

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
UNIDAD CENTRAL  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE MEDICINA



### **INFORME FINAL DE INVESTIGACIÓN**

**“FARMACOVIGILANCIA EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN DE SALUD:  
REACCIONES ADVERSAS DE ANTIHIPERTENSIVOS PRESCRITOS A  
PACIENTES DE 30 A 80 AÑOS”**

#### **Presentado por**

Laura Verónica Amaya Beltrán

César Mauricio Ayala Aguilar

Tania Marcela Violantes Tenorio

#### **Para optar al Título de**

Doctorado en Medicina General

#### **Asesor de Tesis**

Dr. Mario Ernesto Moreno Retana.

Ciudad Universitaria, septiembre de 2018.

## RESUMEN

La hipertensión arterial, uno de los motivos de consulta más frecuente de las Unidades de Salud Comunitaria Familiar de El Derrumbado, El Sitio y Mizata, cuya población en su mayoría, es medicada con Enalapril 20mg 2 tabletas por día, el estudio demostró que la reacción adversa más frecuente de los antihipertensivos es la tos, en segundo lugar, el edema, éste último atribuido al Amlodipino.

El sexo femenino fue el más afectado, cuya población consultó con más frecuencia que el sexo opuesto.

El tipo de estudio es descriptivo, prospectivo y transversal, establecido desde enero a abril del presente año, cuya muestra se seleccionó cumpliendo los criterios de inclusión establecidos.

Se observó que las reacciones adversas a los antihipertensivos causaron un bajo impacto de afectación a la población, ninguno sufrió efectos graves.

Se demostró que la mayoría de los afectados, lograron mantener valores de presión arterial normales.

## 1. INTRODUCCIÓN

Se entiende por reacción adversa a medicamento a “Todo efecto perjudicial o indeseado que aparece con las dosis utilizadas por el hombre para la profilaxis, diagnóstico o terapéutica”

La Farmacovigilancia permite dar seguimiento a la seguridad y efectividad de los medicamentos una vez comercializados, es decir permite identificar y valorar los efectos del uso agudo y crónico de los medicamentos en el conjunto de pacientes expuestos a tratamientos específicos.

La Organización Mundial de la Salud define a la farmacovigilancia como: “La ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos, o cualquier otro problema relacionados con ellos”

La temática por presentar es la farmacovigilancia en el primer nivel de atención de salud, como estudio serán las Reacciones Adversas a Medicamentos de antihipertensivos prescritos a pacientes de 30 a 80 años en las Unidades Comunitarias de Salud Familiar Básicas (UCSF): “El Derrumbado” (Lislique, La Unión) y “El Sitio” (Puerto El Triunfo, Usulután) y en la Unidad Comunitaria de Salud Familiar intermedia “Mizata” (La Libertad) durante el período de enero a abril de este año.

Los antihipertensivos por estudiar son: Enalapril 20 mg/tableta, Amlodipino 5 mg/tableta e Hidroclorotiazida 25 mg/tableta.

Las Reacciones Adversas a antihipertensivos tienen especial interés debido a que la hipertensión arterial es un trastorno a menudo asintomático que habitualmente precisa un tratamiento farmacológico indefinido. Las RAM constituyen, probablemente, la causa más importante de incumplimiento terapéutico en los ancianos e incluso en adultos.

## 2. ANTECEDENTES

En el siglo XX, justamente después de la Segunda Guerra Mundial, existe un crecimiento acelerado en la producción de nuevos medicamentos, lo que condicionó a diversas instituciones médicas a prestar una atención sistematizada a los efectos indeseables de los mismos. En 1952, la Asociación Médica Americana, ante la sospecha de que el cloranfenicol podía ser responsable del incremento observado en la incidencia de la Anemia Aplásica, invitó a los médicos a comunicar los casos observados mediante la distribución de un impreso y su correspondiente registro; en 1961, extendió tal registro no sólo al cloranfenicol sino también a los efectos indeseables de cualquier otro medicamento.(2)

En 1960 varios países iniciaron la vigilancia de los medicamentos, a raíz de la epidemia de focomelia en recién nacidos causada por la Talidomida. En 1968, se crea el Programa Internacional de Vigilancia Farmacéutica, con el propósito de reunir los datos existentes sobre reacciones adversas a medicamentos y desarrollar así un sistema de aplicación internacional para la identificación precoz de las señales de alarma. La OMS, en el marco del Programa Internacional para el monitoreo de medicamentos, propuso la creación de un centro para la Farmacovigilancia, establecido actualmente en Uppsala, Suecia.(3)

En El Salvador, en su marco de la Política Nacional de Salud 2015-2019 se establece la profundización y ampliación de la Reforma de Salud, Eje 3: Medicamentos y otras Tecnologías Sanitarias, la cual define al Centro Nacional de Farmacovigilancia como dependencia de la Dirección de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud, quien es el coordinador del Sistema Nacional de Farmacovigilancia del país.(4)

Es importante reconocer que el acto médico no culmina con una prescripción, sino que es necesario dar seguimiento a la misma y conocer como es el cumplimiento de ésta y cuáles son las consecuencias prácticas.

### 3. OBJETIVOS

- **Objetivo General:**

Describir la prevalencia de Reacciones Adversas a antihipertensivos: Enalapril, Amlodipino e Hidroclorotiazida prescritos en el primer nivel de atención de salud en las UCSF B El Derrumbado y El Sitio y en la UCSF I Mizata.

- **Objetivo Específico:**

1. Identificar los efectos adversos más comunes de los antihipertensivos en estudio.
2. Definir la relación causal entre los antihipertensivos en estudio y las Reacciones Adversas asociadas.
3. Establecer el grado de control de presión arterial en los pacientes que presentan una Reacción Adversa a dichos antihipertensivos.

## **4. MARCO TEÓRICO**

### **4.1 Definición**

Se define como Medicamento a toda sustancia simple o compuesta, de origen natural, sintética o semisintética que tiene propiedades terapéuticas, profilácticas o diagnósticas y se presenta en una dosis y forma adecuada para su administración(5)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la Farmacovigilancia, es la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporciona tanto los profesionales de la salud como los pacientes, acerca de los efectos adversos de los medicamentos, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño en los pacientes. (6)

Reacción adversa a medicamento: Según la Organización Mundial de la Salud, es la reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad. (7)

### **4.2 Generalidades**

#### **4.2.1 Objetivos de la Farmacovigilancia**

La Farmacovigilancia como ciencia de la Organización Mundial de la Salud y actividad del Centro Nacional de Fármaco Vigilancia, persigue los siguientes objetivos:

- ✓ Velar por la seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicamentos.
- ✓ Detectar reacciones adversas, Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización y otros problemas relacionados al uso de medicamentos, comunicando los hallazgos oportunamente.
- ✓ Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios.

- ✓ Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz.
- ✓ Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de Farmacovigilancia, y su efectiva comunicación al público.(4)

#### **4.2.2 Actividades de Farmacovigilancia**

El Ministerio de Salud de El Salvador, a través del Centro Nacional de Fármaco Vigilancia, es el responsable de coordinar las actividades de Farmacovigilancia de los medicamentos autorizados para su comercialización y distribución a nivel nacional. Las actividades de farmacovigilancia se realizarán a través de una red de unidades efectoras que está integrada por:

- ✓ Las dependencias responsables de la Fármaco Vigilancia en las instituciones del Sistema Nacional de Salud, que prestan servicios de salud, las cuales son: Ministerio de Salud, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, Instituto Salvadoreño de Bienestar Magisterial, Fondo Solidario para la Salud, Comando de Sanidad Militar, Instituto Salvadoreño de Rehabilitación Integral.
- ✓ Los profesionales de la salud, municipalidades prestadoras de servicio de salud, los establecimientos y clínicas privadas con o sin fines de lucro.
- ✓ Los profesionales responsables del registro sanitario de los medicamentos, los responsables de la fabricación, importación, distribución, almacenamiento y dispensación de los mismos.

Las actividades de farmacovigilancia lideradas por el Ministerio de Salud, a través del Centro Nacional de Fármaco Vigilancia, se gestionarán sobre la base de las notificaciones espontáneas de Reacciones Adversas a Medicamentos, Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización y problemas relacionados al uso de medicamentos, suministradas por las unidades efectoras; la información de seguridad de medicamentos emitida por autoridades y organismos sanitarios nacionales o internacionales.

Otros actores: las universidades relacionadas al área de la salud apoyarán al Centro Nacional de Fármaco Vigilancia promoviendo las actividades de Farmacovigilancia.(4)

#### **4.2.3 Métodos para obtener información en Farmacovigilancia**

El objetivo más importante de la Fármaco Vigilancia es la identificación de eventos adversos relacionados con los medicamentos. La observación clínica y la notificación de sospechas de Reacciones Adversas suelen ser los métodos más rápidos y eficaces para generar alertas y señales. (7)

Para desarrollar actividades de Farmacovigilancia, existen diversos métodos:

##### **A. Sistema de notificaciones espontáneas:**

Se basa en la identificación y detección de las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria y el envío de esta información a un organismo que la centraliza.

##### **B. Sistemas de farmacovigilancia intensiva:**

Se fundamentan en la recolección de datos en forma sistemática y detallada de todos los efectos perjudiciales, que pueden concebirse como inducidos por los medicamentos, en grupos bien definidos de la población. Se dividen en dos grandes grupos:

- ✓ Sistemas centrados en el medicamento.
- ✓ Sistemas centrados en el paciente.

