decir, posibles riesgos no conocidos anteriormente o cambios en la gravedad o frecuencia de riesgos ya conocidos. Los trabajos propios del SEFV-H se coordinan en un foro de discusión que es el Comité Técnico del SEFV-H, mediante el cual la AEMPS recibe las nuevas señales en farmacovigilancia que los centros identifican, siendo misión de la AEMPS determinar si es necesario modificar las condiciones de autorización del medicamento en base a esta información. Cuando en base a esta información se hace necesario volver a evaluar la relación entre los riesgos y los beneficios del medicamento, la AEMPS cuenta con el asesoramiento del Comité de Seguridad de Medicamentos de uso Humano (CSMH). (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016)

#### 4.5 FARMACOVIGILANCIA EN GUATEMALA

En 1988 el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social hace el primer intento de farmacovigilancia en el país, siendo hasta 1998 cuando el Ministerio de Salud y Asistencia Social organiza la Comisión Nacional de Farmacovigilancia para vigilar los medicamentos adquiridos por contrato abierto.

En 1999 se crea el Programa Nacional de Farmacovigilancia sustentando legalmente por el acuerdo gubernativo 712-99, Título V y se señala al programa como el ente integrador que los servicios públicos y privados de salud realizan para recoger y elaborar la información sobre eficacia y efectividad clínica; reacciones adversas, conveniencia y seguridad de los medicamentos. En dicho programa están obligados a participar médicos, odontólogos, veterinarios, farmacéuticos, enfermeras y demás personal sanitario. La estructura organizativa del programa se basa en la normativa 19-2009.

En el año de 2001 Guatemala forma parte de la Red Latinoamericana de Farmacovigilancia y en el 2002 es aceptado como el país número 69 del Programa de Monitoreo de Medicamentos de la OMS (Uppsala). (Gaitán &Cerna 2009).

A continuación se mencionan algunas investigaciones realizadas sobre farmacovigilancia en Guatemala:

- En el año 2013 Méndez, S. realizó un estudio titulado “Farmacovigilancia en pacientes que inician terapia antirretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt”. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Tesis de Graduación Químico Farmacéutico, que tuvo como objetivo identificar las reacciones adversas en pacientes que iniciaban terapia antiretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, donde se

observó que el 88.3% de los pacientes presentaron reacciones adversas. (Méndez, 2013)

- En el año 2012 Aroche, G. realizó un estudio titulado “Programa de Farmacovigilancia en la Unidad de Hemato-Oncología de Adultos, del Departamento de Medicina Interna, dirigido a Pacientes Hospitalizados con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) del Hospital Roosevelt”. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, que tuvo como objetivo principal el detectar las reacciones adversas en los pacientes y donde se concluyó la importancia de programas de farmacovigilancia para otras patologías y su actualización. (Aroche, 2012)
- En el año 2009, Gaitán E. y Cerna L. llevaron a cabo el estudio titulado “Implementación del Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Consulta Farmacoterapéutica y Toxicológica –SECOTT- en el Hospital Roosevelt”. Universidad de Granada –España. OFIL Guatemala. Tesis de graduación, Maestría en Atención Farmacéutica. Los objetivos de este estudio fueron la implementación del Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica del Hospital Roosevelt, fortalecer el equipo de farmacovigilancia en Guatemala y contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos. Se concluye que se logró su implementación. (Gaitán & Cerna, 2009)
- En el año 2008, Del Valle, B. realizó un estudio titulado “Farmacovigilancia del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en pacientes del Hospital Roosevelt” (Estudio Retrospectivo 2004-2007). Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Tesis de Graduación Químico Farmacéutico, su objetivo principal fue la detección de las reacciones adversas de los pacientes con Chagas en Guatemala que

utilizaban nifurtimox y benznidazol como terapia. Se concluyó que los pacientes con nifurtimox presentaron mayores reacciones adversas que el benznidazol. (Del Valle, 2008)

- En el año 2004, Velásquez, I. realizó un estudio titulado “Implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional “Juan de Dios Rodas” de Sololá” Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Tesis de Graduación Químico Farmacéutico, el cual tuvo como objetivo contribuir a la implementación de un programa de farmacovigilancia en el Hospital Nacional “Juan de Dios Rodas” de Sololá. Concluyéndose que debido a que el personal médico no es permanente, el reporte de la hoja amarilla es dificultoso, así como la continuidad del programa. (Velásquez, 2004).

#### **4.6 FARMACOVIGILANCIA DE ANTIMICROBIANOS**

Desde los años setenta los antimicrobianos han cobrado gran importancia para el tratamiento de infecciones, reduciendo la mortalidad de este tipo de patología de un 60% a 5%. Sin embargo conjuntamente con sus efectos terapéuticos se han reportado reacciones adversas con su uso. (Regalado, 2013)

Un estudio especializado en reacciones adversas reveló que aproximadamente el 33% de las reacciones adversas reportadas en los centros hospitalarios, se debe al uso de los antimicrobianos. (Fernández et al., 2008)

Un meta-análisis de 22 estudios reveló que los antimicrobianos están citados en 15 estudios como los fármacos con mayor aporte de reacciones adversas. (Fernández et al., 2008)

A continuación se describen las principales reacciones adversas de los antimicrobianos utilizados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) clasificados por familia:

#### **4.6.1 ANTIBIOTICOS**

##### **4.6.1.1 Sulfonamidas**

Los efectos adversos a las sulfonamidas son numerosos y variados, y alcanzan un 5% como promedio.

Alteraciones urinarias: Aunque el riesgo de cristaluria fue relativamente alto con las más antiguas y menos solubles sulfonamidas, su incidencia es muy baja con los compuestos más solubles. Esta aumenta en los pacientes deshidratados, por lo cual se recomienda un aporte de líquidos abundantes durante su uso, también puede indicarse alcalinizar ligeramente la orina, con lo cual aumenta significativamente la solubilidad de las mismas.

Alteraciones de la hematopoyesis: Se han descrito anemia hemolítica aguda, en ocasiones relacionadas con sensibilización y en otras con deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Se puede presentar anemia aplásica. La supresión medular completa es excepcional.

Reacciones de hipersensibilidad: pueden presentarse todo tipo de rash (morbiliforme, escarlatiniforme, urticariano, erisipeloide, penfigoide y petequiral). Eritema nudoso, dermatitis exfoliativa, y fotosensibilidad. Pueden presentarse simultáneamente fiebre, malestar y prurito. La frecuencia de manifestaciones alérgicas, oscila en un 2%. Puede presentarse fiebre medicamentosa en el 3% de los pacientes. Las sulfonamidas no deben administrarse a mujeres embarazadas, estas drogas atraviesan la placenta y se secretan con la leche materna. (Volfredo & Camacho, s.f)

#### 4.6.1.2 Penicilinas

Las penicilinas son notoriamente atóxicas. La mayor parte de los efectos adversos graves se deben a hipersensibilidad. Todas las penicilinas tienen sensibilidad cruzada con otros betalactámicos. Los determinantes antigénicos son productos de degradación de las penicilinas, en particular el ácido peniciloico, y productos de hidrólisis alcalina unidos a proteínas del hospedador. Un antecedente de reacción a una penicilina no es confiable, del 5 a 8% de las personas declaran tal antecedente, en tanto sólo un pequeño número tendrá la reacción alérgica cuando recibe el antibiótico. Menos de 1% de las personas que antes recibieron penicilina sin incidentes tendrá una reacción alérgica cuando se administra nuevamente. Por el riesgo de anafilaxia, debe administrarse la penicilina con precaución o usarse un fármaco sustituto si la persona tiene antecedente de alergia a la penicilina. La incidencia de reacciones alérgicas en niños pequeños es mínima.

Las reacciones alérgicas incluyen choque anafiláctico (0.05%); las reacciones del tipo de enfermedad del suero (poco frecuentes) y diversos exantemas. Pueden ocurrir lesiones orales, fiebre, nefritis intersticial, así como vasculitis. La mayoría de los pacientes alérgicos a la penicilina se pueden tratar con fármacos alternativos. Sin embargo, de ser necesario se puede hacer la desensibilización con dosis gradualmente crecientes de penicilina.

En pacientes con insuficiencia renal la penicilina a dosis altas puede causar convulsiones. La nafcilina se vincula con neutropenia y la oxacilina puede causar hepatitis. Las grandes dosis de penicilina administradas por vía oral pueden causar molestias gastrointestinales, en particular náusea, vómito y diarrea. La ampicilina se ha vinculado con colitis pseudomembranosa. Pueden ocurrir infecciones secundarias, como candidiasis vaginal. La ampicilina y la amoxicilina causan exantemas que no son de naturaleza alérgica. Con frecuencia se presentan cuando se prescriben

aminopenicilinas de manera inapropiada para una infección viral. (Katzung, 2009)

#### **4.6.1.3 Cefalosporinas**

Las reacciones de hipersensibilidad, son el efecto más común reportado con el uso de cefalosporinas. Los estudios inmunológicos han demostrado sensibilidad cruzada con al menos 20% de los pacientes alérgicos a la penicilina. Rash, urticaria, eosinofilia, y verdaderas reacciones anafilácticas se han presentado con su uso.

Las cefalosporinas, principalmente las de primera generación, son nefrotóxicas, pero en mucho menor grado que aminoglucósidos o polimixina.

Se presentan diarreas, con el uso de cefalosporinas cuya depuración hepática es importante. Se presenta pseudocoliclitiasis sintomática en el 9% de los casos. (Volfredo & Camacho, s.f)

#### **4.6.1.4 Aminoglucósidos**

Todos los aminoglucósidos son ototóxicos y nefrotóxicos. La ototoxicidad y nefrotoxicidad son más probables cuando el tratamiento se continúa durante más de cinco días a dosis mayores, en individuos de edad avanzada y en el contexto de la insuficiencia renal. Su uso concomitante con diuréticos de asa u otros agentes antimicrobianos nefrotóxicos puede potenciar la nefrotoxicidad y debe evitarse en lo posible.

La ototoxicidad se puede manifestar como daño auditivo que produce acúfenos y pérdida de la audición de alta frecuencia inicialmente, o como daño vestibular, demostrado por la presencia de vértigo, ataxia y pérdida del equilibrio. La nefrotoxicidad causa concentraciones crecientes de creatinina sérica o disminución de su eliminación, aunque el índice más temprano es un aumento de la concentración constante de aminoglucósidos séricos. La neomicina, kanamicina y amikacina son los agentes más

ototóxicos. La estreptomina y la gentamicina son los más tóxicos para el vestíbulo. La neomicina, tobramicina y gentamicina son los más nefrotóxicos.

A dosis muy altas, los aminoglucósidos pueden producir bloqueo neuromuscular que causa parálisis respiratoria. Rara vez ocurre hipersensibilidad. (Katzung, 2009)

#### **4.6.1.5 Quinolonas**

Los efectos más frecuentes son náusea, vómito y diarrea. En ocasiones ocurre cefaleas, mareo, insomnio, exantema o anomalías de las pruebas de función hepática. Se ha comunicado fotosensibilidad, puede ocurrir prolongación del intervalo QT, con levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, que deben evitarse o administrarse con precaución en pacientes con prolongación conocida de los intervalos QT o hipopotasemia no corregida; en aquellos que reciben agentes antiarrítmicos de clase IA (quinidina o procainamida) o de III (amiodarona); así como en quienes reciben otros fármacos que se sabe aumentan el intervalo QT (eritromicina, antidepresivos tricíclicos).