#### **4.2.4 Guía para la Notificación de las sospechas de RAM**

Para que cualquiera de los sistemas de Fármaco Vigilancia aplicado sea eficaz, todos los profesionales de la salud en contacto con los pacientes que consuman medicamentos deben involucrarse en la notificación.(7)

#### 4.2.4.1 Clasificación de RAM

Las reacciones adversas según su seriedad (o desenlace) se clasifican en:

**A. Serias (Graves)** Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de un medicamento, y que:

- ✓ Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
- ✓ Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- ✓ Es causa de discapacidad persistente o significativa.
- ✓ Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

**B. No serias (No graves)** Cualquier evento, sospecha y reacción adversa que no cumplan los criterios de seriedad o gravedad, especificada anteriormente.

#### ¿Qué se debe notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia?

- ✓ Se debe notificar las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos.
- ✓ Se debe notificar los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización.
- ✓ Otros problemas relacionados a medicamentos, siempre y cuando generen daño al paciente, incluidos la dependencia, el abuso, el mal uso, errores de medicación.
- ✓ Casos de intoxicación por uso de medicamentos.
  
- ✓ Se deberá notificar toda sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos o Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización de las que se tenga conocimiento, dando prioridad a las

reacciones graves o inesperadas y a todas aquellas de medicamentos de reciente comercialización en el país.

#### **4.2.4.2 Formas de notificación según sistema disponible**

Las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos y Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización serias (graves) a medicamentos, se deberán comunicar al Centro Nacional de Farmacovigilancia dentro de las 72 horas de conocerse el hecho. Las demás sospechas de reacciones adversas deberán notificarse dentro del plazo de 10 días hábiles.

Las formas de notificación al Centro Nacional de Fármaco Vigilancia, son las siguientes:

##### **A. Sistema de Notificación en Línea:**

La pueden realizar los centros asistenciales, titulares de registro sanitario y otros usuarios. Al tener conocimiento de una sospecha de Reacción Adversa a Medicamento (RAM), Evento Supuestamente Atribuido a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) o un problema relacionado a medicamentos, ingresar en el sitio web: [cnfv.salud.sv](http://cnfv.salud.sv), ACCESO DIRECTO: "Hoja RAM-ESAVI electrónica en línea" y llenar el reporte de Reacción Adversa a Medicamentos Centro Nacional de Fármaco Vigilancia (hoja amarilla electrónica)".

##### **B. Sistema de Notificación en Papel:**

Los profesionales de la salud que tengan conocimiento de una sospecha de Reacción Adversa a Medicamento podrán llenar el formulario en papel de "Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos" (Anexo 6) según corresponda, disponibles en los establecimientos del MINSAL o en archivo pdf en el sitio web: [cnfv.salud.sv](http://cnfv.salud.sv) en ACCESOS DIRECTOS, para ser descargado e imprimir la hoja en papel.

- ✓ Las notificaciones en papel podrán ser enviadas por uno de los siguientes medios: Correo electrónico, como archivo adjunto, a la dirección [farmacovigilancia@salud.gob.sv](mailto:farmacovigilancia@salud.gob.sv)

- ✓ Correspondencia enviada por mensajería al Centro Nacional de Farmacovigilancia: Blvd Merliot y Av. Jayaque, Urb. Jardines del Volcán, Edificio DNM, 2ª Planta, Ciudad Merliot, Santa Tecla, La Libertad.

### **4.3 Fármacos Antihipertensivos**

El arsenal terapéutico de los fármacos antihipertensivos es en la actualidad muy amplio y comprende diferentes familias de fármacos con diversos mecanismos de acción. Las seis familias de fármacos que la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión consideran como de primera línea son los diuréticos, bloqueadores betaadrenérgicos, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueadores alfa y antagonistas de los receptores de la angiotensina II. (8)

En las UCSF de estudio se utilizan los siguientes antihipertensivos: Enalapril 20 mg/tableta (Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina) Hidroclorotiazida 25 mg/tableta (Diurético), Amlodipino 5 mg/tableta (Antagonista del Calcio).

#### **4.3.1 Mecanismos de Acción de los Antihipertensivos de estudio**

##### **A. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina**

Entre los mecanismos fisiológicos que dispone el organismo para la regulación de la presión arterial, el sistema renina-angiotensina-aldosterona juega un importante papel. Este sistema es una cascada enzimática que finaliza en la formación de la angiotensina II (fig. 1). Las etapas principales son:

- ✓ Transformación del angiotensinógeno en angiotensina I. Catalizado por la renina con mecanismo de regulación a nivel renal.
- ✓ Transformación de la angiotensina I en angiotensina II. Catalizado por la enzima angiotensina convertasa (ECA).

Dicho sistema tiene dos acciones vasoconstrictora y natriurética y, con ellas, regula la presión arterial, el balance de sodio y el equilibrio ácido-base. La angiotensina II es un octapéptido con actividad fuertemente vasoconstrictora.

Mantiene la presión sanguínea por distintos mecanismos que responden a una serie compleja de acciones farmacológicas: En el sistema vascular produce vasoconstricción, en el renal estimula la secreción de la aldosterona, en el sistema nervioso simpático incrementa la liberación de noradrenalina en las terminales nerviosas y disminuye su recaptación presináptica, y a nivel cardíaco incrementa la contractibilidad cardíaca.

Los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) actúan en el sistema renina-angiotensina, inhibiendo la ECA, bloqueando la transformación de la angiotensina I en angiotensina II. Dicha enzima está presente no solamente en el plasma, sino también en otras estructuras tisulares como el hígado, cerebro, pulmón, corazón, riñones y vasos sanguíneos. La Enzima Convertidora de Angiotensina también interviene catalizando la degradación de la bradisinina. La inhibición de este proceso incrementa la concentración de bradisinina (sustancia vasodilatadora) y puesto que ésta estimula la síntesis de prostaglandinas, ambas sustancias pueden contribuir a los efectos farmacológicos de los IECA (fig. 1). Esta multiplicidad de efectos puede ayudar a explicar algunas de las propiedades y ventajas de los IECA frente a otros fármacos que actúan en la hipertensión:

- ✓ La disminución de la presión sanguínea no va acompañada de taquicardia.
- ✓ Presentan mayor efectividad frente a otros fármacos que se comportan como vasodilatadores.
- ✓ No interfieren en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y ácido úrico. (9)

Algunos de los IECA son capaces de mantener la acción de la bradiquinina produciendo una disminución de la resistencia vascular periférica y, por ende, la presión arterial. (10)

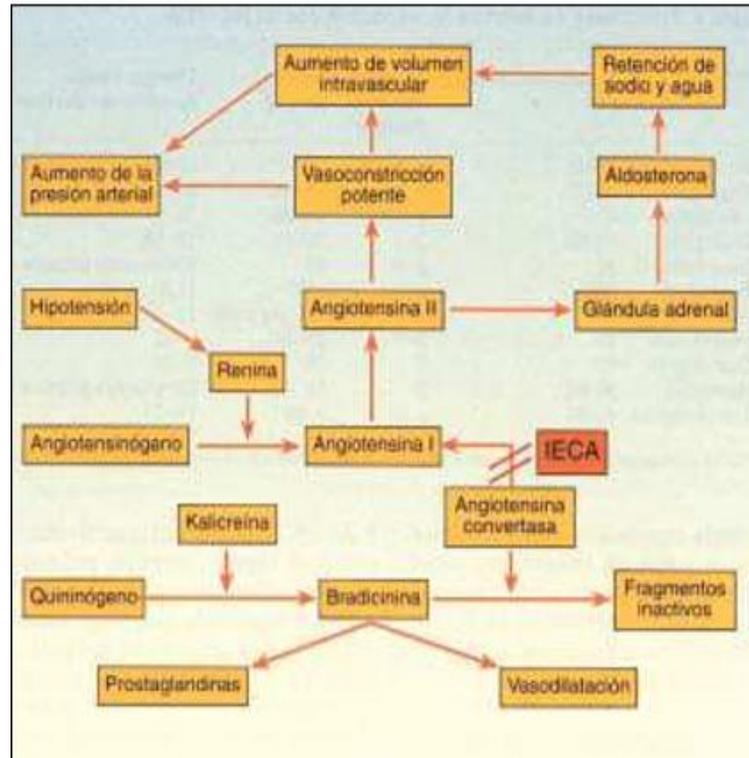


Figura 1: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

## B. Diuréticos

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, actúan en la porción inicial del túbulo contorneado distal donde inhiben el cotransportador  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  y aumentan la excreción renal de ambos iones. En menor medida interfieren la corriente electrolítica en el túbulo proximal e inhiben moderadamente la anhidrasa carbónica. Como consecuencia se produce una excreción moderada de  $\text{Na}^+$  (entre 5 y 10%),  $\text{Cl}^-$  y agua. Incrementan la eliminación de  $\text{K}^+$  y  $\text{Mg}^{++}$ , mientras que reducen la de bicarbonato,  $\text{Ca}^{++}$  y ácido úrico. No modifican el flujo renal, pero disminuyen la presión de filtrado glomerular(11)

Administrados en monoterapia, los diuréticos tiazídicos reducen la presión arterial y aumentan el efecto de otros antihipertensivos. Todos los diuréticos tienen una curva dosis-respuesta antihipertensiva muy plana. Es decir, el aumento de la dosis no se sigue de un aumento proporcional del efecto sobre la presión arterial. Sin embargo, hay buena relación entre la dosis utilizada y la incidencia de reacciones adversas, que son más frecuentes cuanto mayor sea la dosis.

### **C. Antagonistas del Calcio**

De acuerdo con el tipo de canal de calcio que bloquean, pueden dividirse en:

- ✓ Bloqueantes de los canales L: Dihidropiridínicos, Benzotiazepínicos, Fenilalquilaminas.
- ✓ Bloqueantes de los canales T: Mibefradil
- ✓ Mixtos: Bloqueantes de los canales L y de Na.(12)

Actúan sobre los canales de calcio dependientes del voltaje de larga duración (tipo L), responsables de las fases tardías del potencial de acción. Estos canales de las células musculares lisas miocárdicas y vasculares son estructuras moleculares complejas, compuestas por 4 subunidades (denominadas  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  y  $\delta$ ).

El poro que permite el flujo intracelular de calcio se localiza en la subunidad  $\alpha_1$  y su apertura se puede ver estimulada por agonistas betaadrenérgicos. Hay diferentes sitios de unión para los DHP (sitio N), diltiazem (sitio D) y verapamilo (sitio V). La unión de los AC altera el patrón de apertura del canal de calcio, que pasa a abrirse en pequeños intervalos (en vez de hacerlo de manera prolongada), disminuyendo la cantidad neta total de calcio que entra en el citosol. Es decir, los AC no “bloquean”, sino que reducen el flujo de calcio a la célula muscular. (13)

#### **4.3.2 Reacciones adversas asociadas a Antihipertensivos de estudio**

Las Reacciones Adversas a antihipertensivos tienen especial interés debido a que la Hipertensión Arterial es un trastorno a menudo asintomático que habitualmente precisa un tratamiento farmacológico indefinido. Se clasifican en tipo A y B.

El tipo A están relacionadas con sus efectos farmacológicos, son predecibles y su frecuencia es elevada. Se puede citar como ejemplos la hiperuricemia por tiazidas, la bradicardia por bloqueadores beta o los edemas por dihidropiridinas (DHP).

Las de tipo B no están relacionadas con efectos esperables, tienen un mecanismo mal conocido, y son menos frecuentes y más graves. Como

ejemplo se encuentra la agranulocitosis por captopril o el lupus por hidralazina. (14)

#### **4.3.2.1 Reacciones Adversas a IECA: Enalapril**

La tos es un motivo de consulta frecuente que muchas veces plantea un desafío para el médico tratante. Constituye, asimismo, el efecto adverso más frecuente en pacientes tratados con un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA).

La tos suele ser seca, no productiva y, muchas veces, asociada con picazón o sensación desagradable en la garganta. La asociación entre el consumo de un IECA y este fenómeno no siempre es causal. Actualmente, el modo más adecuado de establecer causalidad es observar la desaparición de la tos al suspender el tratamiento y su reaparición al reintroducir la droga (dechallenge-rechallenge). (15)

El angioedema es el efecto adverso más grave de los IECA. Afecta principalmente la cara, los labios y la lengua. La mayoría de los casos son leves, sin requerimiento de tratamiento alguno. Sin embargo, no detectarlo predispone a la recurrencia del cuadro, con incremento en su gravedad.

#### **4.3.2.2 Reacciones Adversas a Diuréticos: Hidroclorotiazida**

La excreción excesiva de potasio es la reacción adversa mejor conocida de las tiazidas, está vinculada a su mecanismo de acción, que favorece la aparición de hipopotasemia y la presentación de arritmias, especialmente Torsade de Pointes y fibrilación ventricular que pueden producir muerte súbita (16)

Este efecto es más frecuente con dosis altas. Las tiazidas, sobre todo a dosis altas, pueden alterar el metabolismo de los lípidos con incremento de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, y el de los hidratos de carbono con deterioro de la tolerancia a la glucosa. Se ha descrito que los pacientes tratados con diuréticos presentan mayor frecuencia de nuevos diagnósticos de diabetes que los tratados con otros fármacos (53,5 frente a 30,6%) (17)

Podría existir una explicación fisiopatológica ya que la secreción de insulina es dependiente de potasio y la hipopotasemia inducida por los diuréticos podría disminuir la secreción de la hormona y favorecer la hiperglucemia.

#### **4.3.2.3 Reacciones Adversas a los Antagonistas del Calcio: Amlodipino**

El Amlodipino puede causar rubor, cefalea, mareo postural, palpitaciones, edemas. (12)

El efecto hipotensor agudo producido por el Amlodipino estimula los barorreceptores vasculares y activa el sistema nervioso simpático, condicionando la aparición de efectos secundarios. La liberación de noradrenalina produce taquicardia y algunos de los efectos secundarios precoces de este fármaco (mareo y flushing). La cefalea también es resultado de dicha vasodilatación periférica. Finalmente, el estímulo betaadrenérgico conlleva un aumento de la actividad de renina plasmática, con la consecuente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

El edema es el efecto secundario tardío más frecuente del Amlodipino. Se debe a la dilatación precapilar arteriolar que, en ausencia de una correspondiente dilatación poscapilar o venular, produce un aumento de la presión hidrostática a nivel capilar, con la consecuente extravasación de líquido al espacio extravascular.(13)

## 5. DISEÑO METODOLÓGICO

- **Tipo de Investigación**

Descriptivo.

- **Período de investigación**

Estudio transversal, el período de investigación se establece de enero a abril del presente año.

- **Universo**

La población de estudio, son todos los pacientes de las UCSF-B El Sitio (Usulután), El Derrumbado (La Unión) y la UCSF-I Mizata (La Libertad) con diagnóstico de Hipertensión Arterial (según CIE-10: I10 Hipertensión Esencial Primaria), según datos del Sistema SIMMOW son 560 personas, cuya población femenina es de 395 y masculina 165.

- **Muestra: Cálculo y diseño muestral**

El muestreo es No Probabilístico, tipo: Por conveniencia.

La muestra corresponde a 184 personas que cumplen con los criterios de inclusión.

***Criterios de inclusión:***

- ✓ Pacientes tratados en la consulta externa de las UCSF-B El Sitio (Usulután), El Derrumbado (La Unión) y la UCSF-I Mizata (La Libertad) con diagnóstico de Hipertensión Arterial (según CIE-10: I10 Hipertensión Esencial Primaria).
- ✓ Pacientes que son tratados únicamente con los antihipertensivos: Enalapril, Amlodipino e Hidroclorotiazida.

- ✓ Pacientes evaluados en la consulta externa de los establecimientos ya descritos durante el período comprendido entre el 1 de enero al 30 de abril del 2018.
- ✓ Pacientes diagnosticados con Hipertensión Arterial, cuyas edades oscilan entre los 30 a 80 años.

***Criterios de exclusión:***

- ✓ Pacientes diagnosticados con Hipertensión Arterial quienes llevan controles médicos en Hospitales de segundo o tercer nivel de atención.
- ✓ Pacientes hipertensos que llevan sus controles con médico particular.
- ✓ Pacientes diagnosticados con Hipertensión Arterial con edades que no pertenecen al rango de estudio.
- ✓ Pacientes con comorbilidades.
- ✓ Pacientes embarazadas con diagnóstico de Hipertensión Arterial.
- ✓ Pacientes diagnosticados con Hipertensión Arterial que no toman ninguno de los medicamentos en estudio.

- **Operacionalización de variables, cruce de variables, instrumento de recolección de datos**

<b>Variable</b>	<b>Definición Operativa</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicador</b>
<b>Edad</b>	Cantidad de años cumplidos al momento del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 30-39 años</li> <li>✓ 40-49 años</li> <li>✓ 50-59 años</li> <li>✓ 60-69 años</li> <li>✓ 70-80 años</li> </ul>	SIMMOW Expedientes clínicos
<b>Sexo</b>	Condición orgánica que caracteriza a los individuos en: masculino o femenino	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Masculino</li> <li>✓ Femenino</li> </ul>	SIMMOW Expedientes clínicos
<b>Dosis</b>	Cantidad de medicamento en miligramos ingeridos en cada toma.	Unidades internacionales en miligramos	Expedientes clínicos
<b>Duración</b>	Cantidad de veces que se toma el medicamento.	Número de veces de la toma de la dosis por día	Expedientes clínicos
<b>Tiempo de uso</b>	Duración en meses del uso de medicamento.	Cantidad de meses en que se ha utilizado el medicamento	Expedientes clínicos
<b>RAM</b>	Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades	RAM presentada	Hoja RAM
<b>Clasificación</b>	Severidad de la		Expediente Clínico

<b>de severidad de RAM</b>	reacción adversa. Entiéndase reacción Grave como: amenaza vital, ingreso hospitalario o prolongación del mismo, discapacidad o invalidez persistente, malformación congénita.		Hoja RAM
<b>Antihipertensivo utilizado</b>	Medicamento que se utiliza para el tratamiento: antihipertensivo.	Enalapril Hidroclorotiazida Amlodipino	Expedientes clínicos

- **Fuentes de información**

Las fuentes son primarias y secundarias. Primarias porque se tiene contacto directo con la población de estudio y Secundaria porque se tiene información adicional de bases de datos nacionales: SIMMOW, Censos de consulta y SIFF (Sistema de Información de Ficha Familiar).

- **Técnicas de obtención de información**

La encuesta

- **Herramientas para obtención de información**

Entrevista estructurada  
Cuestionario de RAM (Reacción Adversa a Medicamentos)

- **Mecanismos de confidencialidad y resguardo de los datos**

El protocolo no será sometido a evaluación por ningún Comité de Ética de Investigación, sin embargo, se resguardará la confidencialidad de los pacientes, así como los datos en su conjunto, que solo se utilizarán para fines académicos.

La base de datos se encuentra en documento Excel, en donde se ha asignado un código a cada paciente.