Las fluoroquinolonas pueden dañar el cartílago de crecimiento y causar artropatía. Así, estos fármacos no se recomiendan de manera sistemática para pacientes menores de 18 años de edad. Sin embargo, la artropatía es reversible y hay un consenso cada vez mayor de que las fluoroquinolonas se pueden usar en algunos casos en los niños. La tendinitis, una rara complicación que se ha comunicado en adultos, es potencialmente más grave por el riesgo para la tendinitis incluyen edad avanzada, insuficiencia renal y uso concomitante de esteroides. Deben evitarse las fluoroquinolonas durante el embarazo en ausencia de datos específicos que documenten su seguridad. (Katzung, 2009)

#### **4.6.1.6 Monobactámicos (Aztreonam)**

Rash, vómitos y diarreas son las reacciones más frecuentes, puede presentar en menos del 1% de los casos reacción cruzada con la penicilina. Las cadenas laterales del aztreonam son idénticas a las cadenas laterales de la ceftazidima, en este caso particular la posibilidad de alergia cruzada es muy grande. (Katzung, 2009)

#### **4.6.1.7 Carbapenémicos**

Los efectos adversos más frecuentes de los carbapenémicos, que tienden a ser más comunes con imipenem, son náusea, vómito, diarrea, exantemas y reacciones en los sitios de administración en solución. Las concentraciones excesivas de imipenem en pacientes con insuficiencia renal pueden causar convulsiones. Meropenem, doripenem y ertapenem tienen muchos menos probabilidad de causar convulsiones que el imipenem. Los pacientes alérgicos a la penicilina también pueden ser alérgicos a carbapenémicos. (Katzung, 2009)

#### **4.6.1.8 Antibióticos glicopetídicos**

##### **4.6.1.8.1 Vancomicina**

Se encuentran reacciones adversas en casi 10% de los casos y en su mayor parte son menores. La vancomicina es irritante para los tejidos y produce flebitis en el sitio de inyección. Pueden ocurrir escalofríos y fiebre. La ototoxicidad y nefrotoxicidad son raras con los preparados actuales. Sin embargo, la administración junto con otro fármaco ototóxico o nefrotóxico, aumenta el riesgo de dicha toxicidad. Se puede disminuir al mínimo la ototoxicidad por el mantenimiento de concentraciones séricas máximas por debajo de 60 mcg/mL. Entre las reacciones adversas más frecuentes está el llamado síndrome de hombre rojo o cuello rojo, rubor relacionado con la administración del fármaco en solución producido por la liberación

de histamina. Se pueden prevenir en parte al prolongar el período de administración de 1 a 2 horas. (Katzung, 2009)

#### **4.6.1.9 Tetraciclinas**

La náusea, vómito y diarrea son los motivos más frecuentes de interrupción de las tetraciclinas. Las tetraciclinas modifican la flora normal con supresión de los microorganismos coliformes susceptibles y sobrecrecimiento de especies de *Pseudomonas*, *Proteus*, *Estafilococos*, coliformes resistentes, especies de *Clostridium* y *Candida*. Esto puede causar alteraciones funcionales intestinales, prurito anal, candidiasis vaginal u oral o enterocolitis con choque y la muerte.

Las tetraciclinas se unen con facilidad al calcio depositado en el hueso de reciente formación o a los dientes en niños pequeños. Cuando se administran durante el embarazo pueden depositarse en dientes fetales y causar fluorescencia, cambios de color y displasia del esmalte; también se puede depositar en el hueso, donde causa deformidad o inhibición del crecimiento. Por tales efectos, en general se evitan durante el embarazo. Si se administran estos fármacos durante periodos prolongados a niños menores de 8 años pueden ocurrir resultados similares.

Las tetraciclinas pueden alterar la función hepática, en especial durante el embarazo, en pacientes con insuficiencia hepática previa y cuando se administran en dosis altas por vía intravenosa. Se ha comunicado necrosis hepática con dosis diarias de 4 g o más por vía intravenosa.

Se han atribuido la acidosis tubular renal y otras lesiones del riñón que producen retención de nitrógeno a la administración de preparados de tetraciclina caducos. Las tetraciclinas que se administran junto con diuréticos pueden producir retención de nitrógeno. Aquellas diferentes a la doxiciclina se pueden acumular hasta concentraciones tóxicas en pacientes

con alteración de la función renal. La inyección intravenosa puede causar trombosis venosa. (Katzung, 2009)

## **4.6.2 ANTIMICOTICOS**

### **4.6.2.1 Anfotericina B**

Las reacciones relacionadas con la administración en solución son casi universales e incluyen fiebre, escalofríos, espasmos musculares, vómito, cefalea e hipotensión. Se pueden aliviar disminuyendo la velocidad de administración de la solución y dosis diaria. Puede ser útil la medicación previa con antipiréticos, antihistamínicos, meperidina o corticosteroides. Cuando se inicia el tratamiento, muchos médicos administran una dosis de prueba de 1 mg por vía intravenosa para valorar la intensidad de la reacción. Esto puede servir como guía para un esquema de dosis inicial y la estrategia de medicación antes de la administración.

El daño renal es la reacción tóxica más significativa. Ocurre en casi todos los pacientes tratados con dosis de anfotericina importantes en clínica. El grado de azoemia es variable y a menudo se estabiliza durante el tratamiento, pero puede ser suficientemente grave para requerir diálisis. Un componente reversible se vincula con la disminución de la perfusión renal y representa una forma de insuficiencia renal prerrenal. Ocurre un componente irreversible por lesión tubular y disfunción renal subsiguiente. La forma irreversible de nefrotoxicidad por la anfotericina suele presentarse en el contexto de la administración prolongada. La toxicidad renal por lo general se manifiesta como acidosis tubular renal y pérdida importante de potasio y magnesio. Hay algunos datos de que el componente prerrenal puede atenuarse con una carga de sodio y es práctica común administrar solución salina fisiológica junto con la dosis diaria de anfotericina B. En ocasiones se observan anomalías en pruebas

de la función hepática así como un grado variable de anemia por disminución de la producción de eritropoyetina por las células tubulares renales dañadas. (Katzung, 2009)

#### **4.6.2.2 Compuestos azólicos**

Los compuestos azólicos son relativamente atóxicos. La reacción adversa más frecuente es de afección gastrointestinal relativamente menor. Se ha comunicado que todos los compuestos azólicos causan anomalías en las enzimas hepáticas y, muy rara vez, hepatitis clínica.

(Katzung, 2009)

#### **4.6.2.3 Equinocandinas**

Son bien toleradas, con algunos efectos secundarios gastrointestinales menores y rubor, que se comunican infrecuentemente. Se ha observado aumento de las enzimas hepáticas en varios pacientes que reciben caspofungina junto con ciclosporina y debe evitarse esa combinación. La anidulafungina no parece tener interacciones significativas, pero quizá ocurra liberación de histamina durante su administración en solución intravenosa.

(Katzung, 2009)

### **4.6.3 ANTIVIRICOS**

#### **4.6.3.1 Aciclovir**

El Aciclovir en general es bien tolerado. En ocasiones se ha comunicado náusea, diarrea y cefalea. La inyección intravenosa en solución puede vincularse con efectos tóxicos reversibles de tipo renal o neurológicos. Sin embargo, son poco frecuentes con la hidratación adecuada y evitando las velocidades rápidas de

inyección. El uso de agentes nefrotóxicos puede aumentar el potencial de nefrotoxicidad.

(Katzung, 2009)

#### **4.6.3.2 Ganciclovir**

El efecto más frecuente después de su administración es la mielosupresión. También puede causar náusea, diarrea, fiebre, exantema, cefalea, insomnio y neuropatía periférica. Los efectos secundarios en el sistema nervioso central (confusión, convulsiones, trastornos psiquiátricos) y la hepatotoxicidad han sido motivo de reportes aislados. (Katzung, 2009)

#### 4. JUSTIFICACIÓN

El cáncer se manifiesta especialmente en la infancia, por lo que su diagnóstico y tratamiento temprano es de suma importancia debido a que la enfermedad se extiende con mayor rapidez en los organismos de dichos pacientes. En Guatemala doce de cada cien mil niños sufren de cáncer y el 45% de casos corresponden a leucemia. Actualmente se han desarrollado protocolos a nivel internacional para el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer infantil, lo que ha permitido que 7 de cada 10 niños con cáncer puedan ser curados.

Los medicamentos utilizados en los protocolos de tratamiento actúan por diversos mecanismos de acción que afectan tanto a las células cancerosas como a las células cuerpo humano (crecimiento rápido), generando en la mayor parte de los casos el desarrollo de reacciones adversas. El sistema inmunitario es el que mayormente se ve comprometido tras los ciclos de quimioterapia, haciendo a los pacientes muy susceptibles a presentar infecciones bacterianas, micóticas y virales. Debido a esta susceptibilidad los medicamentos antimicrobianos intravenosos juegan un papel importante para la profilaxis y el tratamiento de infecciones en la UNOP. Los medicamentos antimicrobianos intravenosos son los de mayor uso en el hospital y en combinación con los esquemas de tratamiento de los pacientes oncológicos, pueden generar reacciones adversas importantes de identificar, evaluar y registrar.

Actualmente la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) no cuenta con un sistema de farmacovigilancia donde se pueda llevar cabo el registro y estudio de las reacciones adversas de los pacientes oncológicos pediátricos.

Por lo anteriormente mencionado se consideró realizar la implementación de un sistema de farmacovigilancia en al UNOP comenzando por el grupo de los antimicrobianos intravenosos, siendo de suma relevancia e importancia, ya que generó las bases para el registro y reporte de las reacciones adversas, y que en un futuro permitirá la farmacovigilancia de todos los medicamentos en la unidad.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo General

5.1.1 Identificar las reacciones adversas relacionadas con el uso de antimicrobianos intravenosos en pacientes de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica.

### 5.2 Objetivos Específicos

5.2.1 Identificar, registrar y reportar las reacciones adversas a los antimicrobianos intravenosos utilizados para la profilaxis y tratamiento de infecciones.

5.2.2. Evaluar la causalidad de las reacciones adversas por medio del algoritmo de Karch y Lasagna modificado por el sistema español, utilizado por el Ministerio de Salud y Asistencia Social.

5.2.3. Reportar las reacciones adversas frecuentes al Sub-comité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt.

5.2.4. Evaluar la gravedad de las reacciones adversas por medio de la escala de gravedad propuesta por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA)

## 6. HIPOTESIS

Por ser un estudio descriptivo no posee hipótesis.

## **7. MATERIALES Y METODOS**

### **7.1 UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes oncológicos pediátricos con tratamiento antimicrobiano intravenoso de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP).

### **7.2 MUESTRA**

Pacientes oncológicos pediátricos con tratamiento antimicrobiano intravenoso durante un período de dos meses del año 2016 y un mes del año 2017.

### **7.3 MATERIALES**

#### **7.3.1 Recurso Humano**

- ✓ Investigador: Br.Dan Alí Rubio Porras
- ✓ Asesora: M.Sc. Irma Celendi Martínez
- ✓ Revisora: M.Sc. María Alejandra Ruíz

#### **7.3.2 Recursos Materiales y Equipo**

- ✓ Papelería
- ✓ Útiles de escritorio
- ✓ Computadora portátil
- ✓ Impresora y tinta
- ✓ Ficha recolección de datos
- ✓ Boleta amarilla (notificación espontánea)

### **7.4 METODOLOGIA**

Estudio del tipo descriptivo (no probabilístico) orientado a pacientes que utilizaron antimicrobianos intravenosos en un período de dos meses del año 2016 y un mes del año 2017.

**Procedimiento:**

- ✓ Revisión bibliográfica relacionada con el tema de investigación.
- ✓ La realización del estudio se llevó a cabo en varios pasos:
  - Recolección de datos basales.
  - Capacitación al personal paramédico para la notificación de las reacciones adversas.
  - Identificación y monitoreo de las reacciones adversas a los medicamentos.
  - Llenado de la ficha de recolección de datos para el registro y evaluación posterior de las RAM.
  - Evaluación de la causalidad por medio del algoritmo de Karch y Lasagna modificado por el sistema español y utilizado por el Ministerio de salud y Asistencia social y evaluación de la gravedad según la clasificación FDA.
  - Llenado de notificación espontánea y remisión al Sub-comité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt.

**7.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

- ✓ **Tipo de investigación:** Descriptiva
- ✓ **Análisis Estadístico:**

Las reacciones adversas registradas fueron sometidas a evaluación de la causalidad por medio del algoritmo de Karch y Lasagna modificado por el sistema español y utilizado por el Ministerio de Salud y Asistencia Social.

Se organizaron los datos en base a frecuencias relativas y absolutas en tablas y gráficas.

## 8. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos en un estudio descriptivo en pacientes de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) organizado en tablas y gráficas con los datos obtenidos correspondientes al mes de Noviembre y Diciembre de 2016 y Enero de 2017.

En la **Tabla No.1** se presenta el grupo de fármacos antimicrobianos intravenosos de uso controlado (requiere autorización de un médico infectólogo para su prescripción) en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, siendo un total de 9 medicamentos.

**Tabla No. 1** Antimicrobianos intravenosos controlados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica UNOP.

<b>No. Antimicrobiano de uso controlado</b>	
<b>1</b>	Anidulafungina
<b>2</b>	Caspofungina
<b>3</b>	Ertapenem
<b>4</b>	Linezolid
<b>5</b>	Meropenem
<b>6</b>	Polimixina B
<b>7</b>	Tigeciclina
<b>8</b>	Vancomicina
<b>9</b>	Voriconazol

Fuente: Departamento de control de infecciones, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP)

En la **Tabla No.2** se presentan los resultados obtenidos sobre el promedio de antimicrobianos administrados a los pacientes incluidos en el estudio. El número total de pacientes con indicación de antimicrobianos es de 166, donde los pacientes con indicación de antimicrobianos no controlados son el grupo mayoritario (86%). En total se prescribieron 541 antimicrobianos y donde los no controlados fueron los mayormente prescritos (62%). El promedio utilizado por cada tipo de antimicrobiano fue de 2.

**Tabla No.2 Uso y Prescripción de antimicrobianos.**

Tipo antimicrobiano	Total de Pacientes con indicación de antimicrobianos	Total de pacientes por tipo de prescripción	Frecuencia (%)	Total de prescripciones de antimicrobianos	Total de prescripciones por tipo de antimicrobiano	Frecuencia (%)	Promedio por paciente
<b>Controlado</b>	166	115	69	541	208	38	2
<b>No controlado</b>		142	86		333	62	2

Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

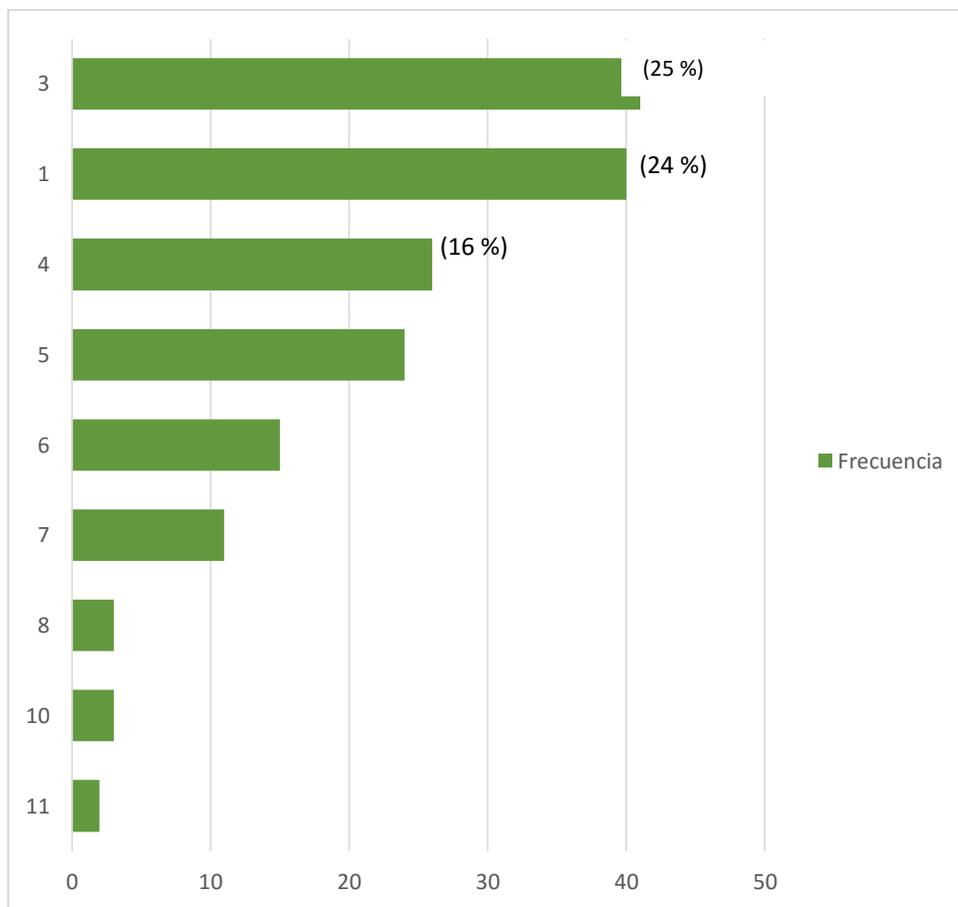
En la **Tabla No.3** y **Gráfica No.1** se puede observar los resultados sobre el número de prescripciones de los fármacos antimicrobianos intravenosos por pacientes, donde se puede observar que la tercera parte de los mismos (25%) tiene prescrito por lo menos dos medicamentos, seguido de los pacientes con tres prescripciones (24%).

**Tabla No.3 Número de prescripciones de antimicrobianos por paciente.**

<b>Total de prescripciones por paciente</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>2</b>	41	25
<b>3</b>	40	24
<b>1</b>	26	16
<b>4</b>	24	14
<b>5</b>	15	9
<b>6</b>	11	7
<b>7</b>	3	2
<b>8</b>	3	2
<b>10</b>	2	1
<b>11</b>	1	1
<b>Total</b>	166	100

Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

**Gráfica No. 1** Número de prescripciones de Antimicrobianos por paciente.



Fuente: Departamento de control de infecciones, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP)

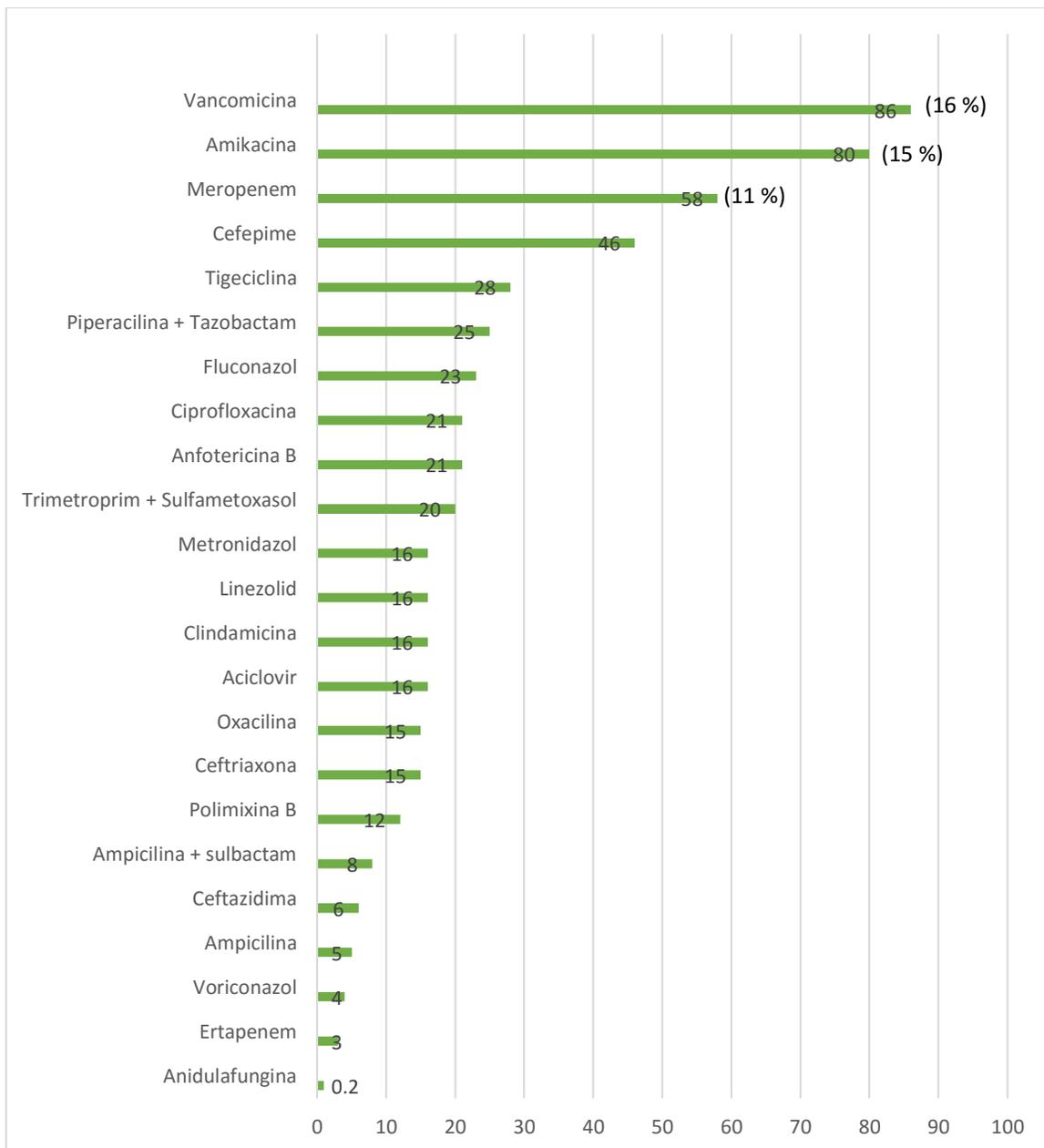
Respecto a la frecuencia de los antimicrobianos (Ver **tabla No.4 y Gráfica No.2**) utilizados, se encontró que la Vancomicina fue uno de medicamentos más utilizados (16%) seguido de la amikacina (15%). En total se utilizaron 23 diferentes tipos de antimicrobianos sumando un total de 541 prescripciones.

**Tabla No.4 Frecuencia de Antimicrobianos utilizados**

Medicamentos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Vancomicina	86	16
Amikacina	80	15
Meropenem	58	11
Cefepime	46	9
Tigeciclina	28	5
Piperacilina + Tazobactam	25	5
Fluconazol	23	4
Anfotericina B	21	4
Ciprofloxacina	21	4
Trimetoprim + Sulfametoxazol	20	4
Aciclovir	16	3
Clindamicina	16	3
Linezolid	16	3
Metronidazol	16	3
Ceftriaxona	15	3
Oxacilina	15	3
Polimixina B	12	2
Ampicilina + sulbactam	8	1
Ceftazidima	6	1
Ampicilina	5	1
Voriconazol	4	1
Ertapenem	3	1
Anidulafungina	1	0.2
Total	541	100

Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

## Gráfica No.2 Frecuencia de uso de los medicamentos antimicrobianos.



Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

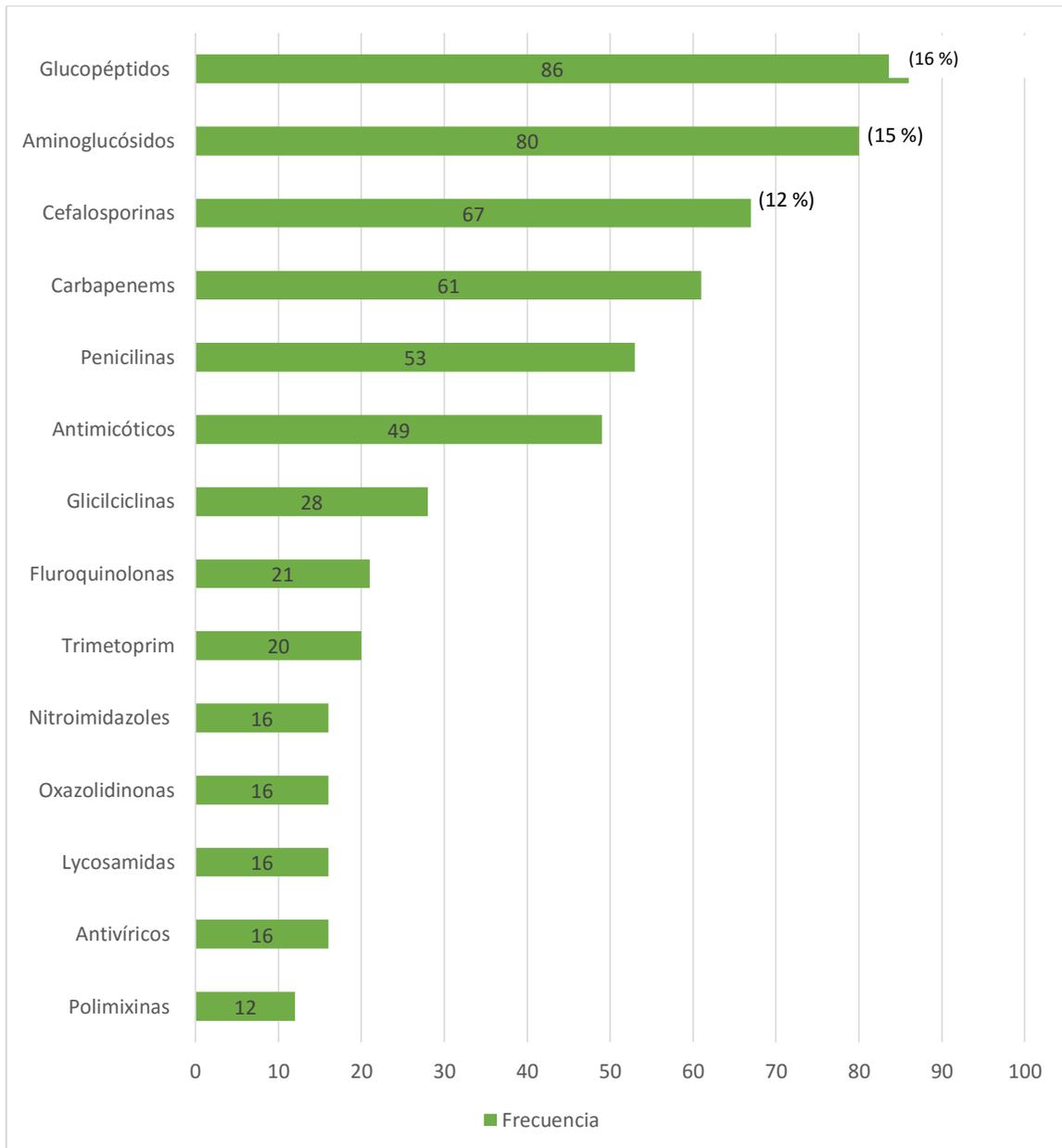
En la **Tabla No.5** y **Gráfica No.3** se presentan los datos con los grupo de antimicrobianos utilizados según su clasificación farmacológica (14 grupos), de las cuales se destaca el uso de los glucopéptidos (16%) y aminoglucósidos (15%).