- **Procesamiento y análisis de la información**

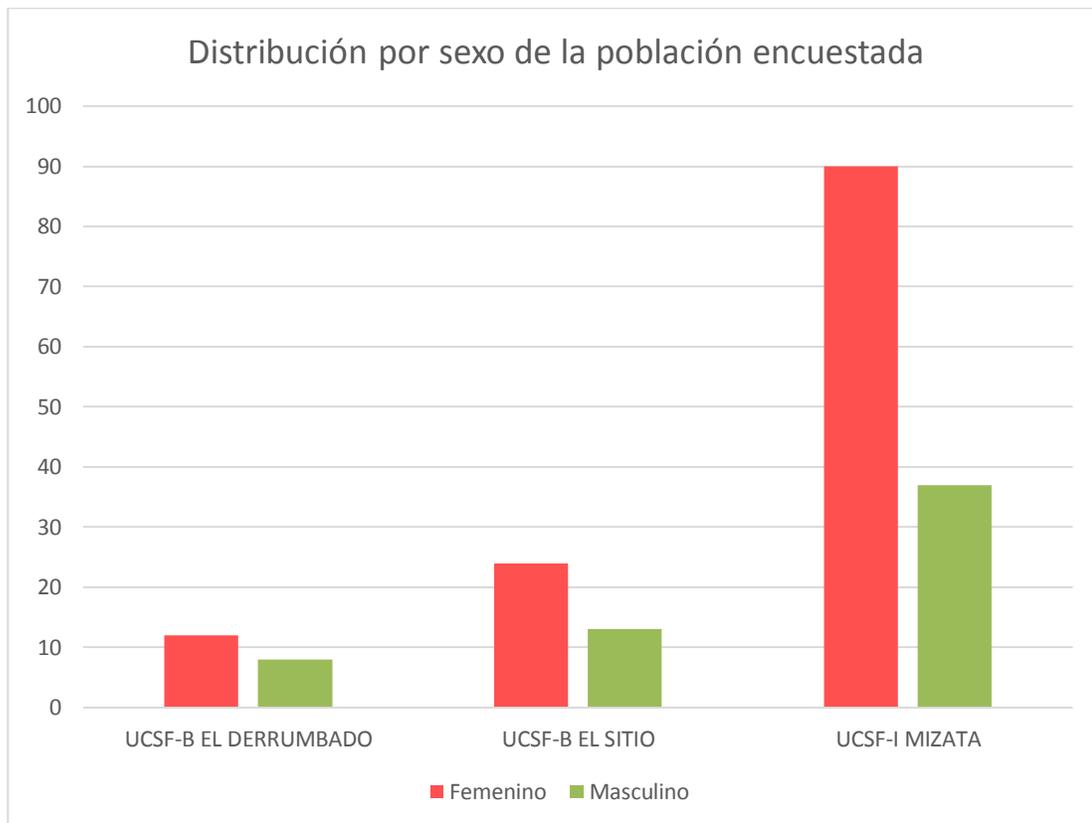
Se identificarán los casos de Reacción Adversa a Medicamento en el periodo de estudio durante las consultas, se tomarán los números de expedientes.

Se solicitarán los expedientes a archivo de cada unidad para su minuciosa revisión.

Se aplicará el instrumento de recolección de datos que contiene los ítems correspondientes a las variables, basados en los objetivos plasmados, posterior a lo cual se sistematizará en hoja de Excel 2016 para posterior utilización de un software estadístico accesible.

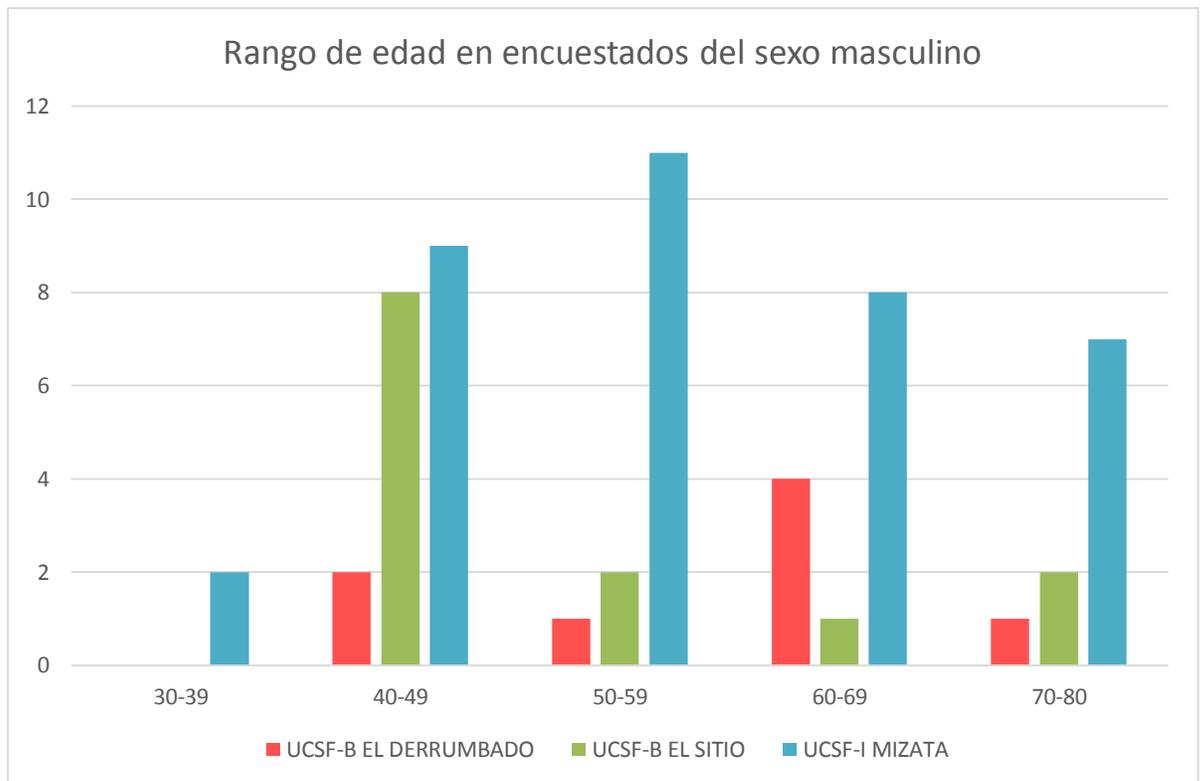
## 6. RESULTADOS

**Gráfico 1: Distribución por sexo de la población encuestada de las UCSF-B El Derrumbado, UCSF-B El Sitio y UCSF-I Mizata, Enero-Abril 2018**



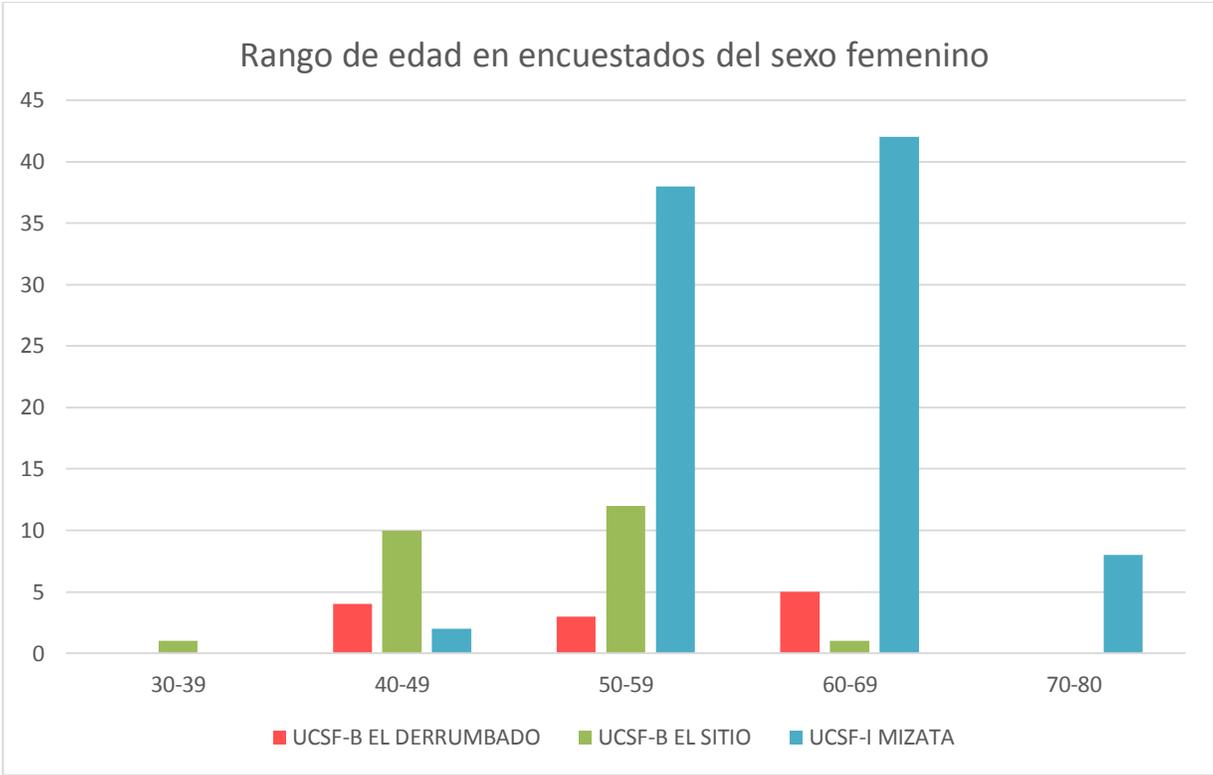
Según la distribución por sexo de los encuestados, en las UCSF-B El Derrumbado el 4% son hombres y el 7% son mujeres, UCSF-B EL Sitio el 7% son hombres y el 13% son mujeres, UCSF-I Mizata el 20% son hombres y el 49% corresponden a mujeres.