**Tabla No.5 Frecuencia de uso de los antimicrobianos por grupo de clasificación.**

<b>Grupo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Medicamentos</b>		
<b>Glucopéptidos</b>	86	16
<b>Aminoglucósidos</b>	80	15
<b>Cefalosporinas</b>	67	12
<b>Carbapenems</b>	61	11
<b>Penicilinas</b>	53	10
<b>Antimicóticos</b>	49	9
<b>Gliciliclinas</b>	28	5
<b>Fluroquinolonas</b>	21	4
<b>Trimetoprim</b>	20	4
<b>Antivíricos</b>	16	3
<b>Lycosamidas</b>	16	3
<b>Oxazolidinonas</b>	16	3
<b>Nitroimidazoles</b>	16	3
<b>Polimixinas</b>	12	2
<b>Total</b>	541	100

Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

**Gráfica No. 3 Frecuencia de uso de los antimicrobianos por grupo de clasificación.**



Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

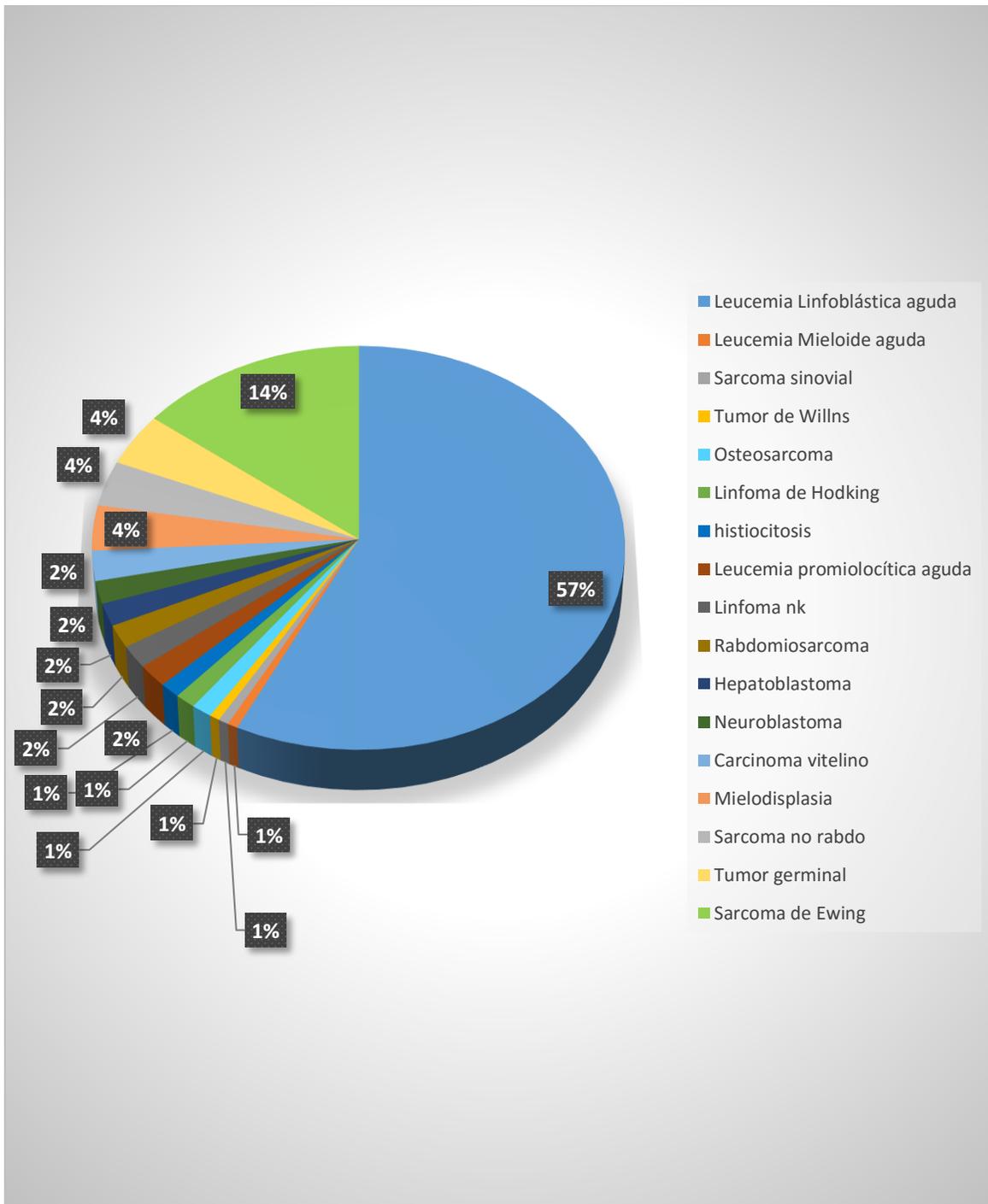
De un total de 166 pacientes (ver **Tabla No.6** y **Gráfica No.4**) se encontró que los diagnósticos de base fueron las leucemias, correspondiendo en un 57% a leucemia linfoblástica aguda y en un 14% a leucemia mieloide aguda.

**Tabla No.6 Frecuencia de diagnósticos base.**

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Leucemia Linfoblástica Aguda</b>	95	57
<b>Leucemia Mieloide Aguda</b>	24	14
<b>Osteosarcoma</b>	7	4
<b>Tumor de Willms</b>	6	4
<b>Linfoma de Hodking</b>	6	4
<b>Tumor germinal</b>	4	2
<b>Histiocitosis</b>	3	2
<b>Leucemia promielocítica aguda</b>	3	2
<b>Rabdomiosarcoma</b>	3	2
<b>Mielodisplasia</b>	3	2
<b>Sarcoma no rabdo</b>	3	2
<b>Sarcoma Sinovial</b>	2	1
<b>Neuroblastoma</b>	2	1
<b>Sarcoma de Ewing</b>	2	1
<b>Linfoma NK</b>	1	1
<b>Hepatoblastoma</b>	1	1
<b>Carcinoma vitelino</b>	1	1
Total	166	100.00

Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

**Gráfica No.4 Frecuencia de diagnósticos base.**



Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

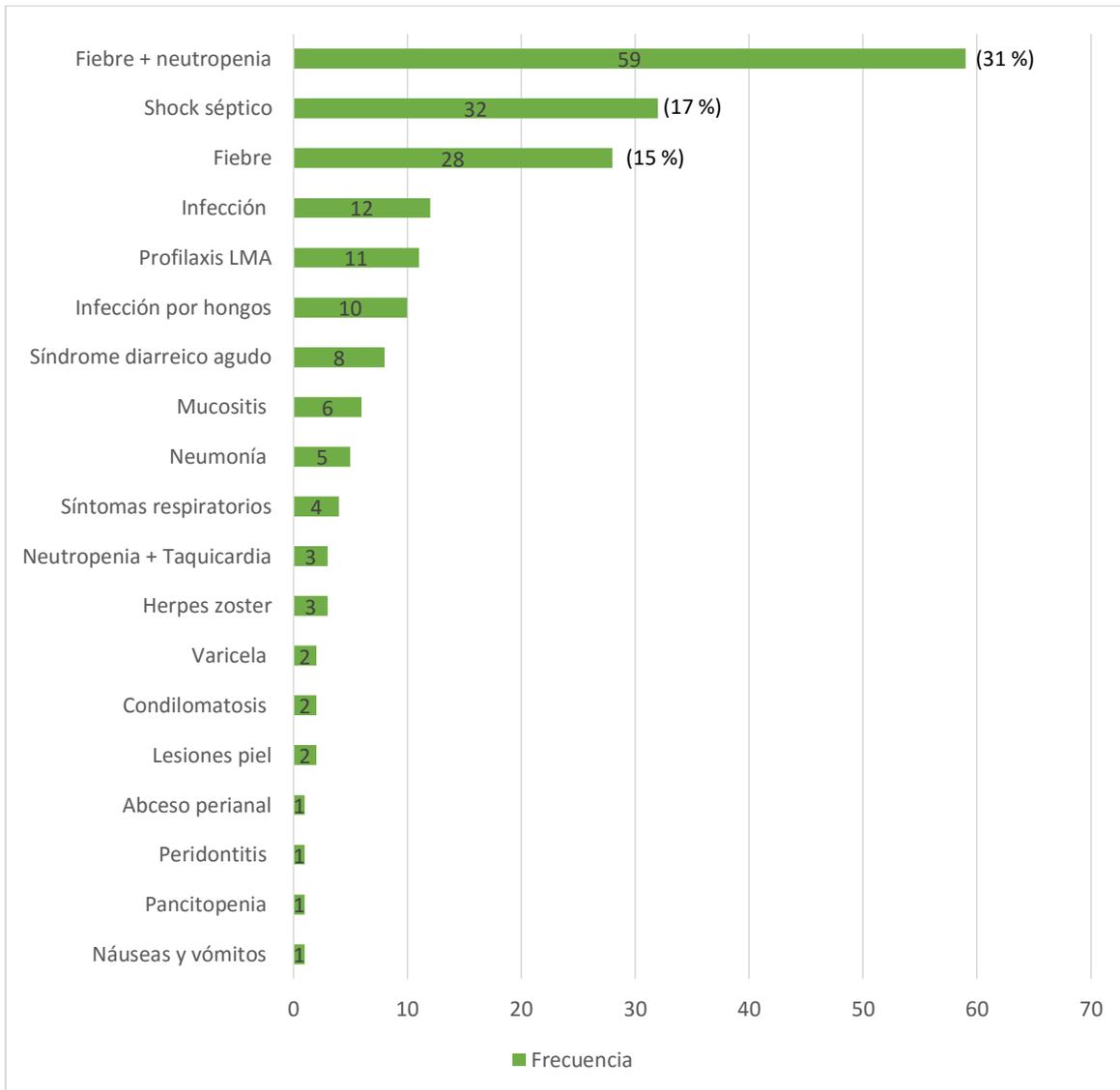
Con respecto a las indicaciones de uso de los agentes antimicrobianos (ver **Tabla No.7** y **Gráfica No.5**), se presentó con mayor frecuencia la fiebre y neutropenia, correspondiendo a un 31% de un total de 191 indicaciones.