**Gráfico 2: Distribución según rango de edad encuestados del sexo masculino de las UCSF-B El Derrumbado, UCSF-B El Sitio y UCSF-I Mizata, enero-abril 2018**



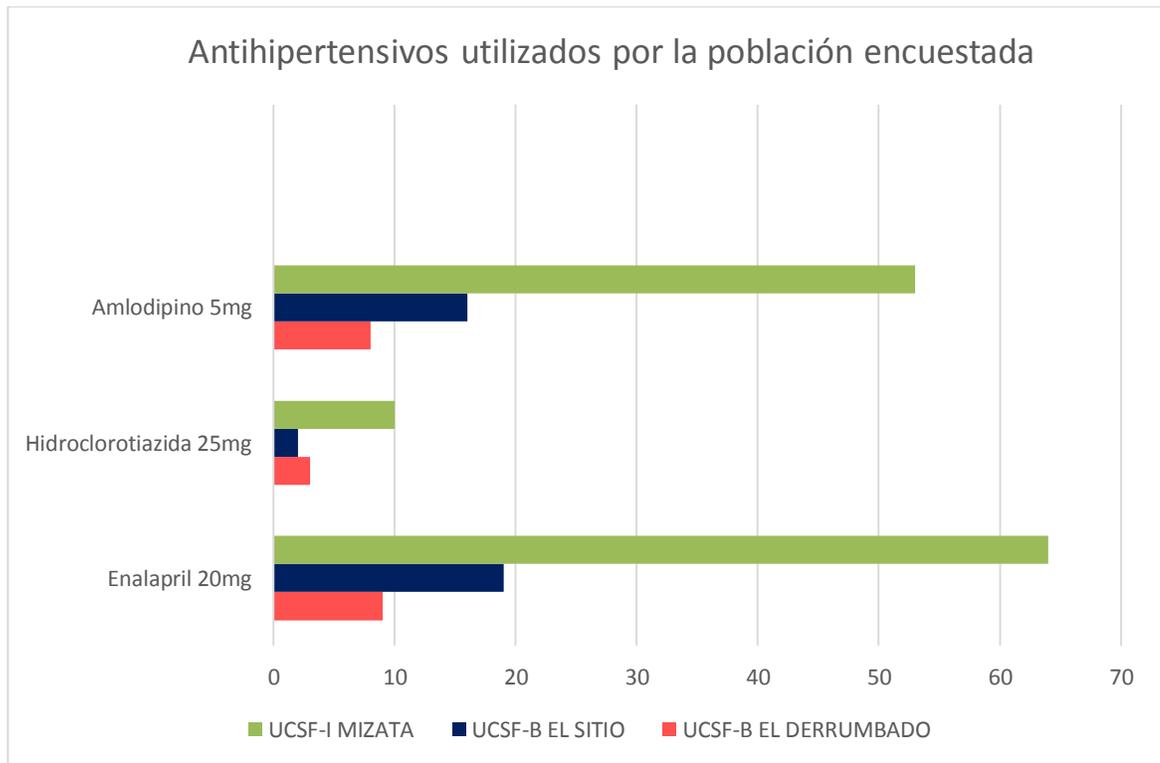
Los rangos de edad más frecuente correspondientes al sexo masculino son de 40 a 49 años con el 33%, seguido del intervalo de 50 a 59 años con el 24% representando un 57% del total de la población encuestada.

**Gráfico 3: Distribución según rango de edad encuestados del sexo femenino de las UCSF-B El Derrumbado, UCSF-B El Sitio y UCSF-I Mizata, enero-abril 2018**



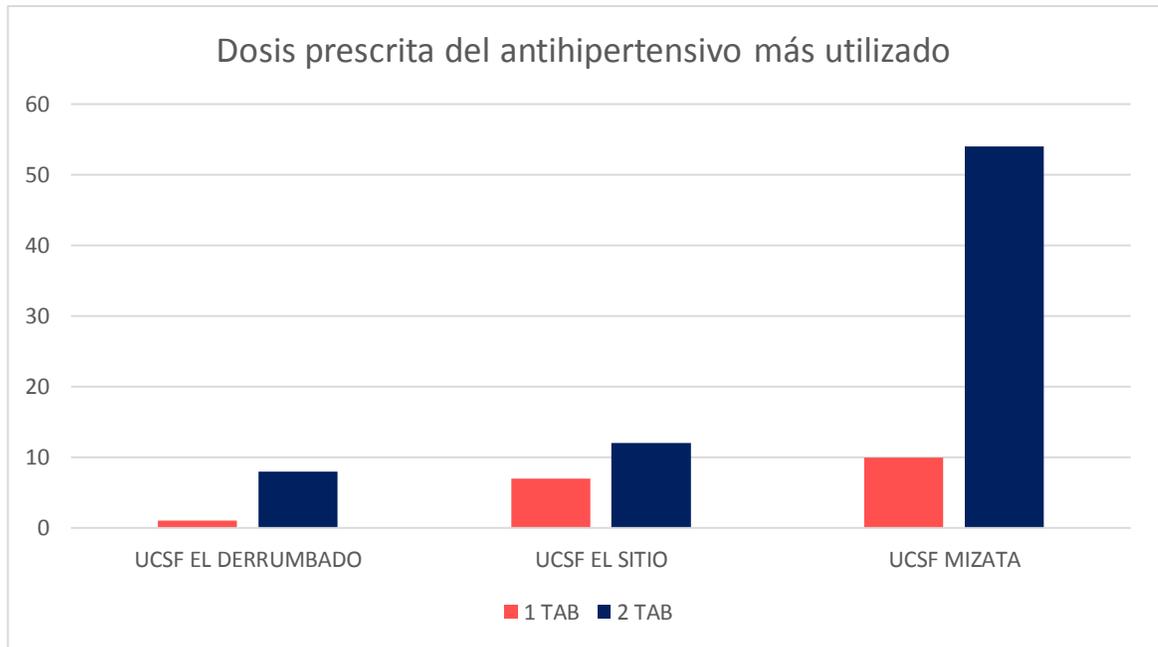
Los rangos de edad más frecuente correspondientes al sexo femenino son de 50 a 59 años con el 42%, seguido del intervalo de 60 a 69 años con el 38% representando un 80% del total de la población encuestada.

**Gráfico 4: Antihipertensivo utilizado por la población encuestada de las UCSF-B El Derrumbado, UCSF-B El Sitio y UCSF-I Mizata, enero-abril 2018**



El antihipertensivo más utilizado por la población encuestada es el Enalapril 20 mg/ tableta con un total del 50%, seguido del Amlodipino 5mg/tableta con un 42% y el 8% restante corresponde a la Hidroclorotiazida 25 mg/tableta.

**Gráfico 5: Dosis prescrita del antihipertensivo más utilizado: Enalapril 20 mg/tableta en la población encuestada de las UCSF-B El Derrumbado, UCSF-B El Sitio y UCSF-I Mizata, enero-abril 2018**



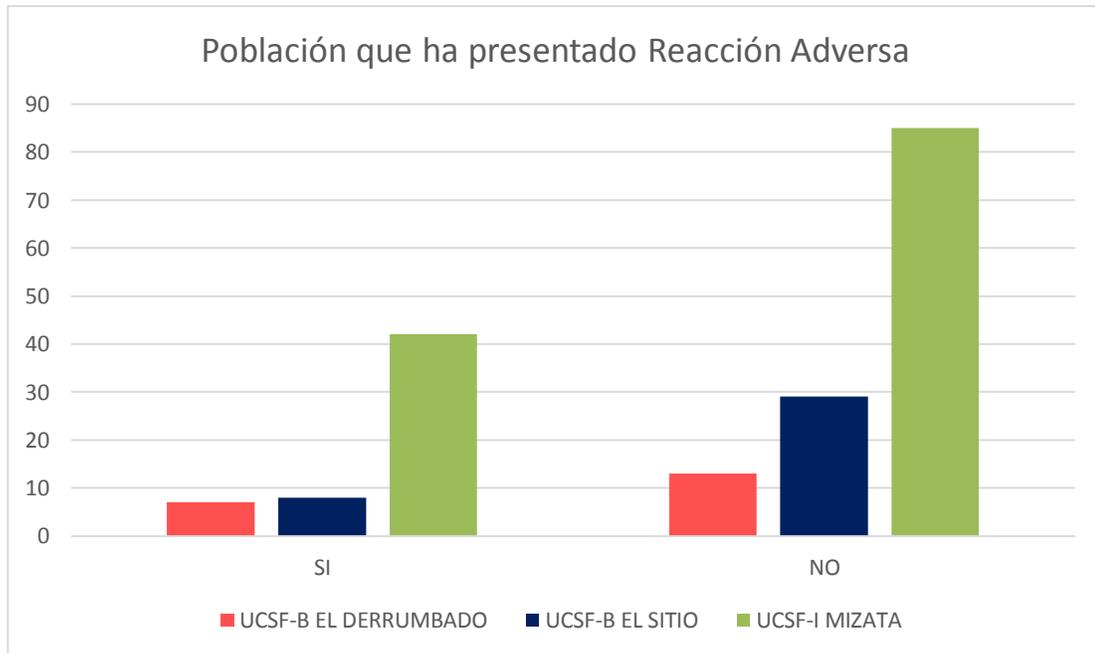
El antihipertensivo más utilizado por la población encuestada es el Enalapril 20 mg/tableta, cuya dosis prescrita se divide en 1 o 2 tabletas al día.