**Tabla No. 7 Frecuencia en Indicación de antimicrobianos.**

<b>Indicación</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Fiebre + neutropenia</b>	59	31
<b>Shock séptico</b>	32	17
<b>Fiebre</b>	28	15
<b>Infección</b>	12	6
<b>Profilaxis LMA</b>	11	6
<b>Infección por hongos</b>	10	5
<b>Síndrome diarreico agudo</b>	8	4
<b>Mucositis</b>	6	3
<b>Neumonía</b>	5	3
<b>Síntomas respiratorios</b>	4	2
<b>Herpes zoster</b>	3	2
<b>Neutropenia + Taquicardia</b>	3	2
<b>Lesiones en piel</b>	2	1
<b>Condilomatosis</b>	2	1
<b>Varicela</b>	2	1
<b>Náuseas y vómitos</b>	1	1
<b>Pancitopenia</b>	1	1
<b>Peridontitis</b>	1	1
<b>Abceso perianal</b>	1	1
<b>Total</b>	191	100

Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

**Gráfica No.5 Frecuencia en Indicación de antimicrobianos.**



Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

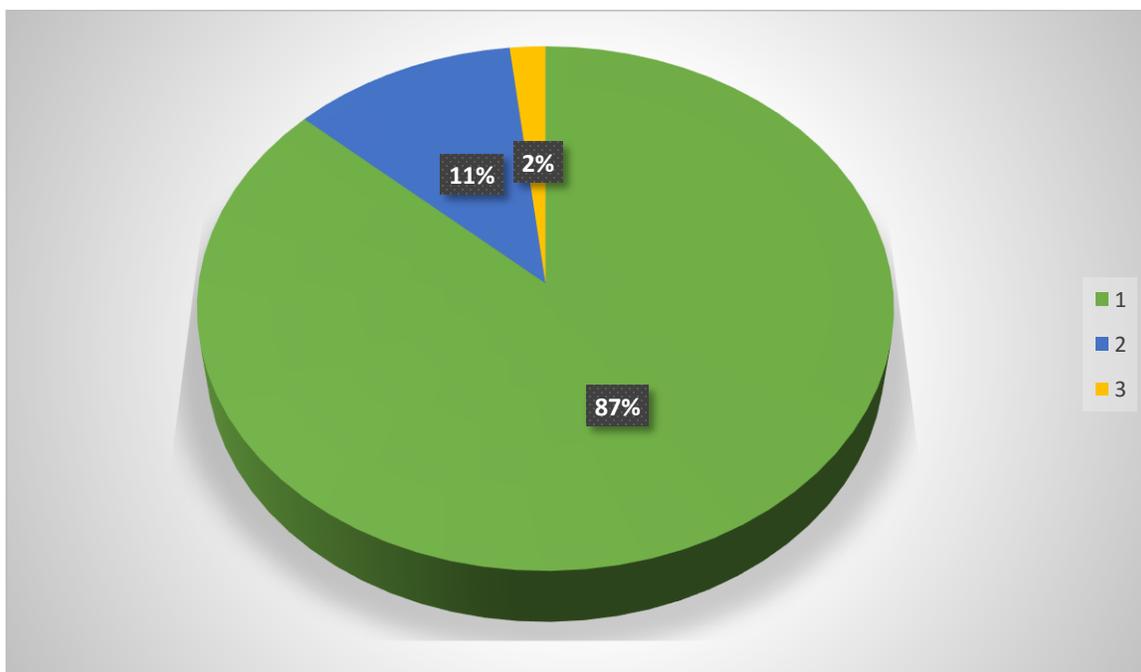
De las indicaciones de antimicrobianos por paciente (ver **Tabla No.8** y **Gráfica No.6**), se observó que en su mayoría refería una indicación para el uso de antimicrobianos (87%).

**Tabla No.8 Frecuencia de indicaciones de antimicrobianos por paciente.**

Total de indicaciones por paciente	Frecuencia	Porcentaje (%)
1	144	87
2	19	11
3	3	2
<b>total</b>	<b>166</b>	<b>100</b>

Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

**Gráfica No.6 Frecuencia de indicaciones de antimicrobianos por paciente.**



Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

En la **Tabla No.9** se presenta la frecuencia del uso de antimicrobianos con respecto al género y la frecuencia de reacciones adversas con el uso de los mismos. El género femenino fue el que más utilizó antimicrobianos (55%). Con respecto a la incidencia de reacciones adversas, de un total de 166 pacientes, el 1% presentó posibles RAM. Es importante mencionar que el único medicamento relacionado a las posibles reacciones adversas fue la Vancomicina.

**Tabla No.9 Frecuencia de pacientes que presentaron posibles reacciones adversas con el uso de los medicamentos antimicrobianos intravenosos.**

Género	Frecuencia de uso de antimicrobianos.		Frecuencia de Reacciones adversas con uso de antimicrobianos.	
	No. Pacientes	Porcentaje (%)	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Masculino	75	45	1	1
Femenino	91	55	1	1
Total	166	100	2	1

Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

En la **Tabla No.10** se presentan los datos generales de los pacientes que presentaron reacciones adversas a los antimicrobianos, ambos pacientes están diagnosticados con leucemia mieloide aguda.

**Tabla No.10 Descripción de los datos generales de los pacientes que presentaron reacciones adversas a los antimicrobianos.**

Paciente	Edad (años)	Género	Fase de tratamiento	Diagnóstico	Alergia medicamentos	RAM por paciente
1	6	Masculino	ADE I	LMA	No refiere	4
2	4	Femenino	ADE II	LMA	No refiere	3

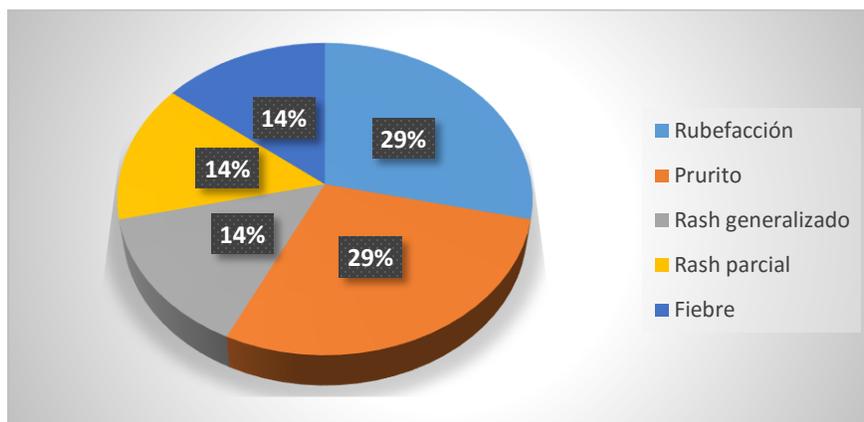
Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

En la **Tabla No.11** y **Gráfica No.5** se presentan las posibles reacciones adversas reportadas, las cuales corresponden en mayor proporción a rubefacción y prurito (29%) de un total de 7 posibles reacciones adversas identificadas. Con respecto a la evaluación de la causalidad se definieron en su mayoría RAMS clasificadas como posibles (86%).

**Tabla No.11 Posibles reacciones adversas reportadas, Evaluación de la Gravedad según la FDA y Causalidad según Karch y Lasagna modificado.**

Reacción adversa (vancomicina)	No. Casos reportados	% casos reportados a Fv.	Gravedad	Causalidad	Frecuencia Causalidad
<b>Rubefacción</b>	2	29	Grado 2	Posible	6(86%)
<b>Prurito</b>	2	29	Grado 2	Posible	
<b>Rash localizado (cuello)</b>	1	14	Grado 1	Posible	
<b>Rash generalizado</b>	1	14	Grado 2	Posible	
<b>Fiebre</b>	1	14	Grado 1	condicional	1 (14%)
<b>Total</b>	7	100			

Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017

**Gráfica No. 7 Reacciones adversas reportadas.**

Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

En la **Tabla No.12** se presentan los datos acerca de la gravedad de las reacciones adversas, correspondiendo a un 60 % a gravedad grado 2.

**Tabla No.12 Clasificación de la gravedad de reacciones adversas según la FDA**

Gravedad	No. De Casos	Porcentaje (%)
<b>Grado 2</b>	5	71
<b>Grado 1</b>	2	29

Fuente: Datos experimentales, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Noviembre 2016, Diciembre 2016 y Enero 2017.

**Grado 1:** Leve, no interfiere con las actividades normales. **Grado 2:** moderado. Interfiere con ciertas actividades, pero responde a la terapia sintomática o al reposo.

## 9. DISCUSION DE RESULTADOS

Los resultados del presente estudio descriptivo fueron obtenidos durante un período de 3 meses en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) correspondientes al mes de Noviembre y Diciembre 2016 y Enero 2017. El universo de trabajo lo constituyeron pacientes a los cuales se les administro algún antimicrobiano intravenoso en el período de 3 meses que abarco el estudio, a los cuales se les llevo un seguimiento terapéutico con respecto al uso de los antimicrobianos y se estudiaron las indicaciones de los mismos en cada paciente y se monitorizo constantemente con el fin de identificar y estudiar las posibles reacciones adversas que se presentaron.

Por medio de una ficha de recolección de datos, se obtuvo la información necesaria de los pacientes que manifestaron posibles reacciones adversas a los antimicrobianos, se completó la información con la revisión de los expedientes médicos y por medio de la entrevista a los cuidadores, con el fin de identificar las posibles reacciones adversas que se pudieran presentar. La observación, monitorización, reportes y entrevistas fueron importantes para identificar las reacciones adversas que posteriormente fueron evaluadas con el algoritmo de Karch y Lasagna modificado.

### **Análisis del uso de los antimicrobianos intravenosos en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP):**

En la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica los antimicrobianos intravenosos se pueden clasificar según su uso en antimicrobianos controlados y de uso no controlado. Los antimicrobianos controlados (ver **Tabla No.1**) son medicamentos que su prescripción requiere la autorización de un médico infectólogo, que avale su uso en cada paciente. Además este grupo de antimicrobianos corresponde generalmente a medicamentos utilizados para tratar infecciones causadas por

bacterias multirresistentes y que su prescripción también se basa en pruebas de susceptibilidad a los mismos (antibiograma). Los medicamentos de uso controlado son de elevado costo hospitalario y generalmente corresponden a los antimicrobianos de última línea.

La prescripción en la UNOP se inicia empíricamente, donde se evalúan los signos y síntomas del paciente y de acuerdo a esto el médico pediatra hace la prescripción, indicando conjuntamente las pruebas complementarias, (cultivos, estudio por imágenes, etc) para determinar la causa de la infección y así ajustar la farmacoterapia antimicrobiana a la necesidad del paciente. Inicialmente los pacientes son tratados con antimicrobianos de uso no controlado antes de conocer la causa específica de la infección, cuando se confirma el tipo de infección, su gravedad y el riesgo de mortalidad, los pacientes pueden mantener el esquema antimicrobiano no controlado o escalar a los antimicrobianos controlados, donde se hace uso de los antibiogramas para conocer el agente causal y la susceptibilidad hacia los mismos. Es importante mencionar que los pacientes con choque séptico por infección nosocomial o comunitaria, deben iniciar tratamiento con antimicrobianos de uso controlado.

Como se puede observar en la **Tabla No.2** de un total de 166 pacientes que integran el estudio, el 86% utilizaron dentro de su farmacoterapia los antimicrobianos no controlados mientras que el uso de los antimicrobianos controlados en dicha población fue de un 69%. Este mismo comportamiento se observó en el número total de prescripciones de los antimicrobianos (541), donde el porcentaje mayoritario (62%) corresponde a los antimicrobianos no controlados y en menor proporción (38%) a los antimicrobianos controlados. Esto se debe principalmente al uso restringido de los antimicrobianos controlados como se mencionó anteriormente. Debido a estos factores se puede indicar que el uso de estos fármacos en la UNOP es racional y apropiado. Estas normas y reglamentaciones también se pueden observar a nivel internacional de una forma

similar, donde a partir de los años 80 el uso de los antimicrobianos fue restringido y se buscaba con ello reducir la estancia media de los pacientes, reducir el número de infecciones nosocomiales y reducir el costo hospitalario. (Aparici & Toabada, 2004).

En la **Tabla No. 3** y **Gráfica No.1** se puede observar el número de prescripciones de antimicrobianos por paciente, se identificó que el mayor porcentaje corresponde a pacientes con dos prescripciones (25%), seguidamente de pacientes con tres (24%) y una (16%) prescripción, este resultado es de esperarse principalmente porque no todos los pacientes que presentan infecciones requieren escalar o un cambio en su esquema de tratamiento. Es importante mencionar que los pacientes con numerosas prescripciones, son pacientes que tuvieron cambios y que escalaron en sus esquemas de tratamiento según fue necesario, como se puede observar en los resultados de la **Tabla No.3** se presenta un caso de hasta 11 prescripciones (1%).