En la UCSF-B El Derrumbado, el 11% de la población consume 1 tableta al día y el 89% 2 tabletas.

En la UCSF-B El Sitio, el 37% se medica con 1 tableta versus el 63% que consumen 2 tabletas.

En la UCSF-I Mizata, el 16% de la población consume 1 tableta mientras que el 84% se medican con 2 tabletas.

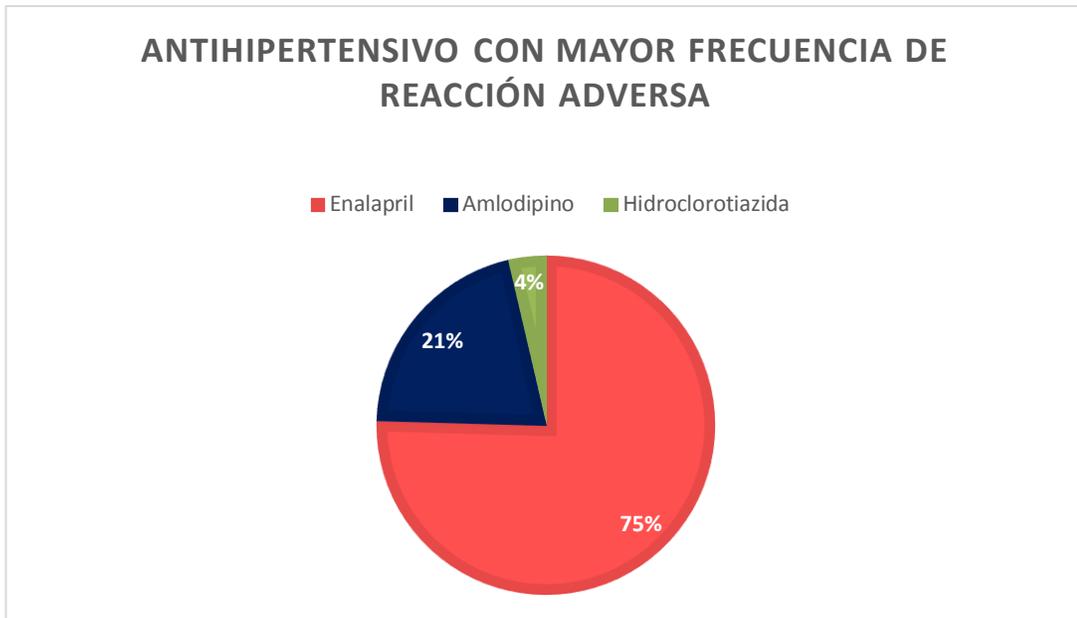
**Gráfico 6: Población encuestada que ha presentado Reacción Adversa en las UCSF-B El Derrumbado, UCSF-B El Sitio y UCSF-I Mizata, enero-abril 2018**



Sólo el 31% de la población encuestada presenta reacción adversa a los antihipertensivos ya descritos, cuyo 74% corresponde a los pacientes de la UCSF-I Mizata.

El 69% de los encuestados no presentan ninguna reacción adversa.

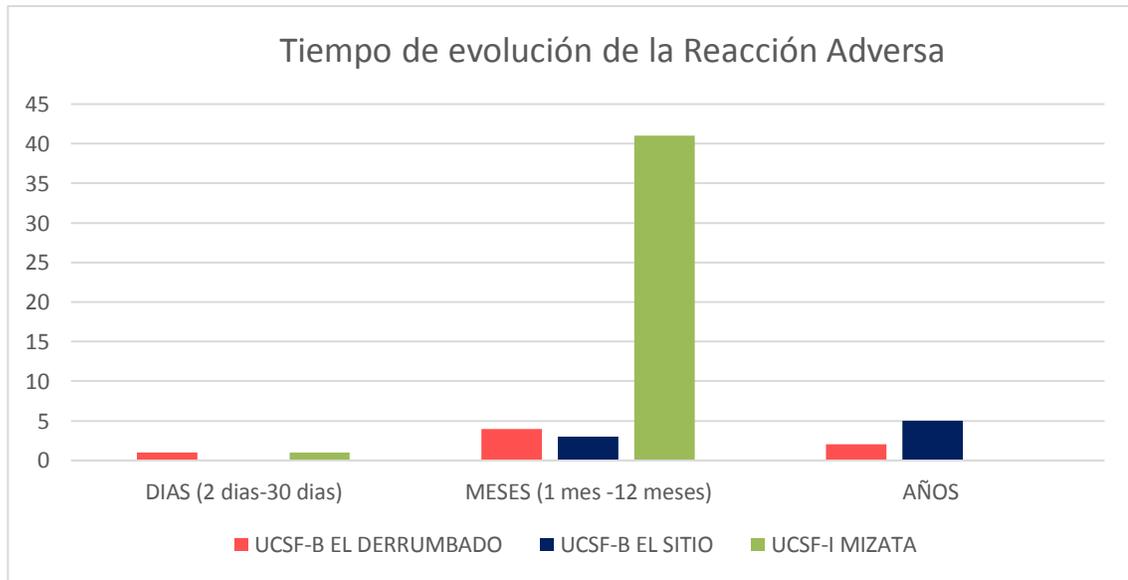
**Gráfico 7: Antihipertensivo con mayor frecuencia de Reacción Adversa en la población encuestada de las UCSF-B El Derrumbado, UCSF-B El Sitio y UCSF-I Mizata, enero-abril 2018**



El antihipertensivo con mayor afectación es el Enalapril 20 mg/tableta, el cual representa el 75% de reacciones adversas sufridas por la población encuestada.

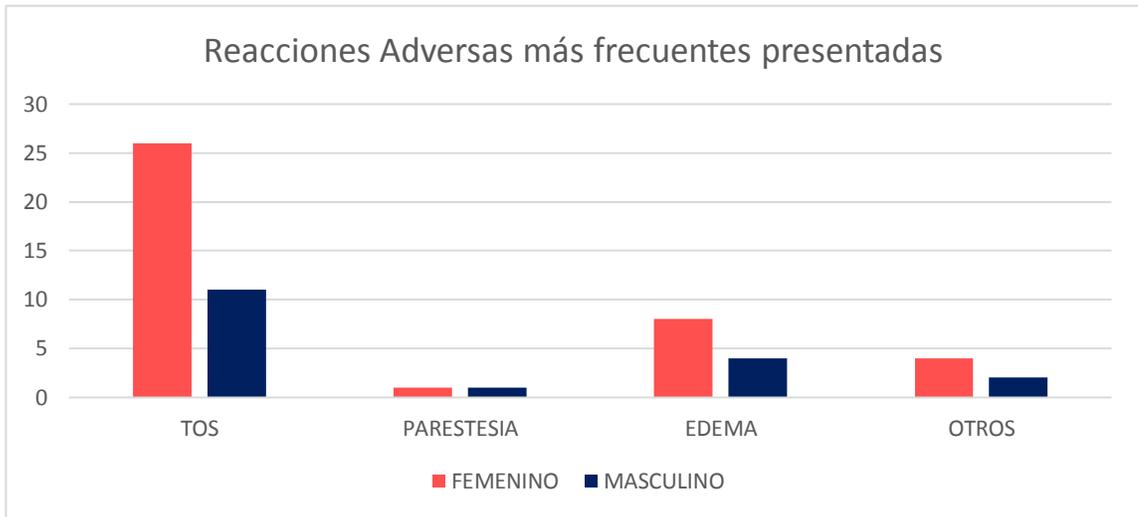
No obstante, el 21% de efectos indeseados son causados por Amlodipino y el 4% restante por Hidroclorotiazida.

**Gráfico 8: Tiempo de evolución de la Reacción Adversa en la población encuestada de las UCSF-B El Derrumbado, UCSF-B El Sitio y UCSF-I Mizata, enero-abril 2018**



El tiempo de evolución de la Reacción Adversa sufrida por la población encuestada corresponde al 4% en días, 84% en meses y 12% en años.

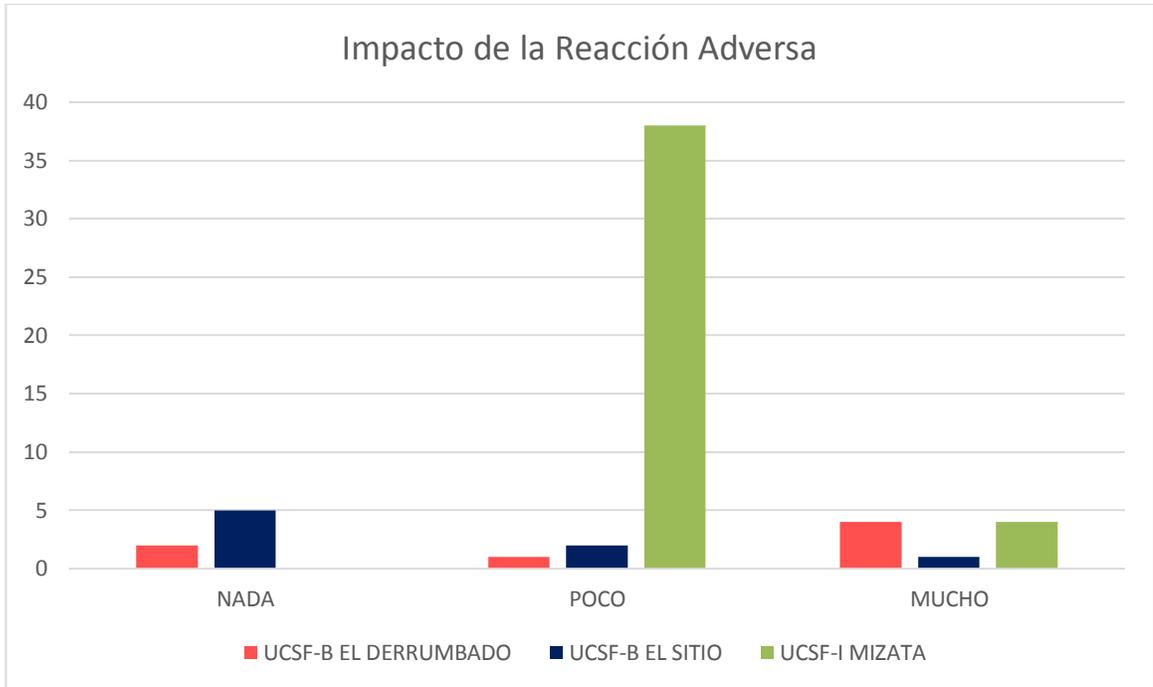
**Gráfico 9: Reacción Adversa presentada en la población encuestada de las UCSF-B El Derrumbado, UCSF-B El Sitio y UCSF-I Mizata, enero-abril 2018**



La reacción adversa más frecuente en los encuestados es la tos con un 65% de afectación, donde el 70% de la población es femenina y el 30% corresponde al sexo masculino.