En la **Tabla No. 4** y **Gráfica No.2** se puede observar la frecuencia de uso de cada antimicrobiano, se determinó que el antimicrobiano más utilizado fue la vancomicina (16%), seguido de la amikacina (15%), meropenem (11%) y cefepime (9%). Esto se debe a la aplicación del protocolo de fiebre y neutropenia que se maneja en la UNOP (ver **anexo No.5**). El protocolo de fiebre y neutropenia en la unidad de oncología pediátrica se desarrolló mediante el estudio de la susceptibilidad a los antimicrobianos de las bacterias que comúnmente infectan a los pacientes de dicho centro hospitalario, sirviendo así de guía para la correcta prescripción de los antimicrobianos y asegurando el uso racional de los mismos. Según la **Tabla No. 4** se puede observar que en total los antimicrobianos utilizados corresponden a 23 medicamentos diferentes para cubrir todo tipo de patologías en el hospital. Los antimicrobianos utilizados corresponden a 14 grupos farmacológicos diferentes (**Tabla No.5** y **Gráfica No.3**, como era de esperar por lo anteriormente mencionado sobre el protocolo de fiebre y neutropenia, los grupos

más utilizados correspondieron a los glucopéptidos (16%), aminoglucósidos (15%), cefalosporinas (12%) y carbapenems (11%), constituyéndose como esenciales en la unidad debido a su alta utilización.

A nivel mundial el cáncer pediátrico es considerado una de la principales causas de muerte en los niños, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2017 de un total de 2.4 billones de casos reportados, las leucemias han sido el tipo de cáncer con mayor frecuencia a la edades de 0-19 años con un porcentaje de 46%. (Sterialova et al, 2017). Según la Unidad de investigación de la UNOP, el cáncer pediátrico con mayor frecuencia es la leucemia (46%), lo que indica una similitud en la incidencia de dicha patología en Guatemala, con relación a los reportes internacionales.

Como se puede observar en la **Tabla No.6** y **Gráfica No.4** se reporta la frecuencia de diagnósticos base de los pacientes que utilizaron antimicrobianos intravenosos. Como se ha mencionado anteriormente y como se evidencia en este estudio, la patología más frecuentemente reportada corresponde a las leucemias. Se puede observar un porcentaje mayoritario con la leucemia linfoblástica aguda (57%) y la leucemia mieloide aguda (14%).

Es importante tomar en cuenta que los medicamentos citostáticos utilizados en los protocolos de tratamiento de cáncer, son fármacos tóxicos y afectan a ciertas células sanas del organismo del paciente. Uno de los efectos importantes de mencionar es la aplasia medular y la reducción en el número de células sanguíneas (pancitopenia). Como consecuencia los pacientes pueden presentar fiebre y neutropenia, una de las complicaciones más graves y frecuentes en los pacientes oncológicos. Se puede observar que en la **Tabla No.7** y **Gráfica No.5** que la indicación más frecuente para el uso de los antimicrobianos corresponde a dicha complicación (31%). Es importante mencionar que la mayoría de infecciones bacterianas, fúngicas y virales se dan en los pacientes con fiebre y neutropenia,

pero pueden reportarse según la complicación más grave producida por dicho estado, como lo es un paciente en estado de shock séptico (17%), infección por hongos (5%), síndrome diarreico agudo (4%) y neumonía (3%). Lo que sugiere que los pacientes oncológicos son propensos a desarrollar cualquier tipo de infección, donde los niveles celulares y el uso correcto de los antimicrobianos es un punto crítico en su recuperación y en el transcurso de su tratamiento oncológico.

En la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica se reporta el uso de antimicrobianos como profilaxis en la leucemia mieloide aguda (LMA), (ver **Tabla No.7**), debido a que este tipo de leucemia tiene un protocolo de tratamiento intenso y agresivo, por lo que los pacientes pueden tener complicaciones importantes. Actualmente se ha reportado una alta incidencia de infección por *Streptococcus viridans* y *Bacillus Cereus* en pacientes con LMA y por tal razón los pacientes deben recibir profilaxis antimicrobiana con vancomicina y meropenem respectivamente hasta la recuperación en el recuento de sus células sanguíneas. (Sierra & Antillón, 2005). En este estudio se reportó la profilaxis antimicrobiana para LMA con un 6% de un total de 191 indicaciones. Siendo la única profilaxis antimicrobiana intravenosa relacionada con el tratamiento oncológico de los pacientes en el centro hospitalario. Se identificó la frecuencia de indicaciones por paciente (**Tabla No.8** y **Gráfica No.6**) y se determinó que en su mayoría los pacientes tenían una indicación para el uso de antimicrobianos (87%), sin embargo hubo pacientes que presentaron dos (11%) y tres indicaciones (2%) para su uso, esto confirma lo complejas que pueden llegar a ser las infecciones en un paciente inmunosuprimido y donde los antimicrobianos son una herramienta indispensable para que los pacientes puedan superar esta complicación tan frecuente.

### **Análisis de los datos de pacientes que presentaron reacciones adversas, clasificación de gravedad y evaluación de la causalidad:**

Los fármacos antimicrobianos son los medicamentos más utilizados en el ámbito, hospitalario, según fuentes internacionales se estima que entre un 25 a 41% de los pacientes ingresados utilizan antimicrobianos. En el año 2008 se reportaron en Estado Unidos 142,000 visitas por reacciones adversas a los antimicrobianos, correspondiendo 78% a reacciones alérgicas y 22% por errores de dosificación, por lo que se ha observado la importancia de la farmacovigilancia en este grupo de fármacos. Un estudio en Cuba ha revelado que las reacciones adversas a los antimicrobianos ocupan el primer lugar en los reportes del año 2003 al 2012, haciendo a estos fármacos responsables del 31.4% de las reacciones graves y del 25% de las reacciones mortales en dicho país. (Alfonso, I et al. 2016). Es importante mencionar que la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) no cuenta con un programa de farmacovigilancia establecido, por lo que los resultados acerca de reacciones adversas que a continuación se detallan son los primeros datos con respecto a este tema.

En la **Tabla No.9** se observa la frecuencia de pacientes que presentaron posibles reacciones adversas con el uso de los medicamentos antimicrobianos intravenosos, de los 166 pacientes registrados se observó mayor frecuencia de uso de dichos fármacos con el género femenino con un 55%. Del total de pacientes se registraron dos pacientes con posibles reacciones adversas, que corresponden a un 1% de la población total. Lo que sugiere que las reacciones adversas a los antimicrobianos son poco frecuentes en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica o que no son reportadas por el personal a cargo de los pacientes en los servicios correspondientes.

Dentro de los datos generales de los pacientes que presentaron reacciones adversas a los antimicrobianos (ver **Tabla No.10**), se identificó que ambos pacientes se encontraban en fase de tratamiento de la leucemia mieloide aguda correspondiente al protocolo ADE, que es la fase de inicial del tratamiento, ambos pacientes no refieren tener ningún tipo de alergia a medicamentos, y no se cuenta con registro médico de algún suceso anterior relacionado. Las posibles reacciones adversas se relacionan con el uso de vancomicina.

Dentro de los reportes a nivel internacional los fármacos antimicrobianos asociados mayormente a una reacción adversa son las penicilinas (penicilina G) y las cefalosporinas, se relacionan con reacciones anafilácticas, disnea, hipotensión, cianosis, arritmias cardíacas entre otros, las reacciones relacionadas con vancomicina se dan en una proporción mucho menor y están asociadas a reacciones anafilácticas. Con respecto al grupo de los antimicóticos se reportan pocos casos relacionados con el grupo de los azoles y anfotericina b. Las reacciones adversas a los antivirales se relacionan mayormente con el uso de los antiretrovirales. Como se mencionó anteriormente, en el presente estudio se reportaron posibles reacciones adversas con el uso de vancomicina, y esto se debe a múltiples factores que se toman en cuenta al momento de utilizar antimicrobianos en la UNOP. Como norma general los pacientes que poseen antecedente de reacciones adversas con determinados antimicrobianos, reciben premedicación antes de volver a utilizar dicho medicamento, en otros casos el medicamento puede sustituirse por otro que ejerza su efecto terapéutico en espectro similar o ampliado. En el caso del uso de la anfotericina b, se realiza una prueba con el 10% de la dosis total para evaluar inicialmente si el paciente no presenta ninguna reacción al medicamento y si en dado caso presentará se puede premedicar y evitar dichas reacciones (anafilácticas), quedando como antecedente para futura utilización del medicamento. Todos los factores mencionados son de mucha importancia debido a que previenen las reacciones adversas a los

medicamentos en los pacientes de la unidad, haciendo su uso seguro y racional. (alfonso, I et al., 2013)

Por otro lado, dentro de las reacciones adversas que se asocian con el uso de vancomicina se puede mencionar el síndrome del cuello rojo o del hombre rojo, la cual se caracteriza por la presencia de eritema, rash, prurito, taquicardia y que puede ser localizado (una parte del cuerpo) o diseminado, también se reporta fiebre, reacciones de hipersensibilidad, entre otras. Como se puede observar en la **Tabla No.11** las reacciones adversas reportadas por el uso de vancomicina se describen como conocidas en la literatura, sin embargo no se puede relacionar directamente con el uso de dicho fármaco, debido a la presencia de múltiples factores capaces de provocar dichas reacciones, por lo que se clasificó cada reacción adversa según su gravedad con la clasificación de la administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos (FDA) y se evaluó la causalidad con el algoritmo Karch y Lasagna modificado, para establecer de qué forma afectó al paciente cada reacción y si guarda relación con el antimicrobiano utilizado.

Como se puede observar en la **Tabla No.11** y **Gráfica No.7** las posibles reacciones adversas reportadas son rash generalizado, rash localizado, fiebre, rubefacción y prurito. El número de casos reportados corresponde mayormente a la rubefacción y prurito con un 29% por cada reacción y con un 14% la fiebre, rash generalizado, rash localizado y la fiebre, por lo que se puede indicar que la rubefacción y prurito son factores en común entre los pacientes que presentaron reacciones adversas a la vancomicina. También se puede indicar que ambos casos reportaron rash como factor común, pero se clasifican según el lugar de localización en generalizado y localizado. En total se reportaron 7 reacciones adversas con el uso de la vancomicina, siendo el único antimicrobiano reportado.

Las reacciones adversas reportadas fueron evaluadas según el algoritmo de Karch y Lasagna modificado, el cual evalúa las múltiples causas que pueden conllevar a una reacción adversa. Como se puede observar en la **Tabla No.11** la evaluación de la causalidad reflejó 6 reacciones adversas como posibles (86%) y 1 reacción adversa como condicional (14%). Dentro de las reacciones adversas posibles se presentó: la rubefacción, rash generalizado, rash localizado y el prurito. Estas reacciones se presentaron en una secuencia temporal razonable a la administración de la vancomicina y no se podía explicar mediante la patología del paciente ni por las pruebas de laboratorio, además que al retirar el medicamento los pacientes presentaron una mejora notable en los síntomas. Según la evaluación de la causalidad, ninguna de las RAM se clasificó con definitiva debido a que los pacientes no fueron expuestos nuevamente al medicamento.

La reacción adversa clasificada como condicional según el algoritmo aplicado fue la fiebre. Esto se define como una falta de información para relacionar la causa de la reacción adversa por el uso del fármaco o la presencia de una enfermedad que se pueda relacionar con la misma, en este caso una infección nosocomial o la inmunosupresión causada por el tratamiento oncológico.

Las reacciones adversas reportadas fueran clasificadas según su gravedad (FDA), las reacciones pueden clasificarse en gravedad de tipo I, II, III y IV, evaluando el tiempo de duración y de qué forma afecta al paciente en su entorno. Del total de 7 reacciones adversas, 5 corresponden a reacciones de gravedad 2 (Ver **Tabla No.12**), dentro de estas reacciones se encuentra la rubefacción, el prurito y el rash generalizado, porque interfieren con ciertas actividades del paciente, pero que respondieron al tratamiento sintomático de las mismas. Estos pacientes fueron tratados con hidrocortisona y se suspendió el uso de vancomicina y se efectuó el registro para evitar el uso del medicamento en futuras situaciones. Por otra parte, las reacciones de rash localizado y fiebre, se clasificaron de gravedad debido a

que fueron leves, el tiempo de duración no fue prolongado y no afectaron el desarrollo de actividades del paciente.

Como se ha reportado en la literatura las reacciones adversas son efectos perjudiciales y no deseados en los pacientes, y que pueden corresponder a efectos debido al propio mecanismo de acción del fármaco o a reacciones alérgicas que no se deben a la acción farmacológica. En este caso las 7 reacciones adversas reportadas pueden clasificarse como una reacción alérgica al medicamento, ya que ninguna se relaciona directamente con la acción farmacológica de la vancomicina, más bien pueden clasificarse como reacción de hipersensibilidad tipo I.

Se pueden relacionar las reacciones adversas presentadas en los pacientes con el síndrome de cuello rojo, el cual se presente en el 1.5% de pacientes que reciben vancomicina. Este síndrome se asocia con la velocidad de administración rápida de vancomicina y se ha reportado en muchos casos la presencia de eritema, prurito, exantema que puede ser localizado o generalizado. Se puede sugerir que ambos pacientes presentaron en diferente medida el síndrome del hombre rojo y que es necesario monitorizar en la Unidad de Oncología Pediátrica la velocidad de infusión de los medicamentos y asegurar el buen funcionamiento de los equipos médicos para evitar reacciones adversas u otros acontecimientos que puedan afectar la salud del paciente y que puedan ser prevenibles.

Por ser el primer estudio de este tipo en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, todas las reacciones adversas fueron reportadas al Subcomité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt (ver **anexo No.6**) y así contribuir con el Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud y Asistencial Social de Guatemala. Por lo anteriormente mencionado el reporte de reacciones adversas fue la principal complicación para realizar el estudio, ya que el personal de salud no tiene la cultura de reportar RAM, por tal razón se recomienda que se

informe a los profesionales de salud de la institución acerca de la importancia de reportar todo lo inherente al uso de los medicamentos y el impacto a largo plazo que puede obtenerse con relación a las reacciones adversas a los medicamentos en una población específica como lo son los pacientes oncológicos pediátricos.

## 10. CONCLUSIONES

- 10.1 De un total de 166 pacientes, el 1% de pacientes presentaron reacciones adversas a los antimicrobianos intravenosos.
- 10.2 Se identificó en el presente estudio como factor común entre los pacientes que presentaron reacciones adversas, el mismo tipo de cáncer y ciclo de tratamiento.
- 10.3 Las reacciones adversas reportadas corresponden al uso de vancomicina.
- 10.4 La gravedad de las reacciones adversas en este estudio corresponde en un 60% de grado II (5 RAM) y un 40% de grado I (2 RAM)
- 10.5 En el presente estudio se registraron en total 7 posibles reacciones adversas, mediante la aplicación del algoritmo Karch y Lasagna modificado se confirmaron cuatro reacciones posibles (86%) y una reacción condicional (14%).
- 10.6 Las reacciones adversas reportadas en común entre los pacientes fueron: prurito, rubefacción y rash.

## 11.RECOMENDACIONES

- 11.1 Promover la farmacovigilancia en los profesionales de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, como una fuente importante de información específica de las reacciones adversas de los pacientes oncológicos pediátrico.
- 11.2 Realizar estudios de farmacovigilancia incluyendo todos los grupos de medicamentos (generales, citostáticos y antimicrobianos), para determinar la incidencia global de reacciones adversas en los pacientes oncológicos pediátricos.
- 11.3 Promover la formación multidisciplinaria del comité de farmacovigilancia de la UNOP, para lograr determinaciones más específicas de las reacciones adversas de dicho centro hospitalario.
- 11.4 Registrar las reacciones adversas en Unidad Nacional de Oncología Pediátrica y crear una base de datos, donde se pueda dar a conocer la información a los profesionales de salud que laboran en la Unidad.

## 12. REFERENCIAS

Acuerdo Gubernativo Numero 712-99 (1999).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2016). Farmacovigilancia de Medicamentos. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. España. Recuperado: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/home.htm>

Alfonso, I., Toledo, M., Coutín, G., García, A., Gonzalez, R. & Jiménez, G. (2016). Reacciones adversas a los antimicrobianos en Cuba (2003-2012). Revista cuba de salud pública. Vol. 42. No. 2. Ciudad de la Habana. Recuperado: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086434662016000200012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086434662016000200012)

Alfonso, I., Jimenez, G., Broche, L., Lara, C. & García, A. (2013). Reacciones graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema cubano de farmacovigilancia (2003-2012). Centro para el control estatal de los medicamentos, equipos y dispositivos médicos (CECMED). Ciudad de la Habana. Recuperado: [http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol29\\_4\\_13/mgi05413.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol29_4_13/mgi05413.htm)

Aparici, J. & Taboada, C. (2002). Estudio de la utilización de antibióticos de un hospital comarcal. Farmacia Hospitalaria. Elsevier. Vol. 28. Coruña. España. Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-estudio-utilizacion-antibioticos-un-hospital-13118709>

Aroche, G. (2012). Programa de Farmacovigilancia en la Unidad de Hemato-Oncología de Adultos, del Departamento de Medicina Interna, dirigido a pacientes Hospitalizados con diagnósticos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) del Hospital Roosevelt (tesis pregrado). Universidad de San Carlos. Guatemala. Recuperado: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_3330.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3330.pdf)

Centro de Monitoreo Uppsala. (2001). Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos: Guía para la Instalación y Puesta en Funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Uppsala: Suiza. Recuperado: <http://who-umc.org/graphics/24751.pdf>

Centro de Monitorización de Uppsala. (2015). Farmacovigilancia: reporte de tendencias programa internacional. Uppsala. Recuperado: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=108476&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7558>

Cuellar, I., & Rodríguez, E. (1992). Reacciones Adversas a Medicamentos. En Rook. Libro de Dermatología. (5 Ed.). Recuperado: <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v44n4/0040%20reacciones.pdf>

Del Valle, B. (2008). Farmacovigilancia del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en pacientes del Hospital Roosevelt. (Estudio Retrospectivo 2004 2007). (Tesis de pregrado). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Farmacia Hospitalaria. (2002). Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital. Recuperado: <http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/fichalibrolibre.php?id=4>

Fernández, H., Miranda, O., Casamayor, Z., Nápoles, M., Calzadilla, V., & Sotolongo, T. (Octubre-Diciembre 2008). Sospechas de Reacciones Adversas en Servicios de Terapia. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 37 (4). 1-11. Recuperado: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572008000400007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572008000400007)

Gaitán, G., & Cerna, L. (2009). Implementación del Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Consulta Farmacoterapéutica y Toxicológica –SECCOT- en el Hospital Roosevelt (tesis de maestría). Universidad de San Carlos. Guatemala. Recuperado: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_3041.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3041.pdf)

García, S. (2015). Cáncer Infantil en Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guatemala. Recuperado: [http://www.dequate.com/artman/publish/salud\\_salud/cancer-infantil.shtml#.VzYc2\\_nhDMY](http://www.dequate.com/artman/publish/salud_salud/cancer-infantil.shtml#.VzYc2_nhDMY)

Gil, P., Amell, A., & Manrique, D. (2008). La Farmacovigilancia: Aspectos Generales y Metodológicos. Facultad Salud Pública. Medellín. Recuperado: [http://bdigital.ces.edu.co:8080/dspace/bitstream/123456789/323/2/La\\_farmacovigilancia\\_aspectos\\_generales\\_metodologicos.pdf](http://bdigital.ces.edu.co:8080/dspace/bitstream/123456789/323/2/La_farmacovigilancia_aspectos_generales_metodologicos.pdf)

INVIMA. (2008). Programas de Farmacovigilancia en América Latina. Boletín de Farmacovigilancia. Colombia. Ministerio de Protección Social INVIMA. Recuperado: [https://www.invima.gov.co/images/stories/boletines/BOLETIN\\_14.pdf](https://www.invima.gov.co/images/stories/boletines/BOLETIN_14.pdf)

INVIMA. (2006). Conceptos Básicos de Farmacovigilancia. Boletín de Farmacovigilancia. Colombia. Ministerio de Protección Social INVIMA. Recuperado:

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19005es/s19005es.pdf>

Laporte, J., & Tognoni, G. (2 Ed.). (2007). Epidemiología del Medicamento. Cataluña: Masson Salvat Medicina.

Méndez, S. (2013). Farmacovigilancia en Pacientes que Inician Terapia Antiretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt (tesis pre grado). Universidad de San Carlos. Guatemala.

Recuperado: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_3462.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3462.pdf)

Ministerio de Salud., & Dirección General de Medicamentos e Insumos. (2000). Algoritmos de Decisión para la Evaluación de la Relación de la Causalidad de una Reacción Adversa a los Medicamentos. Sistema Peruano de Farmacovigilancia. Perú. Recuperado:

<http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RESOLUCIONDI-RECTORALN813-2000-DG-DIGEMID.pdf>

Muñoz, G. (2013). Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. Sección de alergia en inmunología. Hospital San Juan de Dios. Barcelona. España. Recuperado de:

[http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/1-alergia\\_farmacos\\_0.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/1-alergia_farmacos_0.pdf)

Normativa 19-2009. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. (2009).

Organización Mundial de la Salud. (2004). (2 Ed.). Formulario Modelo. Londres.  
Recuperado: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5422s/s5422s.pdf>

Organización Panamericana de la Salud. (2010). Buenas prácticas de farmacovigilancia para las américas. Washington, D.C: Estados Unidos.  
Recuperado:  
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>

Regalado, M. (Mayo-Junio 2013). Infecciones en el Paciente Oncológico. Revista Española de Pediatría Clínica e Investigación. 69 (3). 140-155. Recuperado:  
<http://www.seinap.es/wp-content/uploads/Revista-de-Pediatria/2013/REP%2069-3.pdf#page=21>

Romero, J., Pereira, Q., Zini, R., & Canteros, G. (Marzo 2007). Reacciones de Hipersensibilidad. *Revista de posgrado de la VIa cátedra de Medicina*. No.167. 11-14. Recuperado:  
[http://med.unne.edu.ar/revista/revista167/3\\_167.pdf](http://med.unne.edu.ar/revista/revista167/3_167.pdf)

Sterialova, E. et al. (2017). International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-base register study. World Health Organization. Elsevier. United States.

Sierra, L. & Antillón, F. (2005). Tratado de Oncología Pediátrica. Pearson Education. Madrid. España.

Velásquez, I. (2004). Implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional “Juan de Dios Rodas” de Sololá. (Tesis de graduación, Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Volfredo, J., & Camacho A. (s.f.). Los Antimicrobianos en la Práctica Médica. Medicina intensiva y urgencias. Cuba. Recuperado: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/antibioticos.pdf>



**Anexo No.2** Ficha de recolección de datos elaborada por Dan Rubio.



**UNIDAD NACIONAL DE ONCOLOGIA PEDIATRICA**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACOTERAPIA**  
**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS FARMACOVIGILANCIA**

Servicio\_\_\_\_\_

1. Datos generales			
Nombre			
Registro UNOP		Fecha	
Género		Edad	
Lugar de procedencia		Fase de Tratamiento	
Peso		Diagnóstico	
Altura		Superficie Corporal	

2. Datos Clínicos		
Signo/síntoma	Presente	Ausente
Fiebre		
Rash		
Malestar General		
Dificultad respiratoria		
Dolor de cabeza		

Otros:\_\_\_\_\_

<b>3. Tratamiento</b>				
	Medicamentos	Dosis, Frecuencia	Inicio	Finalizo
Fase Quimioterapia				
Antimicrobiano				
Otros				

<b>4. Observaciones</b>	
Alergias	
Tipo de infección	
Sitio de infección	
Otros	

5. Clasificación Gravedad Reacción Adversa						
Reacción adversa a analizar	Inicio	Final	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV

Grado I: Leve. No interfiere con las actividades normales.

Grado 2: Moderado. Interfiere con la reacción de ciertas actividades, pero responde a la terapia sintomática o al reposo.

Grado 3: Severo. Limita significativamente la capacidad para las actividades cotidianas o de la terapia.

Grado 4: Muy Severa. Incapacidad del sujeto a pesar de la terapia sintomática. Requiere hospitalización.