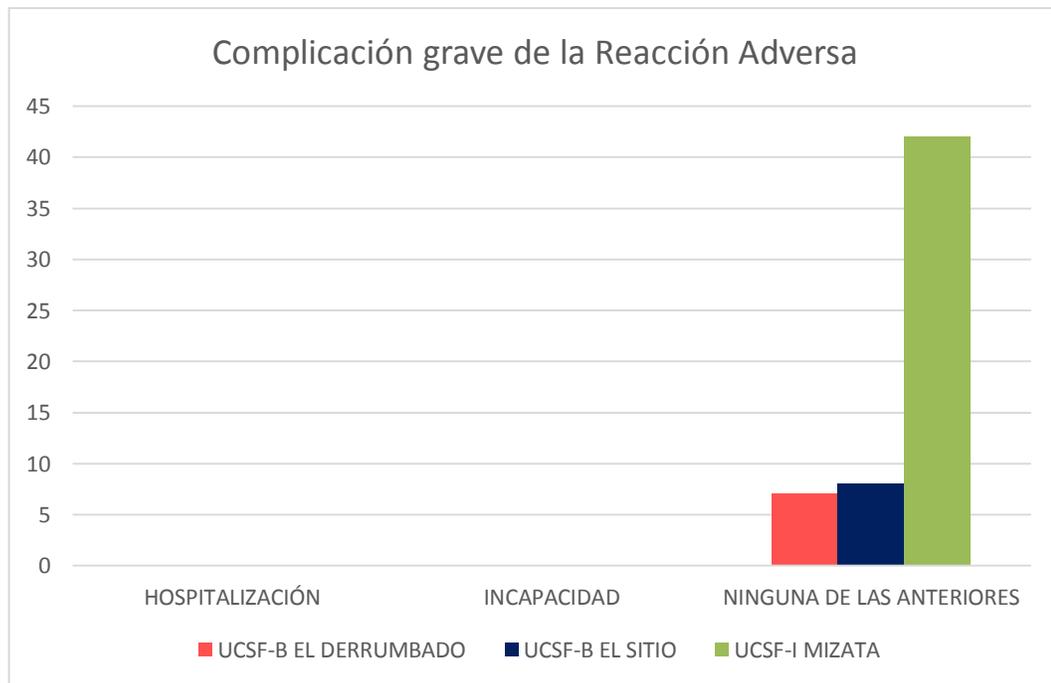
El efecto indeseado que ocupa el segundo lugar corresponde al edema, cuyo valor es del 21%.

**Gráfico 10: Impacto de la Reacción Adversa en la población encuestada de las UCSF-B El Derrumbado, UCSF-B El Sitio y UCSF-I Mizata, enero-abril 2018**



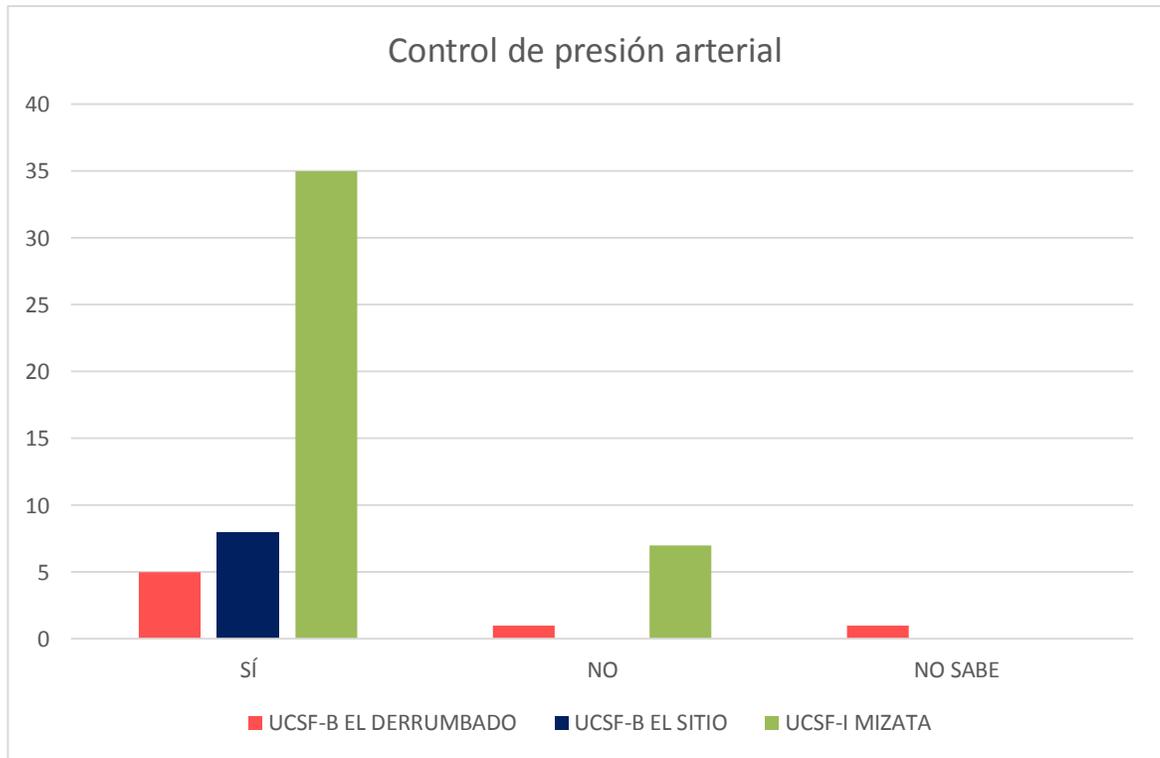
El 76% de la población afectada, expresa poco nivel de impacto de la reacción adversa de los antihipertensivos de estudio.

**Gráfico 11: Complicaciones de las Reacciones Adversas en la población encuestada de las UCSF-B El Derrumbado, UCSF-B El Sitio y UCSF-I Mizata, enero-abril 2018**



De la población encuestada, ninguno de los pacientes ha presentado una reacción adversa grave a los antihipertensivos de estudio (Hospitalización o Incapacidad).

**Gráfico 12: Control de presión arterial de la población que presentan reacción adversa de las UCSF-B El Derrumbado, UCSF-B El Sitio y UCSF-I Mizata, enero-abril 2018**



Con respecto a la población afectada por una Reacción adversa, el 84% tiene controlada su presión arterial, mientras el 16% no lo tiene.

## 7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La mayor parte de los hipertensos encuestados de las UCSF-B El Derrumbado, UCSF-B El Sitio y la UCSF-I Mizata, corresponde al sexo femenino relacionado al hecho que la mujer consulta con mayor frecuencia, representando un 69% de la población encuestada. Siendo el rango más frecuente de 50 a 59 años con un 42%, seguido del intervalo de 60 a 69 años con un 38%, sumando un 80% del total de la población femenina encuestada. Por el contrario, el sexo masculino, los intervalos de mayor frecuencia son de 40 a 49 y de 50 a 59 años representando un 57% del total de población masculina encuestada.

Según el protocolo de “Guías Clínicas de buenas prácticas en el manejo de Hipertensión Arterial”, el Enalapril es el fármaco de primera línea en el tratamiento de dicha patología, los otros medicamentos de estudio se prescriben con menor frecuencia, por lo tanto se observa que el antihipertensivo más utilizado por la población encuestada es el Enalapril 20 mg/ tableta con un total del 50%, seguido del Amlodipino 5mg/tableta con un 42% y el 8% restante corresponde a la Hidroclorotiazida 25 mg/tableta.

De los encuestados, el 31% presentan reacción adversa a los antihipertensivos de estudio, la mayoría de éstos corresponden a la UCSF-I Mizata, cuya población hipertensa es más extensa que la de las UCSF-B El Derrumbado y UCSF-B El Sitio.

Siendo el Enalapril, el antihipertensivo más utilizado, es el responsable del 75% de reacciones adversas sufridas por la población encuestada, no obstante, los otros fármacos de estudio también causan efectos indeseado, el Amlodipino es el responsable del 21% de consecuencias, como por ejemplo el edema.

Con respecto al tiempo de evolución de la Reacción Adversa, el 84% de los encuestados expresaron en meses el efecto indeseado.

La Reacción Adversa más frecuente que afecta a la población de estudio, es la tos, siendo ésta la responsable del 79% de los efectos indeseados, sin embargo, el 76% expresa poco nivel de impacto de los antihipertensivos de estudio. Por consiguiente, ninguno de los pacientes ha presentado una reacción adversa grave (Hospitalización o Incapacidad).

En cuanto a la población afectada por una Reacción adversa, el 84% tiene controlada su presión arterial.

## 8. CONCLUSIONES

Se concluye lo siguiente:

- El antihipertensivo más utilizado por la población de Derrumbados, El Sitio y Mizata es el Enalapril 20 mg/tableta, por lo tanto, es el fármaco que causa más Reacciones Adversas.
- La Reacción Adversa que más afecta a la población es la Tos, motivo por el que muchos pacientes consultan a las UCSF con el fin de solicitar cambio de medicamento.
- La población que es medicada con 2 tabletas al día es la que presenta mayor frecuencia de Reacciones Adversas, a mayor dosis, incrementa el riesgo.
- El edema, es el segundo efecto adverso más encontrado, debido al Amlodipino.
- El tiempo de evolución de la Reacción Adversa principalmente es de MESES, dato que está relacionado con el tiempo de inicio del antihipertensivo.
- La mayoría de pacientes con reacciones adversas mantiene valores normales de presión arterial

## 9. RECOMENDACIONES

- A las generaciones futuras y a instituciones: a favorecer la investigación sobre este tema que al momento se encuentra árida con respecto a la información. Sin embargo, esta investigación inicial servirá de base para profundizar más sobre Farmacovigilancia ya sea de estos medicamentos o de otros.
- A la población en general: seguir reportando este tipo de Reacciones Adversas, porque es preferible hacer cambio de medicamento a dejar de tomarlo. Que acudan al establecimiento de salud más cercano para control médico y chequeo constante de su presión arterial, que le pregunten al personal de salud siempre sobre el resultado (en dado caso que éste no lo haga).
- A la población masculina: que consulten a la UCSF al presentar una Reacción Adversa, ya que en muchas ocasiones no consultan por los estereotipos de la sociedad.
- A los médicos de Servicio Social quienes tienen cercanía con esta población: que sean responsables en la prescripción de fármacos para estabilizar o disminuir los síntomas de las patologías que afectan a los pacientes, así mismo la detección precoz de efectos indeseados.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Bousset P, Bonnemain H, Bové J. History of Pharmacy and Pharmaceutical Industry. Paris, France: Asclepius Press; 1982.
2. Erill S. Avances en las técnicas de detección de reacciones adversas de los medicamentos. En Barcelona, España: Salvat Editores; 1974. p. 124-48.
3. Raquel Herrera Comoglio, Luis Alesso. Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos [Internet]. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina; 2012 [citado 28 de abril de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22289es/s22289es.pdf>
4. Ministerio de Salud. Lineamientos Técnicos para Actividades de Farmacovigilancia [Internet]. 2017 [citado 27 de abril de 2018]. Disponible en: [http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos\\_tecnicos\\_actividades\\_farmacovigilancia.pdf](http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_tecnicos_actividades_farmacovigilancia.pdf)
5. Ley de Medicamentos | D.L. No.1008, publicado D.O. No.43, Tomo No.394 de fecha Viernes 2 de Marzo de 2012 [Internet]. CNFV. [citado 27 de abril de 2018]. Disponible en: <http://cnfv.salud.sv/download/ley-de-medicamentos/>
6. Betancourt JLR, Vigil JLG, Barnés CG, Santillán DH, Gutiérrez LJ. Farmacovigilancia I. El inicio. :4.
7. Grupo de trabajo en Farmacovigilancia OP de la S. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. Washington DC; 2010 [citado 28 de abril de 2018]. 78 páginas. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
8. Bragulat E, Antonio MT. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos. Med Integral. :215-21.
9. Díaz-Maroto S. Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA). Farmacología e indicaciones terapéuticas. Offarm. :80-9.
10. Bertram Katzung. Basic & Clinical Pharmacology (9 edición) [Internet]. McGraw-Hill Medical; 2007 [citado 28 de abril de 2018]. 250-253 p. Disponible en: <http://file.zums.ac.ir/ebook/188-Basic%20and%20Clinical%20Pharmacology%2012th%20Edition=Bertram%20Katzung%20Susan%20Masters%20Anthony%20Trevor=007.pdf>

11. Reily RF, Jackson EK. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: Mac Graw Hill; 2011. 671-719 p.
12. Igor M, García MC. Los antagonistas del calcio en la hipertensión arterial. 2007;2:7.
13. Diferencias y similitudes entre los Bloqueadores de los Receptores del Calcio (Antagonistas del Calcio).
14. Córdoba García R. Reacciones adversas a los fármacos antihipertensivos. Aten Primaria. :420-4.
15. ZAMORA SG, PARODI R. Tos y angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: ¿siempre es culpable la medicación? Rev Argent Cardiol. 2011;79:7.
16. MRC Working Party. En: Medical Research Council Trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ; 1992. p. 304:405-12.
17. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. Hypertension. En 2004. p. 963-9.

## 11. ANEXOS

### 11.1 Entrevista Estructurada: Instrumento de recolección de datos



**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE MEDICINA**

**TEMA: "FARMACOVIGILANCIA EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN DE SALUD: REACCIONES ADVERSAS DE ANTIHIPERTENSIVOS PRESCRITOS A PACIENTES DE 30 A 80 AÑOS".**

#### INFORMACIÓN DEL PACIENTE

- UCSF: \_\_\_\_\_
  - Código asignado: \_\_\_\_\_
  - Sexo:            Masculino\_\_\_\_\_    Femenino\_\_\_\_\_
  - Edad:            30-39 años \_\_\_\_\_  
                      40-49 años \_\_\_\_\_  
                      50-59 años \_\_\_\_\_  
                      60-69 años \_\_\_\_\_  
                      70-80 años \_\_\_\_\_
  - Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_
1. ¿Con cuál de los siguientes antihipertensivos está siendo tratado?  
Enalapril 20 mg/tableta \_\_\_\_\_  
Amlodipino 5mg/tableta \_\_\_\_\_  
Hidroclorotiazida 25mg/tableta \_\_\_\_\_
2. ¿Cuántas tabletas le han prescrito al día?  
Una tableta \_\_\_\_\_  
Dos tabletas \_\_\_\_\_
3. ¿Ha presentado alguna reacción adversa ante el antihipertensivo prescrito?  
Sí \_\_\_\_\_  
No \_\_\_\_\_

*Si la respuesta es Sí, continuar con pregunta 4, caso contrario, no prosiga con la entrevista.*

4. Describa los síntomas de las reacciones adversas (Sintomatología por fila)

---

---

---

---

5. ¿Cuándo comenzó la reacción adversa? Día/Mes/Año

---

6. Describa la reacción adversa con sus propias palabras:

---

---

---

7. ¿Cuánto tiempo se utilizó el medicamento antes que apareciera la reacción adversa?

Días \_\_\_\_\_

Meses \_\_\_\_\_

Años \_\_\_\_\_

8. ¿Como ha impactado la reacción adversa en su vida cotidiana?

Nada \_\_\_\_\_

Poco \_\_\_\_\_

Mucho \_\_\_\_\_

9. ¿La reacción adversa ha provocado una de las complicaciones siguientes (Graves)?

Hospitalización \_\_\_\_\_

Incapacidad \_\_\_\_\_

Ninguna de las anteriores \_\_\_\_\_

10. ¿Se ha controlado su presión arterial?

Sí \_\_\_\_\_

No \_\_\_\_\_

No sabe \_\_\_\_\_

## 11.2 Cuestionario de RAM

	 <p style="font-size: small;">CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA</p>	<b>FORMULARIO DE NOTIFICACION DE SOSPECHA DE RAM</b> <small>(REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS)</small>	Versión 2		
		SP-01.POE01.FOR02	Página 1 de 1		

Código \_\_\_\_\_ Fecha de notificación \_\_\_\_\_

**I. Información del Paciente**

Nombre y Apellido:	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Número de Expediente clínico:	edad (años):
Peso: _____ Kg	

**II. Datos Clínicos**

Paciente: Hospitalizado  Ambulatorio  Emergencia

Indicación de uso (diagnóstico): \_\_\_\_\_

Antecedentes Clínicos: \_\_\_\_\_

Exámenes de Laboratorio: \_\_\_\_\_

**III. Tratamiento**

Nombre del Medicamento Sospechoso	Dosis Diaria	Vía de Administración	Fecha de Inicio	Fecha de Finalización

Medicamentos concomitantes

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**IV. Descripción de las Reacciones Adversas**

Reacciones Adversas	Fecha de inicio	Fecha de finalización	Seriedad: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
			Si el caso fue serio señale el desenlace:
			Anomalías Congénitas <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/>
			Amenaza de la vida <input type="checkbox"/> Hospitalización <input type="checkbox"/>
			Discapacidad <input type="checkbox"/> Otra condición médica importante <input type="checkbox"/>

¿Desapareció la reacción adversa al suprimir el medicamento sospechoso? Si  No  No se sabe

¿Reapareció la reacción al reiniciar el medicamento sospechoso? Si  No  No se sabe

**V. Información del Medicamento Sospechoso**

Nombre Genérico:	Concentración:
Forma Farmacéutica:	Presentación:
Nombre Comercial:	Lote:
Fabricante:	Vencimiento:

**VI. Notificador**

Nombre completo:	Profesión:
Correo electrónico:	Teléfono:
Nombre del Establecimiento:	

\_\_\_\_\_

Firma y sello del Notificador