Elaborado por Dan Rubio

Químico Farmacéutico

### Anexo No.3 Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por el sistema español.

	Valor	RAM1	RAM2	RAM3	RAM4
<b>Secuencia Temporal</b>					
1. Compatible	(+2)				
2. Compatible pero no coherente	(+1)				
3. No hay información	( 0 )				
4. Incompatible	(-1)				
5. RAM aparecida por retirada del medicamento	(+2)				
<b>Conocimiento previo</b>					
1. RAM bien conocida	(+2)				
2. RAM conocida por referencias ocasionales	(+1)				
3. RAM desconocida	( 0 )				
4. Existe relación en contra de la relación	(-1)				
<b>Efecto del retiro del medicamento</b>					
1. RAM mejora	(+2)				
2. RAM no mejora	(-2)				
3. No se retira el medicamentos y la RAM no mejora	(+1)				
4. No se retira el medicamento y la RAM mejora	(-2)				
5. No hay información	( 0 )				
6. RAM mortal e irreversible	( 0 )				
7. El medicamento no se retira, RAM mejora por tolerancia	(+1)				
8. El medicamento no se retira, RAM mejora por tratamiento	(+1)				
<b>Efecto de reexposición al medicamento sospechoso</b>					
1. Aparece la RAM	(+3)				
2. No aparece la RAM	(-1)				
3. No hay reexposición o información insuficiente	( 0 )				
4. RAM mortal o irreversible	( 0 )				
5. Reacción previa similar	(+1)				
<b>Existencia de causas alternativas</b>					
1. Explicación alternativa más verosímil	(-3)				
2. Explicación alternativa igual o menos verosímil	(-1)				
3. No hay información para establecer causa alternativa	( 0 )				
4. No hay información suficiente para descartar una causa alternativa	(+1)				
<b>Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad (IR, IH, etc.)</b>	(+1)				
<b>Exploraciones complementarias</b> (niveles séricos, biopsias, pruebas alérgicas)	(+1)				
<b>Total</b>					
<b>Clasificación Relación Causal</b>					
<b>No clasificada:</b> falta información <b>Improbable:</b> <=0 <b>Condiciona</b> l: 1-3 <b>Posible:</b> 4-5 <b>Definida:</b> >=8					

Adaptado por Dan Rubio  
Químico Farmacéutico

**Anexo No.4** Boleta de notificación espontánea de sospecha de reacción adversa y problemas relacionados con los medicamentos. Ministerio de Salud y Asistencia Social. Guatemala

BOLETA DE NOTIFICACIÓN ESPONTANEA DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (Hoja Amarilla)				
1. Notifique todas las sospechas de reacciones adversas a fármacos. 2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción, o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos si cree que hay más de uno. 3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación. 4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información solicitada.				
<b>LOS DATOS CONTENIDOS EN ESTA BOLETA SON CONFIDENCIALES</b>				
DATOS DEL PACIENTE				
Apellidos:		Nombre:		
Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Edad:	No. de Historia Clínica:		
Peso (Lbs.):				
INFORMACIÓN SOBRE LOS MEDICAMENTOS				
MEDICAMENTO(S) (véase nota 2) (Indique el nombre genérico y/o comercial)	Dosis diaria y vía de administración	Fecha		Motivo de la Prescripción
		Inicial	Final	
Número de Lote:		Laboratorio Fabricante:		
Tipo de Evento				
<input type="checkbox"/> Reacción Adversa al medicamento		<input type="checkbox"/> Otro relacionado con el producto		
<input type="checkbox"/> Falta de Eficacia				
REACCIONES	Fecha		Desenlace (Recuperado, secuelas, muerte, Etc.)	
	Inicial	Final		
OBSERVACIONES ADICIONALES:				
DATOS DEL NOTIFICADOR				
Nombre:		Apellidos:		
Centro de Trabajo:		Profesión/Especialidad:		
Email:	Teléfono:	Fecha:		

**Anexo No.5** Protocolo de Fiebre y Neutropenia. Unidad Nacional de Oncología Pediátrica.



UNIDAD NACIONAL DE ONCOLOGIA PEDIATRICA  
MANEJO EMPIRICO UNOP AÑO 2016

**FIEBRE Y NEUTROPENIA (EXCEPTO LMA)**

- 1) TRATAMIENTO INICIAL BAJO RIESGO:
  - a. Ciprofloxacina 30mg/kg/día PO cada 12 horas
- 2) TRATAMIENTO INICIAL ALTO RIESGO:
  - a. Cefepima 150 mg/kg/día cada 8 hrs + Amikacina 22.5 mg/kg/día cada 24 hrs,
  - b. Vancomicina 60mg/kg/d cada 6 hrs: NO DE RUTINA, sólo si mucositis grado III
  - c. Metronidazol 30mg/kg/d cada 8 hrs: NO DE RUTINA, sólo si se sospecha infección por anaerobios (ej. Colitis neutropénica)
- 3) A las 24 horas
  - a. Considerar continuar tratamiento ambulatorio si cumple criterios
- 4) A LAS 72 HORAS
  - a. Si continúa febril,
    - i. Considerar iniciar Meropenem según evolución clínica
    - ii. Considerar iniciar Vancomicina según evolución clínica
    - iii.
- 5) SI 5 DIAS Y FEBRIL
  - a. Iniciar Anfotericina B a 1 mg/Kg/día
  - b. Considerar agregar Tigeciclina o Polimixina si ya tenía Meropenem

**FIEBRE Y NEUTROEPNIA EN PACIENTE LMA**

- 1) PROFILAXIS (Iniciar el último día de quimioterapia, omitir al aumentar  $\geq 1000$  NT)
  - a. Ciprofloxacina (oral)
  - b. Voriconazol 4mg/Kg/día cada 12 horas
  - c. Vancomicina UNICAMENTE si enfermedad periodontal grave
- 2) TRATAMIENTO INICIAL
  - a. PipTazo+ Amikacina (retirar Amikacina en 72 hrs según cultivos) + Vancomicina
- 3) SI 72 HORAS Y FEBRIL
  - a. Cambio a Meropenem
- 4) SI 5 DIAS Y FEBRIL
  - a. Iniciar Anfotericina B (1mg/Kg/día) y voriconazol (9mg/Kg/dosis cada 12 horas)

## CHOQUE SEPTICO

- 1) Clave para diagnóstico: Hipotensión
- 2) SOSPECHA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL (más de 24 horas ingresado, o menos de 1 semana luego de egreso)
  - a. Meropenem 120mg/kg/día cada 8 horas + Vancomicina 60mg/kg/día cada 6 horas
- 3) SOSPECHA DE INFECCIÓN COMUNITARIA (menos de 24 horas ingresado, o más de 1 semana luego de egreso)
  - a. Piperacilina Tazobactam 300mg/kg/día cada 8 hrs + Vancomicina 60mg/kg/día cada 6 horas

NOTA: Si paciente ya con más de 48 horas con Meropenem y hace Choque Séptico, añadir Polimixina B 25,000 U/kg/día cada 12 hrs si ya tenía Meropenem por más de 24 hrs al momento de hacer los signos de choque)

## CICLADO DE CEFALOSPORINAS

- Queda SUSPENDIDO el uso de Cefepima y Ceftriaxona
- Alternativas a Ceftriaxona en paciente no neutropénico
  - Sospecha foco respiratorio o desconocido: Amoxicilina + clavulanato(PO) /Ampicilina sulbactam (IV)
  - Sospecha foco urinario: Fosfomicina
- Paciente neutropénico: manejo F y N

**Anexo No.6.** Notificaciones presentadas ante el Subcomité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt.

 <b>MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL</b> Programa Nacional de Farmacovigilancia				
<b>ANEXO I</b>				
<b>BOLETA DE NOTIFICACIÓN ESPONTANEA DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (Hoja Amarilla)</b>				
1. Notifique todas las sospechas de reacciones adversas a fármacos. 2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción, o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos si cree que hay más de uno. 3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación. 4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información solicitada.				
<b>LOS DATOS CONTENIDOS EN ESTA BOLETA SON CONFIDENCIALES</b>				
<b>DATOS DEL PACIENTE</b>				
Apellidos: <u>Los Intermayo</u>		Nombre: <u>Gabriel Alexander</u>		
Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Edad: <u>16 años</u>	No. de Historia Clínica: <u>10-6936-16</u>		
Peso (Lbs.): <u>12.5</u>				
<b>INFORMACIÓN SOBRE LOS MEDICAMENTOS</b>				
MEDICAMENTO(S) (véase nota 3) (Indique el nombre genérico y/o comercial)	Dosis diaria y vía de administración	Fecha		Motivo de la Prescripción
		Inicial	Final	
<u>Vancomicina</u>	<u>300mg IV c16</u>	<u>30/10</u>	<u>14/11</u>	<u>Infección</u>
Número de Lote: <u>6107500</u>		Laboratorio Fabricante: <u>Hospira, Inc.</u>		
Tipo de Evento <input checked="" type="checkbox"/> Reacción Adversa al medicamento <input type="checkbox"/> Falta de Eficacia <input type="checkbox"/> Otro relacionado con el producto				
REACCIONES	Fecha		Desenlace (Recuperado, secuelas, muerte, Etc.)	
	Inicial	Final		
<u>Rash generalizado</u>	<u>09/11</u>	<u>16/11/16</u>	<u>Recuperado</u>	
<b>OBSERVACIONES ADICIONALES:</b> <u>- se administra 65mg Hebecestrona c16h</u> <u>- se indica calamina topica.</u>				
<b>DATOS DEL NOTIFICADOR</b>				
Nombre: <u>Martín Moya</u>		Apellidos: <u>Moya</u>		
Centro de Trabajo: <u>U Hosp</u>		Profesión/Especialidad: <u>Pediatría</u>		
Email: <u>moya@upm.edu</u>	Teléfono: <u>23289600</u>	Fecha: <u>11-mar-2016</u>		

E-mail: farmacovigilancia nt@mail.com - Portal Web: www.minsa.gob.pe



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL  
Programa Nacional de Farmacovigilancia  
3era. Calle Final 2-10, Zona 15, Valles de Vista Hermosa  
Tel.: 2365-6255 al 60 / ext. 115



## ANEXO I

### BOLETA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (Hoja Amarilla)

<p>1. Notifique todas las sospechas de reacciones adversas a fármacos. 2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere <b>más sospechoso</b> de haber producido la reacción, o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos si cree que hay más de uno. 3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación. 4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información solicitada.</p>				
<b>LOS DATOS CONTENIDOS EN ESTA BOLETA SON CONFIDENCIALES</b>				
<b>DATOS DEL PACIENTE</b>				
Apellidos: <u>MORANIS RAMOS</u>		Nombre: <u>YENICA LOENA</u>		
Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input checked="" type="checkbox"/> Femenino	Edad: <u>4 AÑOS</u>	No. de Historia Clínica: <u>11-6969-16</u>		
Peso (Lbs.): <u>28</u>				
<b>INFORMACIÓN SOBRE LOS MEDICAMENTOS</b>				
MEDICAMENTO(S) (véase nota 2) (Indique el nombre genérico y/o comercial)	Dosis diaria y vía de administración	Fecha		Motivo de la Prescripción
		Inicial	Final	
<u>Vancomicina</u>	<u>230mg c/12h IV</u>	<u>29/12</u>		<u>Profilaxis LMA.</u>
Número de Lote:		Laboratorio Fabricante:		
Tipo de Evento <input checked="" type="checkbox"/> Reacción Adversa al medicamento <input type="checkbox"/> Falta de Eficacia <input type="checkbox"/> Otro relacionado con el producto				
REACCIONES	Fecha		Desenlace (Recuperado, secuelas, muerte, Etc.)	
	Inicial	Final		
<u>Rash</u>	<u>29/12</u>	<u>20/12</u>	<u>Recuperado.</u>	
<b>OBSERVACIONES ADICIONALES:</b> <u>se remedia con hidrocortisona. (30/12)</u> <u>se remedia con clorfeniramina.</u>				
<b>DATOS DEL NOTIFICADOR</b>				
Nombre: <u>Sofía Escobar</u>		Apellidos: <u>Erika Guzmán</u>		
Centro de Trabajo: <u>Wor</u>		Profesión/Especialidad: <u>farmacia</u>		
Email: <u>Escobarsofia@gmail.com</u>	Teléfono: <u>58138970</u>		Fecha: <u>02/01/13</u>	

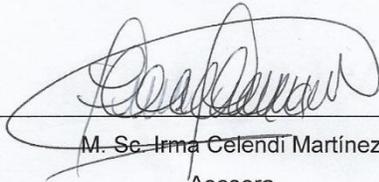
E-mail: farmacovigilancia.gt@gmail.com - PortalWeb: www.mspas.gob.gt



---

Dan Alí Rubio Porras

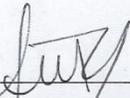
Autor



---

M. Sc. Irma Celendi Martínez

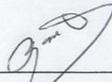
Asesora



---

M. Sc. María Alejandra Ruíz

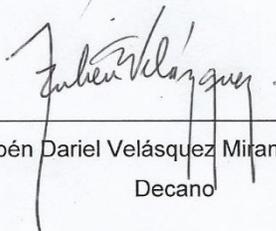
Revisora



---

Licda. Raquel Pérez Obregón

Directora de Escuela



---

Rubén Daríel Velásquez Miranda. Ph, D.

Decano